



Synthèse de sessions du 45^{ème} EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE

Rotterdam (les pays-bas) 8-11 juin 2022



Symposiums

- S 01 : CF Research in the roaring twenties
- S 02 : New antimicrobial therapy
- S 05 : A whole new world - Physiotherapy management in good responders to modulator therapy: ideas please!
- S 07 : Infection beyond CFTR modulators
- S 08 : Monitoring cystic fibrosis in 2022 – Research tools or ready for clinic?
- S 13 : What's next for CFTR modulators?
- S 23 : The changing face of newborn screening for cystic fibrosis
- SS 01 : Making time for exercise and physical activity

Workshops

- WS 06 : Expanding the use and knowledge on CFTR modulators
- WS 07 : Factors influencing lung function and survival
- WS 14 : Measuring outcomes: where physiotherapy makes a difference

Posters



Symposiums

45th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE
8 – 11 JUNE 2022 | ROTTERDAM, THE NETHERLANDS



SYMPOSIUM 1

CF Research in the Roaring twenties

La recherche en mucoviscidose dans les années folles

Alexandre Coudrat

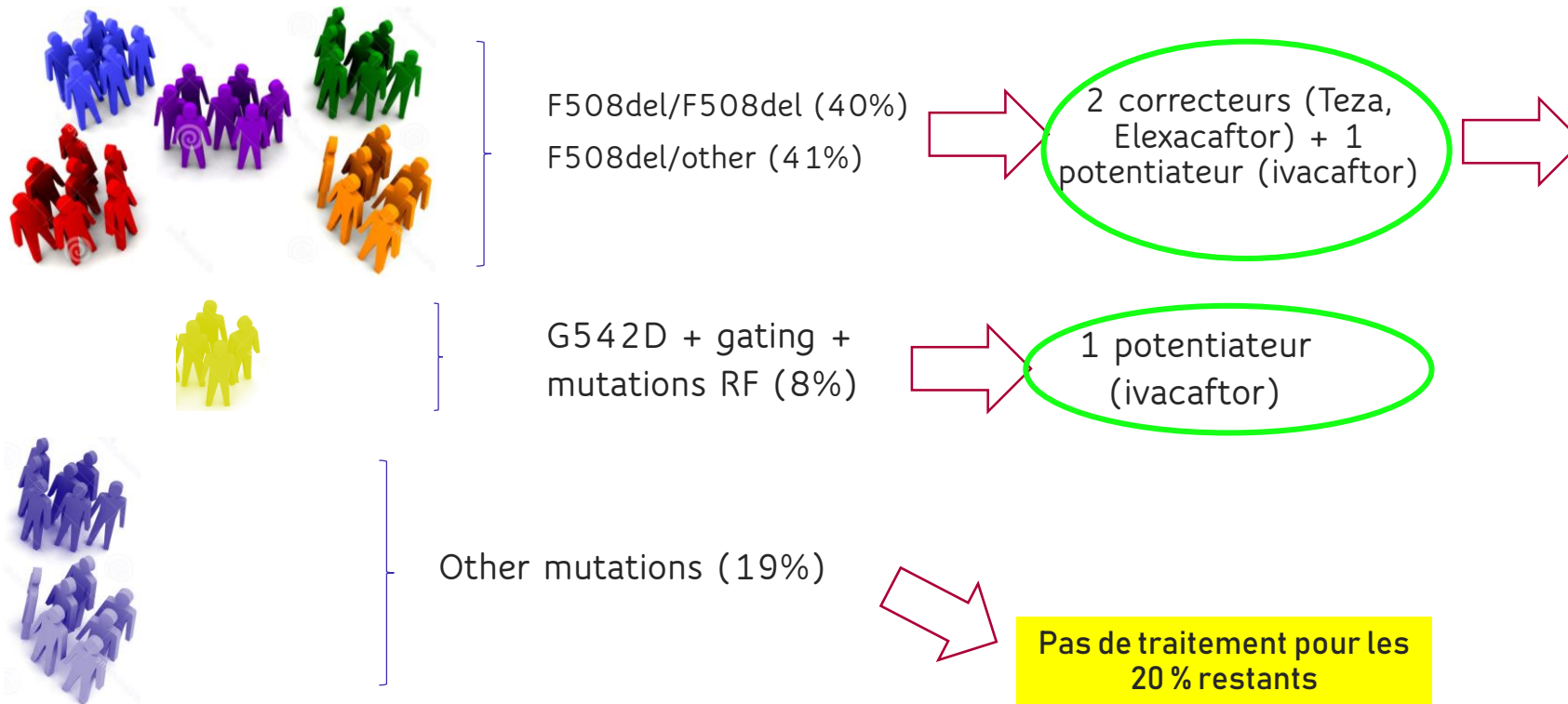
Mots clés : Essais cliniques / Nouvelles thérapies / recherche fondamentale

1. *Teratyping* ou médecine personnalisée?
2. Réparation versus modulation: Qu'est ce qui est le mieux?
3. Décentralisation des soins cliniques et des essais cliniques randomisés
4. Nouveaux paramètres d'imagerie dans les essais cliniques.



Teratyping ou médecine personnalisée?

Therotyping : Thérapies spécifiques aux mutations CF

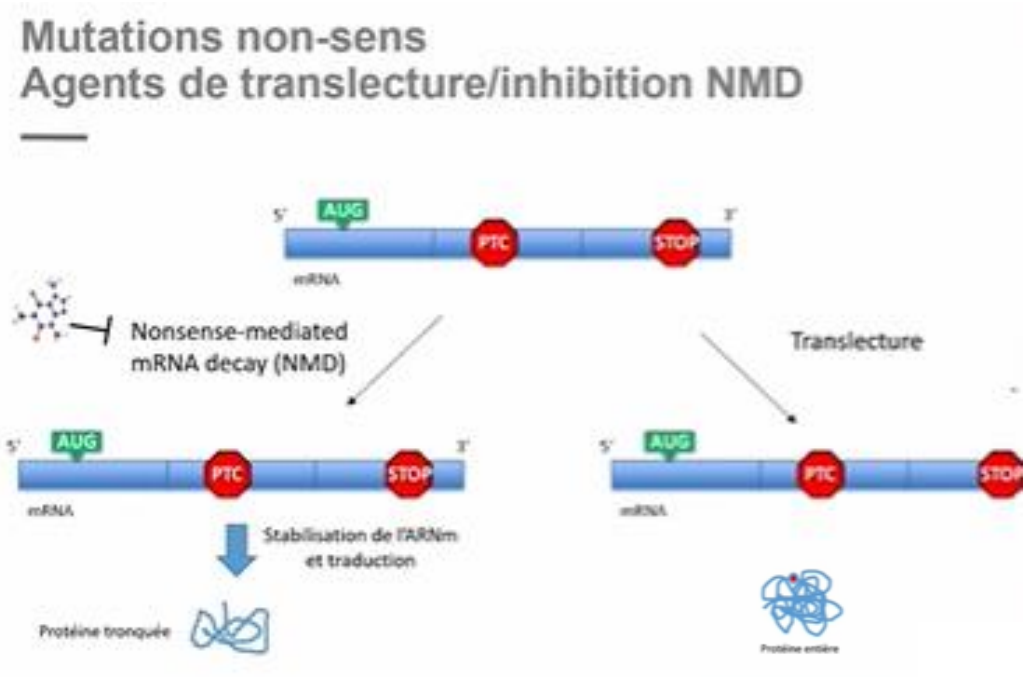


Pas ou peu de bénéfices (?%)
Pas d'accès (?%)

Nous avons besoin de trouver d'autres moyens d'apporter la protéine CFTR F508del à la surface de la cellule

Hypothèse : Il existe encore des facteurs inconnus qui retiennent la protéine CFTR F508del dans le réticulum endoplasmique

Mutations de classe I : screening de 50 nouvelles molécules



	molécules	Phase de développement
Inhibiteurs du NMD	amlexanox	préclinique
	NMDI 1	
	SMG1i	
	Patéamine A	
	caféine	
Agents de translecture	ataluren	Essais cliniques
	ELX-02	
	2,6-diaminopurine	préclinique
	RTC14	
	Escin	
	Potentiateurs d'agents de translecture	

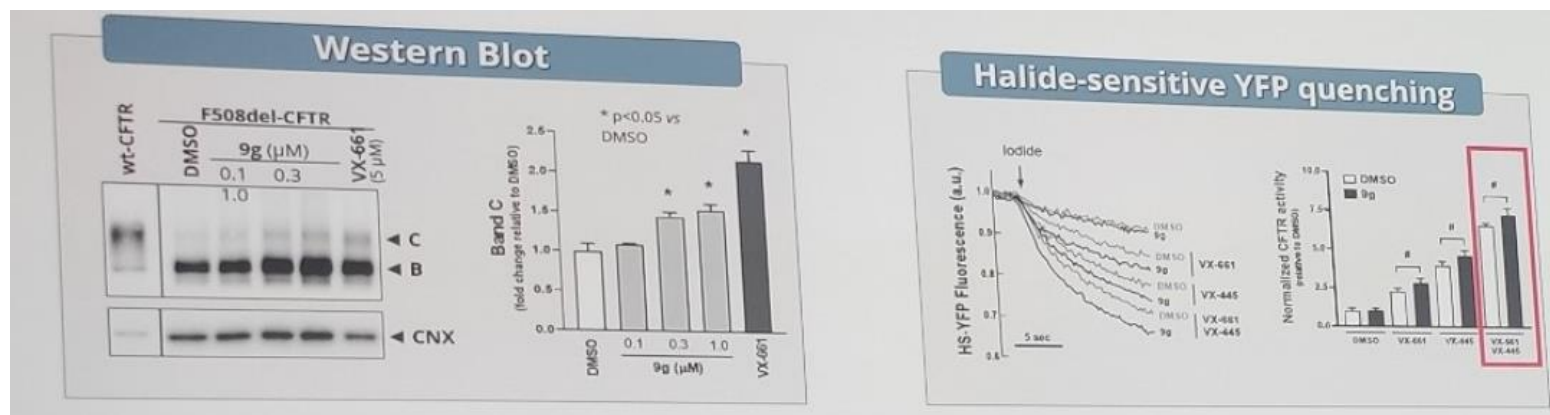
On évalue la réponse de la molécule en mesurant le taux d'ARNm présent

Certaines molécules ont montré leur efficacité : des agents de translecture et des inhibiteurs du NMD (non-sense mediated decay = dégradation de l'ARNm non-sens).

Mutation de classe II : Criblage pour identifier les gènes pouvant être impliqués dans le transport de la protéine CFTR F508del

227 gènes ont été identifiés comme pouvant avoir un rôle significatif.

En particulier, le gène GRK5.



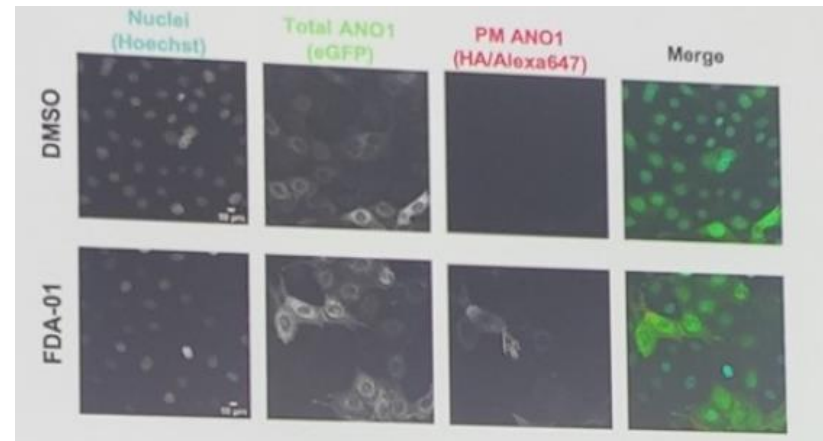
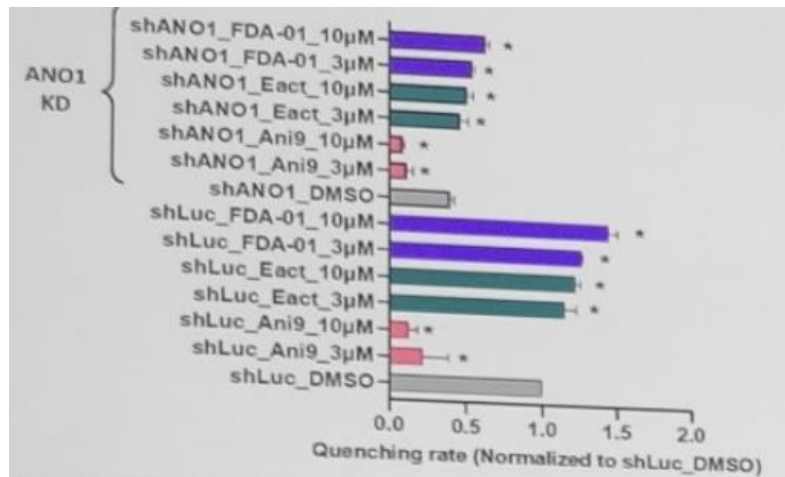
L'inhibiteur de GRK5 restore la protéine CFTR F508del

Cela pourrait être une nouvelle thérapie potentielle en addition du TEZA/IVA.

Voie alternative aux canaux chlorure comme cible thérapeutique potentielle (mutations de classe VII)

TMEM16A/Ano1 est exprimé dans les voies aeriennes

Un screening de médicaments approuvés par la FDA a été fait sur des organoïdes nasaux humains CF et a permis d'identifier plusieurs molécules dont le FDA-01.



FDA-01 améliore la fonction de TMEM16A après une longue durée d'exposition (24h)

FDA-01 est un nouvel amplificateur de TMEM16A

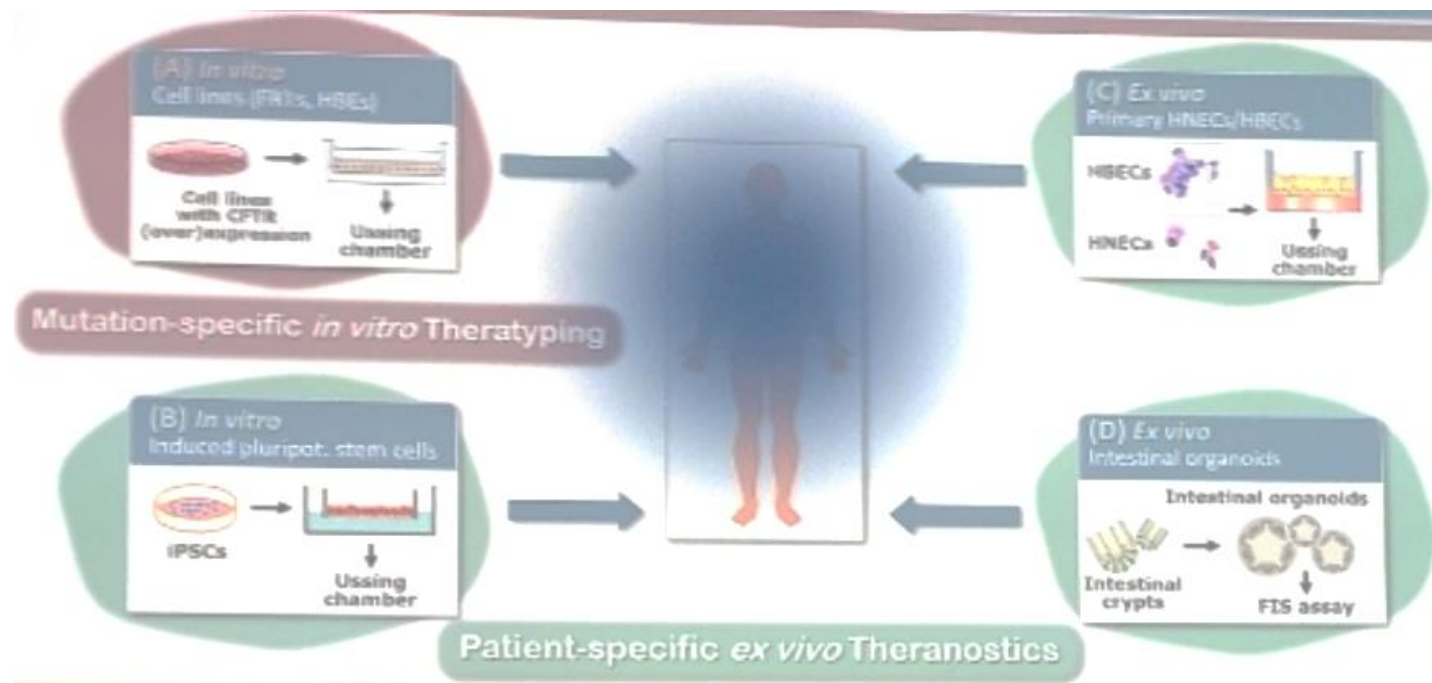
Les différents systèmes pour prédire l'efficacité de modulateurs de CFTR :

Therotyping vs Theranostique

Therotyping : traitement prescrit en fonction du type de mutation (F/F, F/RF, F/MF,...)

VS

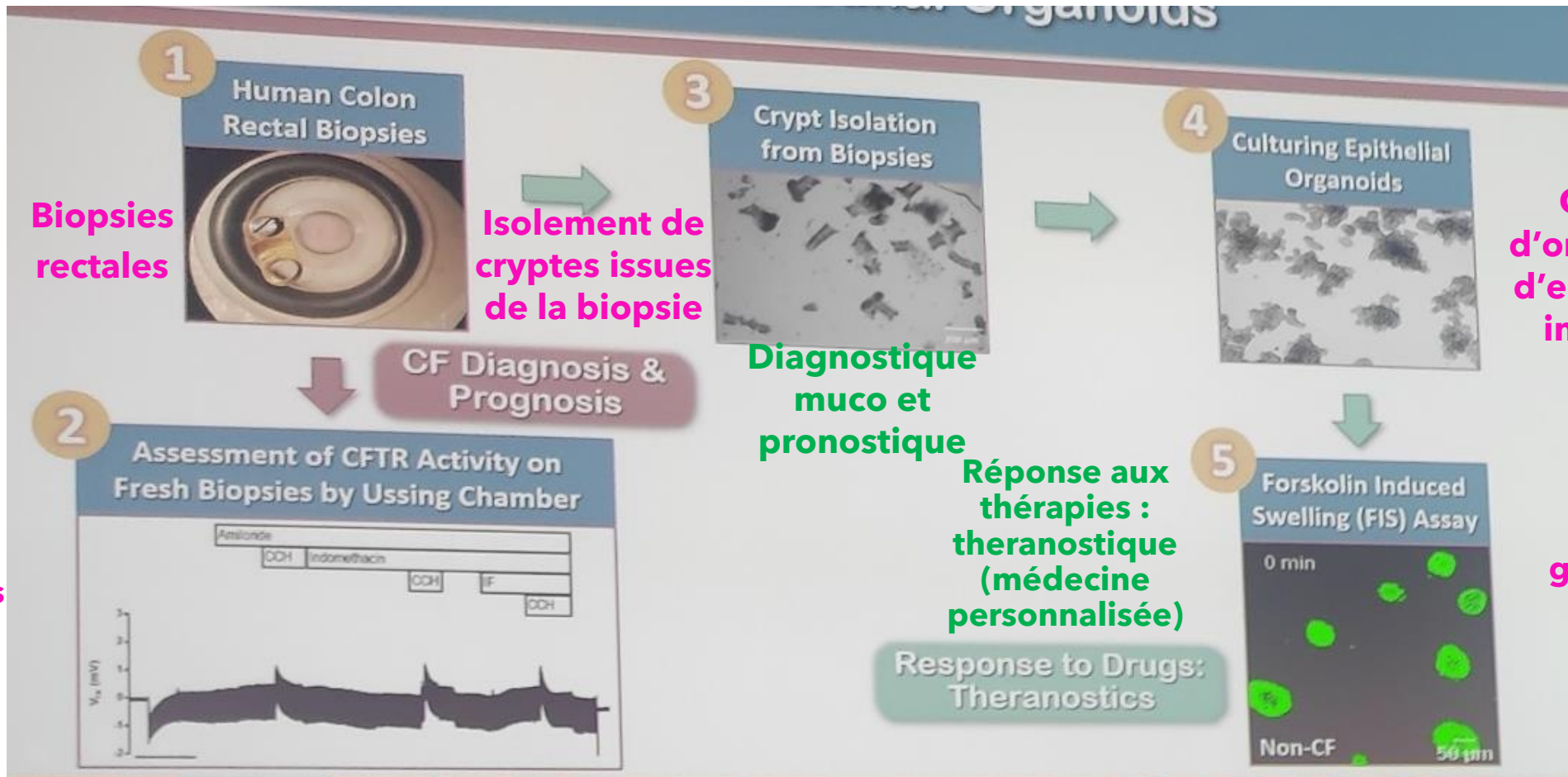
Theranostique : Médecine personnalisée.



Le therotyping est moins spécifique.

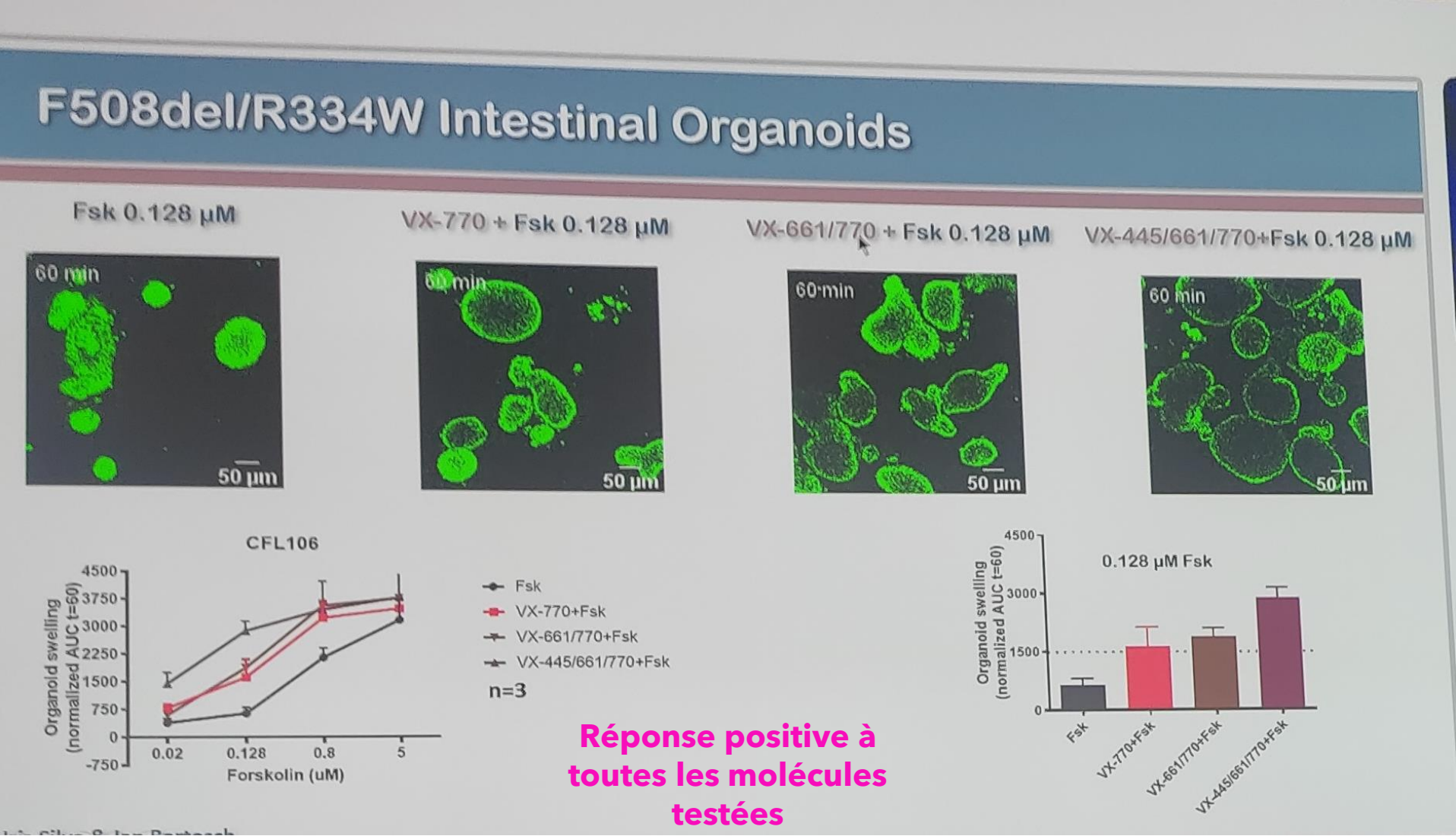
Alors que les **thérapies personnalisées** apportent le bon médicament à la bonne **personne**

Médecine personnalisée : de la biopsie rectale aux organoïdes



Évaluation de l'activité CFTR sur des biopsies fraîches par chambre de Ussing

Réponses d'organoides intestinaux F508del/R334W à différentes molécules



Résumé des réponses d'organoïdes au KAFTRIO (résultats préliminaires)

Genotype	VX-661/VX-445/VX-770
F508del/F508del	Positive response
F508del/R334W	Positive response
F508del/N1303K	Positive response
F508del/711+1G>T	Positive response
W57G/3272-26A>G	Positive response
Q1100P/S4X	Positive response
2789+5G>A/M1137R	Positive response
W1089X/N1303K	No response
F508del/2184insA	No response
R560SS/R560S	No response
3120+1G>A/3120+1G>A	No response
I507del/Q809X	No response

THÉRAPIES EN FONCTION DES DIFFÉRENTES CLASSES DE MUTATIONS

EN RÉSUMÉ :

Mutations STOP (Classe I) : Des gènes & des composés (inhibiteurs du NMD) empêchant la dégradation et stabilisant les ARNm non-sens ainsi que des translecteurs ont été identifiés.

Mutations « Transport » (Classe II) : la trithérapie ETI est sur le marché mais ne fonctionne pas chez tous les patients (test de la sueur pas complètement normalisé chez certains : 42 mm/L). Un screening de gènes a permis de mettre en évidence de nouvelles cibles et l'addition de molécules aux modulateurs déjà approuvés.

Mutations Classe VII : De nouveaux gènes & composés améliorant le transport et la fonction de canaux alternatifs au canal chlore (TMEM16A) ont été identifiés.

Médecine personnalisée / Théranostique: Des tests sur les organoïdes issus des patients permettent de prédire de mutations rares (ou communes) à de nouvelles thérapies ou à des thérapies déjà approuvées.



Reparation ou modulation: quel est le mieux ?

George Retsch-Bogart

RÉPARATION :

= Synthèse de la protéine CFTR fonctionnelle par :

- ✓ Thérapie génique (gene editing).
- ✓ Translecture de codon stop
- ✓ Modifier les variants d'épissage

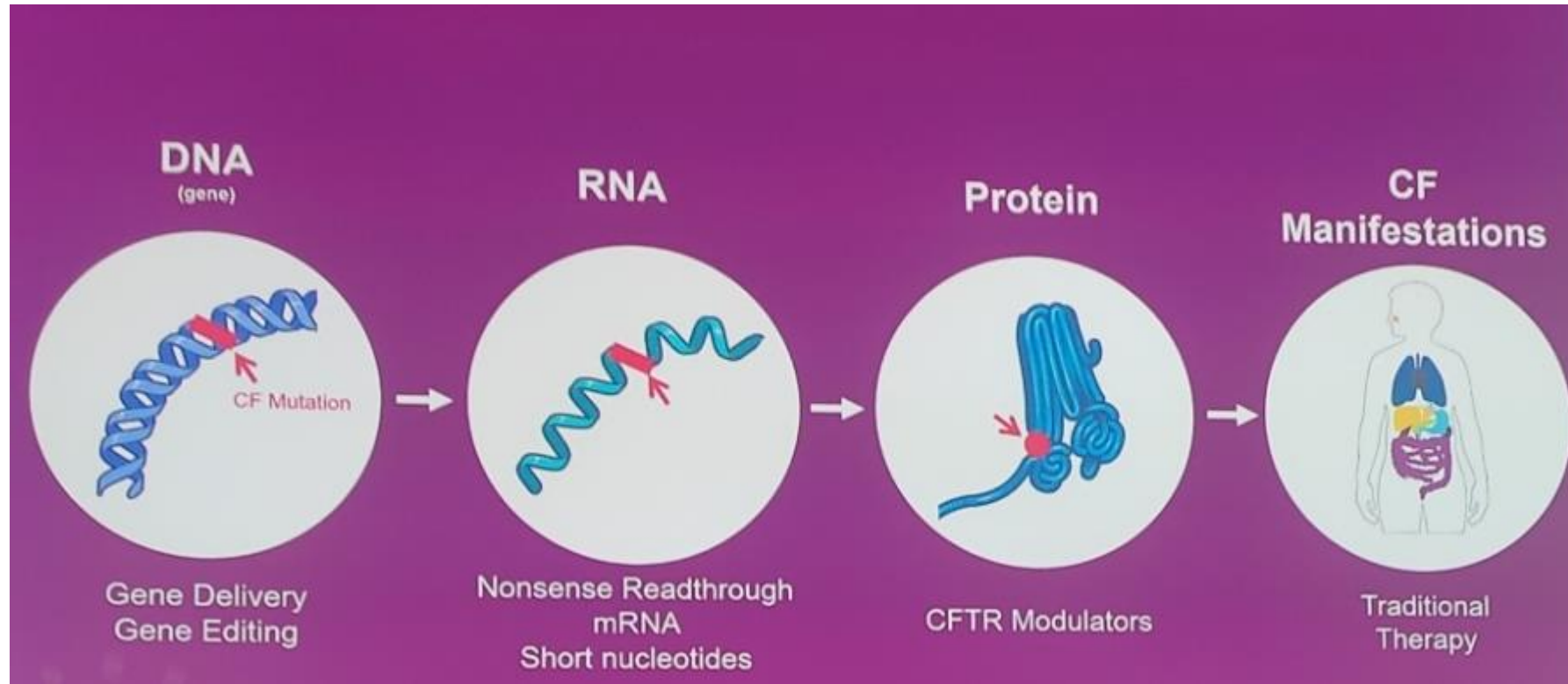


MODULATION :

= Améliorer la fonction de la protéine CFTR :

- ✓ En normalisant la conductance de la protéine.
- ✓ En corrigeant le repliement de la protéine.
- ✓ En amplifiant la synthèse de la protéine afin d'en augmenter le nombre.
- ✓ La combinaison de tous ces paramètres.

LES 4 STRATEGIES POUR TRAITER LA MUCOVISCIDOSE:



Thérapie génique

Agents de translecture

Modulateurs de CFTR

Traitements traditionnels

**ARNm
Oligonucléotides**



VARIANTS CFTR EN FONCTION DE LA RACE ET DE L'ETHNICITE

Blancs non-hispaniques :

Classes I - III: 73% Classe IV-V: 13% Non-classifié: 11% Non entièrement génotypé: 3%

Noirs / Afro-américains :

Classes I - III: 56% Classe IV-V: 8% Non-classifié: 27% Non entièrement génotypé: 9%

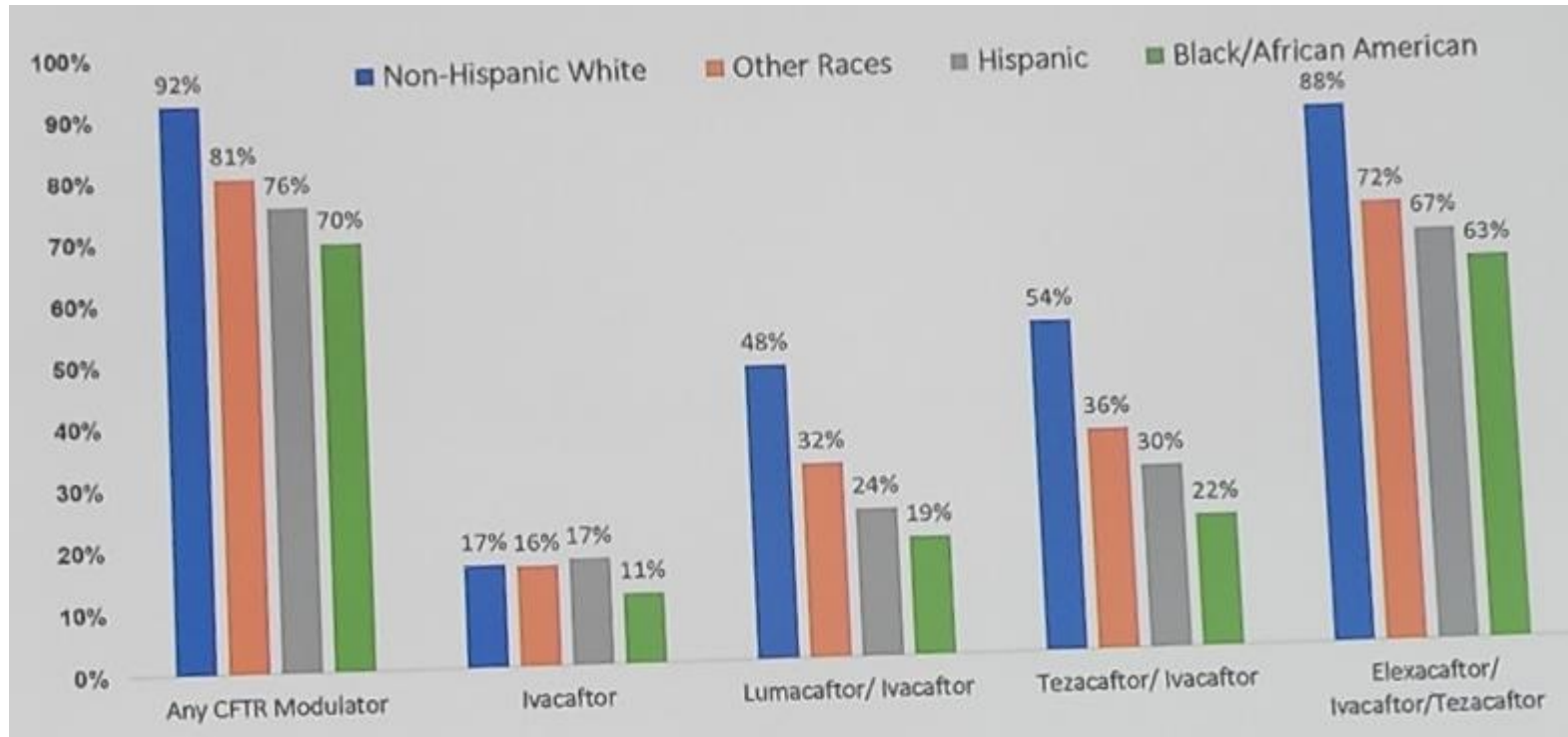
Hispanique :

Classes I - III: 53% Classe IV-V: 15% Non-classifié: 24% Non entièrement génotypé: 8%

Other races :

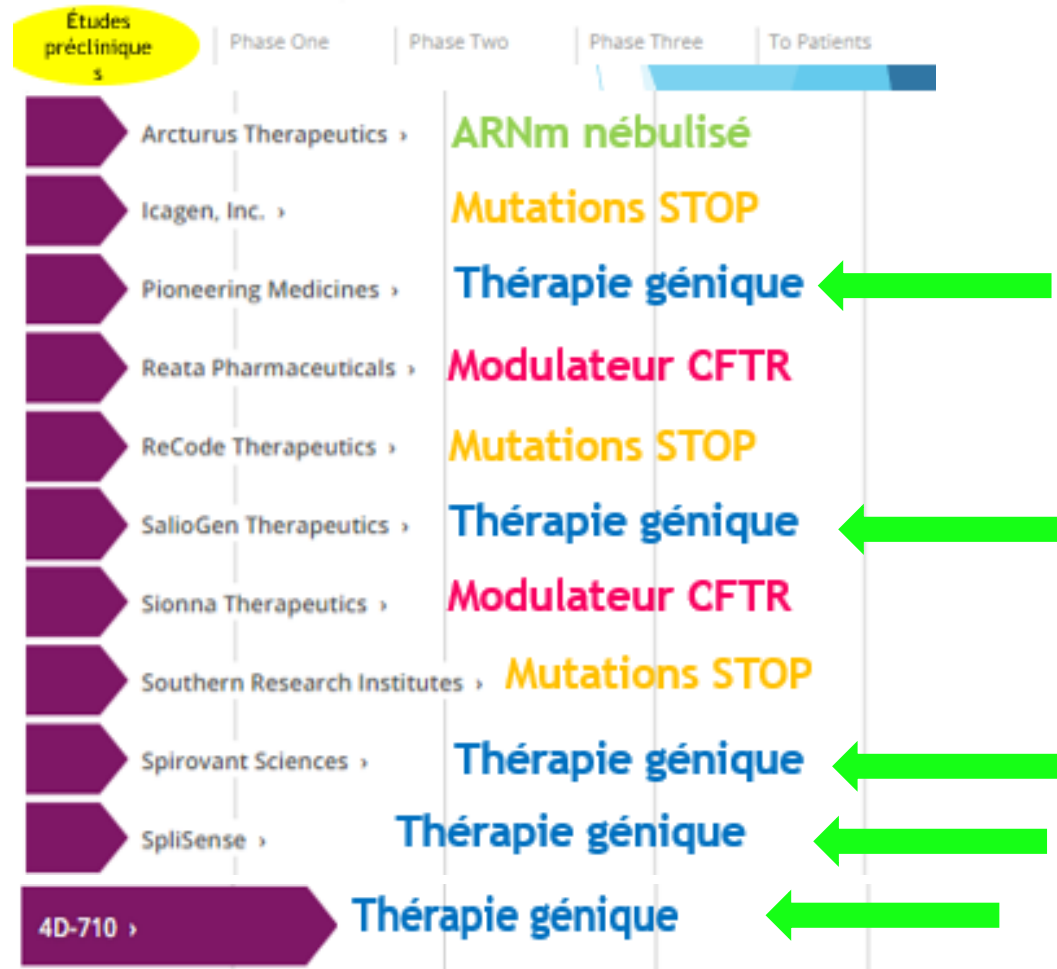
Classes I - III: 54% Classe IV-V: 15% Non-classifié: 21% Non entièrement génotypé: 10%

L'ACCÈS AUX MODULATEURS EN FONCTION DE LA RACE ET DE L'ETHNICITE



Il y a une disproportion de variants non-éligibles aux modulateurs pour certaines races/ethnicités (noirs/hispaniques)

LES THÉRAPIES GÉNIQUES EN DÉVELOPPEMENT CLINIQUE / PRÉ-CLINIQUE



PLUS DE 60 PROGRAMMES INDUSTRIELS POTENTIELS FINANCÉS





MODULATEURS APPROUVÉS PAR LA FDA :

- Kalydeco® (ivacaftor)
 - ≥ 4 months of age with one of 97 specified mutations (i.e., G551D)
- Orkambi® (lumacaftor/ivacaftor)
 - ≥ 2 years of age with two copies of F508del
- Symdeko®/Symkevi® (tezacaftor/ivacaftor)
 - ≥ 6 years of age with two copies of F508del or with a single copy of 154 specified mutations
- Trikafta®/Kaftrio® (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor)
 - ≥ 6 years of age and ≥1 copy of F508del or ≥ 1 of 177 specified mutations

NOUVEAUX PROGRAMS DE MODULATEURS EN DÉVELOPPEMENT:

Vertex VX121/TEZ/D-IVA	Phase 3 program in progress VX20-121-102 RDBPC, F/min VX20-121-103 RDBPC, F/F, FG or F/RF
AbbVie	Phase 2 program in progress ABBV-119/galicaftor (ABBV-2222)/novocaftor (ABBV-3067)
Sionna	SION-638, SION-109 NBD1, ICL4, TND1 candidates



IMPACTS CLINIQUES DES MODULATEURS DE CFTR

Evidence clinique très importante :

- *Amélioration du VEMS*
- *Réduction des exacerbations pulmonaires*
- *Amélioration suffisante pour être retiré de liste de transplantation pulmonaire*
- *Augmentation du taux de grossesses.*
- *Retour de cas spectaculaires.*

Changement probable de l'histoire naturelle de la mucoviscidose pour tous les patients sous ces thérapies.

Changement définitif dans l'amélioration attendue des objectifs des futurs essais



AGENTS DE TRANSLECTURE ET OLIGONUCLÉOTIDES ANTI-SENS : OÙ SE SITUENT-ILS RÉELLEMENT ?

- Réparation :
 - *Production d'un ARNm complet pour la traduction et la synthèse de la protéine CFTR.*

- Modulation :
 - *N'interagit pas avec la protéine mais avec les acides nucléiques.*
 - *Petites molécules.*
 - *Les oligonucléotides anti-sens sont aussi des acides nucléiques.*

- Non dépendant d'un vecteur

AGENTS DE TRANSLECTURE ET OLIGONUCLÉOTIDES ANTI-SENS : LES PROGRAMMES EN COURS DE DÉVELOPPEMENT

Eloxx (ELX-02)	Nonsense readthrough; Ph1/2 ELX-02 alone and with CFTR modulators EU/US; In progress
SpliSense (ASO SPL84-23-1)	Rx 3849+10 kb C-to-T mutation splicing defect Late preclinical
Southern Research	Nonsense readthrough Preclinical
Icagen	Nonsense readthrough Preclinical

REPARATION OU MODULATION : COMPARAISON EN 2022

	Réparation	Modulation
Variant CFTR	independant/dependant	Very dependant
Age	≥ 12/18 ans ?	≥ 4 mois
Disponibilité	Non disponible	disponible
Cible	poumons	systemique
Effets indésirables	inconnus à ce jour	transaminases hépatiques, rash, santé mentale
Interactions médicamenteuses	Inconnues (peu probable)	cela dépend de la combinaison
Dosage	journalier, hebdomadaire, mensuel, une dose unique ?	journalier
effets à long terme	inconnus (sujet de préoccupation?)	quelques informations, préoccupation



REPARATION OU MODULATION : QUEL EST LE MIEUX ?

C'est une question complexe.

Questions multiples liées au variant CFTR, à l'âge, la tolérance et la disponibilité.

Est-ce que « réparer » les poumons est suffisant ?

La réponse dépend de qui vous êtes

Est-ce que c'est une question injuste à l'heure actuelle ?

Si vous êtes éligible à un modulateur versus non-éligible, intolérant ou trop jeune.

Pour certains, la réponse serait « les deux », la réparation puis la modulation pour optimiser les résultats.

Aujourd'hui, la réponse semble évidente, demain ce sera peut être différent.

La bonne nouvelle est que les avancées continuent dans les deux approches thérapeutiques. la communauté reste fortement engagée dans ces domaines.

nous n'en avons pas encore fini !



Décentralisation des soins cliniques et des essais cliniques randomisés

Nicholas Simmonds

Décentralisation – Qu'est ce que cela signifie ?

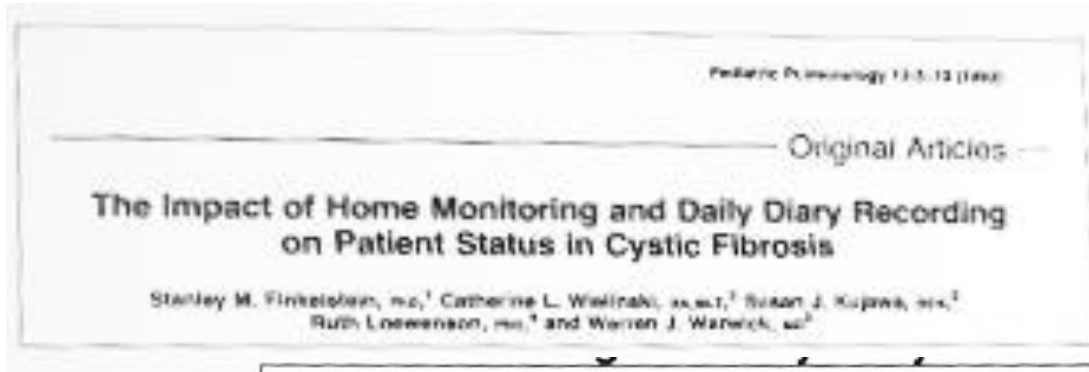
- *Dans les soins*
- *Dans les essais cliniques*

Quel est le degré de développement de la décentralisation ?

Quel a été l'impact de la pandémie de Covid 19 ?

Quelles en sont les opportunités et les challenges ?

DÉCENTRALISATION DES SOINS CLINIQUES - QU'EST CE QUE CELA SIGNIFIE ?



The Clinical Respiratory Journal ORIGINAL ARTICLE

Real-time, once-daily monitoring of symptoms and FEV₁ in cystic fibrosis patients – A feasibility study using a novel device

Sunny Sarfaraz, Zoe Sund and Nabil Jarad

Adult CF Centre, Department of Respiratory Medicine, Bristol Royal Infirmary, Bristol, U.K.

RESEARCH

Systematic review

► Telehealth in cystic fibrosis: a systematic review

Narelle S Cox*, Jennifer A Alison^{†‡}, Tshepo Rasekaba[§] and Anne E Holland^{*§}

*La Trobe University, School of Physiotherapy, Melbourne, Australia; [†]University of Sydney, School of Physiotherapy, Sydney, Australia; [‡]Department of Respiratory Medicine, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia; [§]Physiotherapy Department, Alfred Health, Melbourne, Australia

DÉCENTRALISATION DES SOINS CLINIQUES:

QU'EST-CE QUE C'EST FAISABLE ET EST-CE QUE ÇA MARCHE ?

2 études publiées :

- En pédiatrie

n=148

Age médian = 7,9

Réalisable mais diminution de participation à 2 mois et participation limitée chez les adolescents.

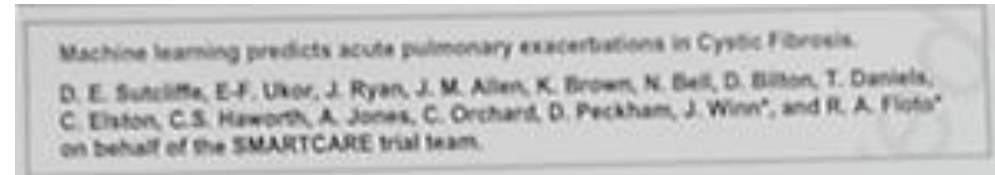


- Chez des adultes

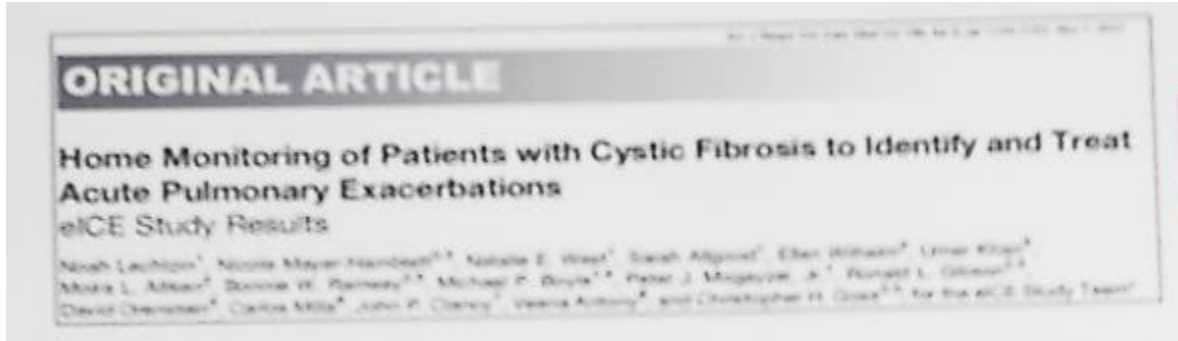
n=147

Fonction pulmonaire quotidienne, oxymétrie, fréquence cardiaque, poids, activité et scores de symptôme.

Algorithmes développés pour détecter les exacerbations pulmonaires

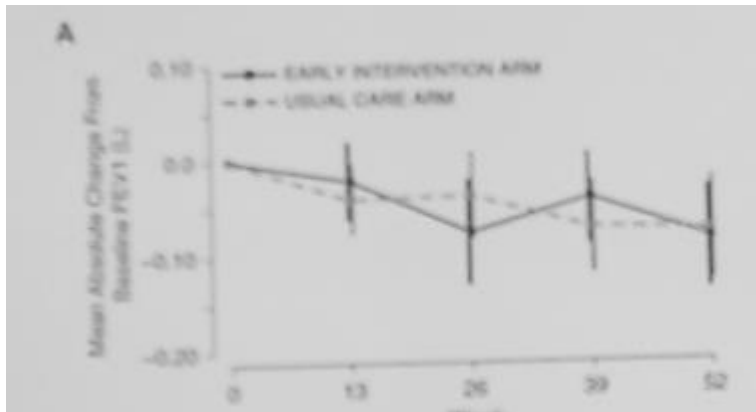


DÉCENTRALISATION DES SOINS CLINIQUES: EST-CE QUE C'EST MIEUX?



n=267

Groupe « spirométrie & scores de symptômes à domicile » versus groupe de soins habituels.



FEV₁ change:
-0.08 L (95% CI, 20.13-20.03; p=0.002) *Early intervention*
-0.07 L (95% CI, 20.13-20.02; p=0.006) *Usual care*

Pas de différence de la fonction pulmonaire à 1 an entre les deux groupes

DÉCENTRALISATION DES SOINS CLINIQUES:

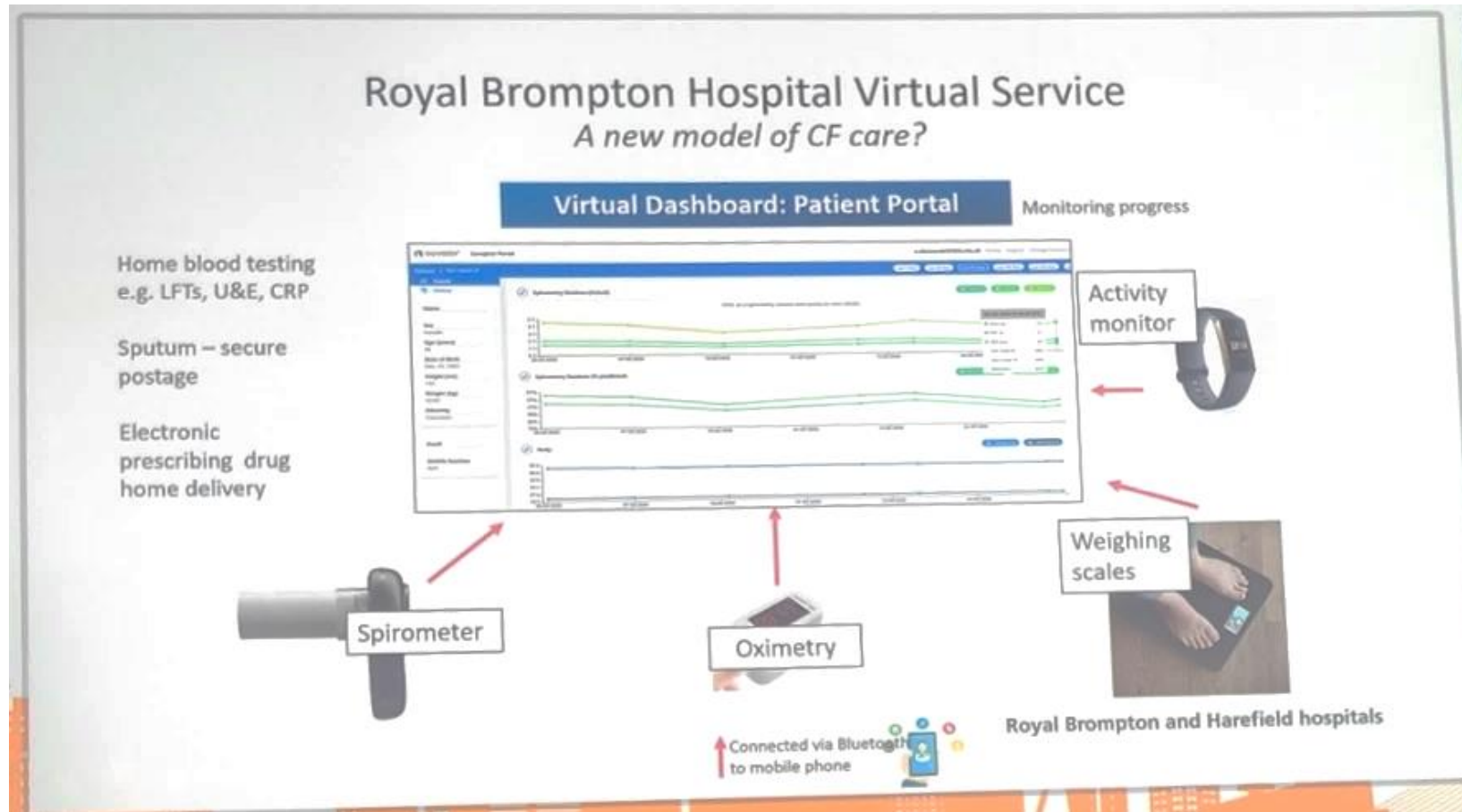
NOTRE EXPÉRIENCE AU ROYAL BROMPTON HOSPITAL DE LONDRES

- Centre CF Adultes n=580
- Région : Londres, sud-est de l'Angleterre et au-delà.
- Moyenne de transport jusqu'au centre > 1 heure à chaque visite + frais de parking & transport.
- Nécessité de prendre une journée de congé
- Des vies de plus en plus occupées : travail, famille...
- Problèmes de contrôle des infections de plus en plus difficiles



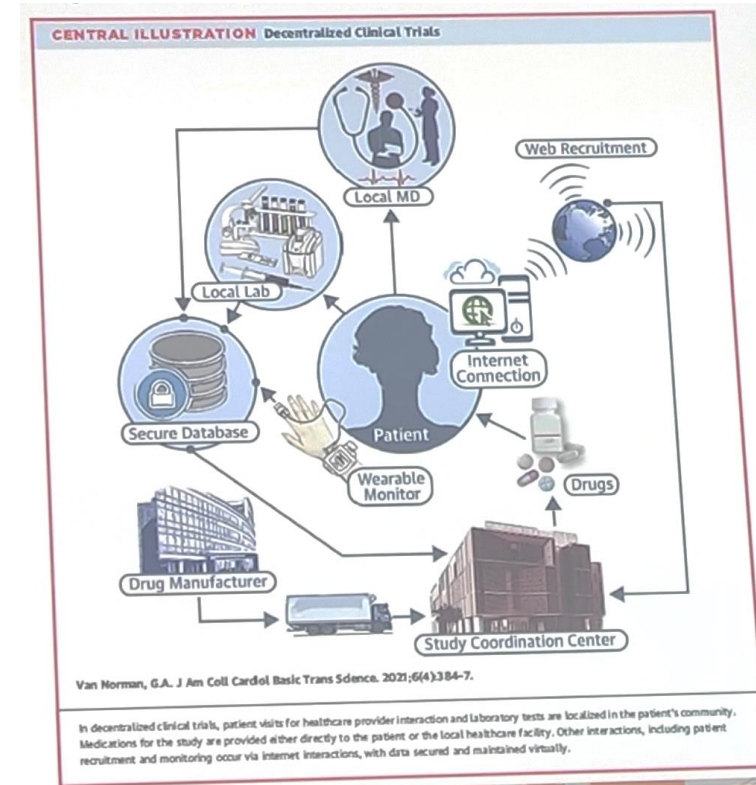
DÉCENTRALISATION DES SOINS CLINIQUES:

NOTRE EXPÉRIENCE AU ROYAL BROMPTON HOSPITAL DE LONDRES



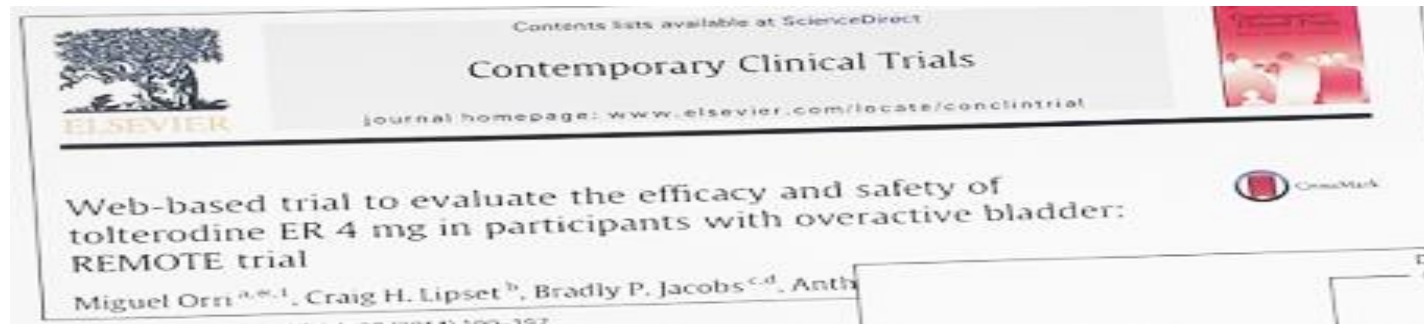
DÉCENTRALISATION DES ESSAIS CLINIQUES & LE RÉGLEMENTAIRE

- Essais cliniques décentralisés aussi appelés « Remote », « direct-to-participant » ou « virtual trials »
- Définis comme un essai réalisé à partir de la télémédecine, à l'aide de prestataires et de technologies connectées et non limité par les barrières géographiques à l'inverse des essais traditionnels.
- les technologies, l'infrastructure et les connaissances se sont développées pour soutenir cette utilisation.



DÉCENTRALISATION DES ESSAIS CLINIQUES:

DÉFINITION

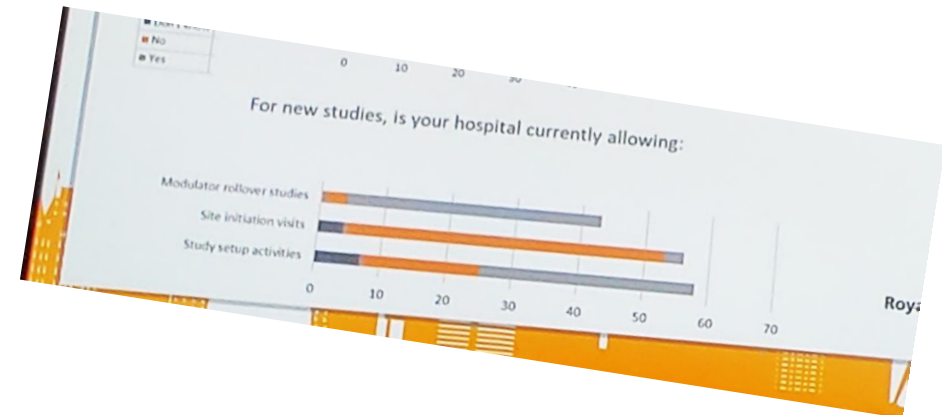
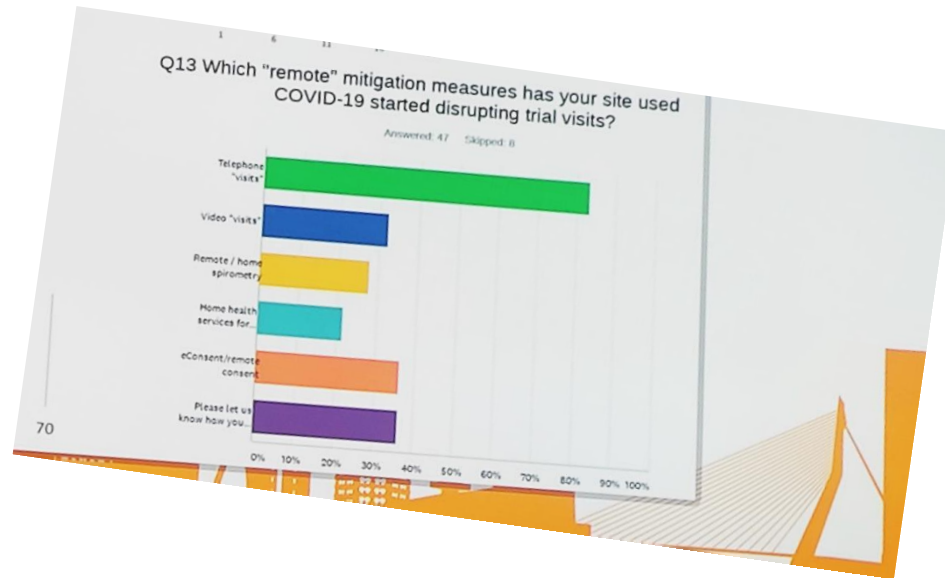


- Le 1^{er} essai clinique décentralisé évaluant un traitement à l'étude sans visite dans des centres investigateurs date de 2011 (Pfizer).
- L'étude a été réalisée grâce à un recrutement et des questionnaires en ligne, des devices électroniques connectés et la délivrance à domicile du traitement à l'étude.
- 5157 patients enregistrés sur le site internet
- 456 patients ont passés le screening, et 18 randomisés (cible 283)

DÉCENTRALISATION DES ESSAIS CLINIQUES:

LE COVID A PERMIS UN CHANGEMENT RAPIDE

- EFCS-CTN survey : impact of Covid19 on CF clinical trials, 2020



- La pandémie de COVID-19 a catalysé le processus de décentralisation des essais cliniques, cela peut alléger le fardeau que représente la participation à un essai clinique et améliorer potentiellement le recrutement.

• DÉCENTRALISATION DES SOINS ET DES ESSAIS CLINIQUES:

- Les plus :
 - ✓ *Pas de barrières géographiques*
 - ✓ *+ commode, - de charges*
 - ✓ *Photographie de la vraie vie*
- Les moins :
 - ✓ *Tous les essais ne sont pas transposables.*
 - ✓ *Acceptabilité des autorités réglementaires.*
 - ✓ *Problèmes techniques des ces matériels/applications.*
 - ✓ *Accès à la technologie : wifi, smartphone*
 - ✓ *Confidentialité & protection des données du patient*

DÉCENTRALISATION DES SOINS ET DES ESSAIS CLINIQUES:

EN RÉSUMÉ

- Pour les soins :
 - ✓ *Les services à distance ou hybrides (hôpital/domicile) se sont développés rapidement.*
 - ✓ *En général, les patients aiment ce genre de service et en demandent.*
 - ✓ *Remplace essentiellement le tête à tête par le virtuel*
 - ✓ *Les systèmes automatisés, l'intelligence artificielle et les systèmes d'alerte sont fonctionnels et ont été mis en place;*
 - ✓ *Efficacité prouvée ?*
- Pour les essais cliniques :
 - ✓ *En retard par rapport aux soins mais en progression.*
 - ✓ *Opportunités excitantes pour potentiellement transformer les essais cliniques et améliorer le taux d'inclusion.*
 - ✓ *Des barrières existent, mais sont-elles toutes insurmontables ?*



Nouveaux paramètres d'imagerie dans les essais cliniques.

Pierluigi Ciet

• Aperçu:

- ✓ *Radiographie pulmonaire : peut-on l'utiliser pour une imagerie quantitative.*
- ✓ *Scanner thoracique : du diagnostique au pronostique.*
 - *Standardisation du protocole de scanner : l'expérience du SCIFI*
 - *Le problème du dosage : de basse dose à ultra basse dose*
 - *détecteur de comptage de photons (PCD-CT) : imagerie d'hyper basse dose et une meilleure qualité d'image.*
- ✓ *IRM pulmonaire : Encore beaucoup de travail à faire*
 - *imagerie structurelle et fonctionnelle (concept VIPS)*
 - *Etude de suivi à court terme*
 - *Standardisation, harmonisation et automatisation*

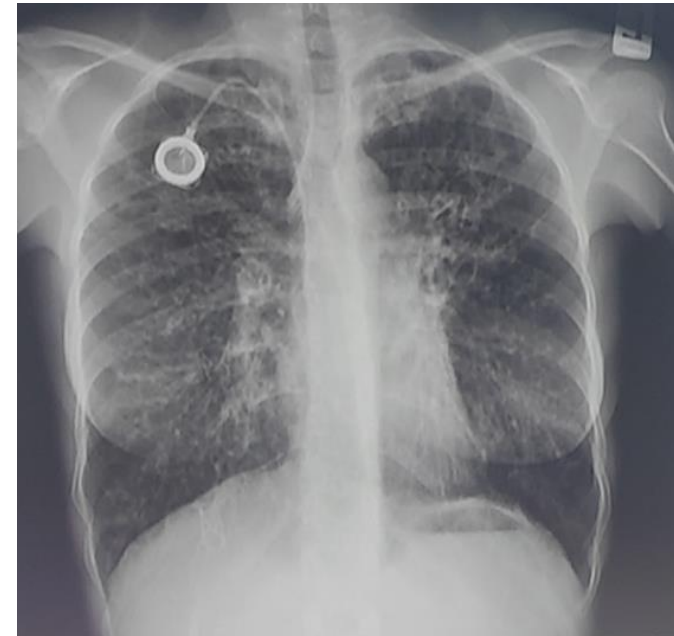
RADIOGRAPHIE PULMONAIRE

Les plus

- ✓ *Sensibilité élevée.*
- ✓ *Standardisation faisable*
- ✓ *Rapide, précise, complète.*
- ✓ *Presque insensible au mouvement*
- ✓ *Données quantitatives*
- ✓ *Déjà bien validée*
- ✓ *Nouveauté : Radio. Pulmonaire dynamique (permet l'évaluation des effets du traitement lors d'une exacerbation pulmonaire).*

Les moins

- ✓ *Radiations.*
- ✓ *imagerie fonctionnelle limitée.*





SCANNER PULMONAIRE : LES DERNIÈRES ACTUALITÉS

Standardisation du protocole de scanner pulmonaire au sein du CTN pour les essais cliniques :

- ✓ SCIFI-CF (standardisation d'imagerie thoracique pour les interventions et la médecine personnalisée en mucoviscidose)
- ✓ SOP
- ✓ Certification des centres par le biais de LungAnalysis.erasmusmc.nl
- ✓ 16 centres CTN au départ, aujourd'hui 58 centres.
- ✓ Scanner de qualité équivalente avec une dose moindre (-97% UBD)
- ✓ Et des coupes plus fines grâce au scanner à comptage photonique (PCD-CT).
- ✓ Scoring & intelligence artificielle ++(AA-LungQ)



IRM PULMONAIRE :

Les plus

- ✓ *Pas de radiation.*
- ✓ *Imagerie fonctionnelle*
- ✓ *Images déjà comparable à celles du scanner*

Les moins

- ✓ *Standardisation difficile*
- ✓ *Paramètre post-processus limité.*
- ✓ *Nécessite une sédation pour les enfants en bas âges.*

⇒ Challenge dans la mucoviscidose dans les prochaines années.



CE QU'IL FAUT RETENIR:

Radiographie :

- ✓ *utilisation nulle ou limitée.*

Scanner :

- ✓ *Standardisation obligatoire*
- ✓ *Du scanner base dose à ultra basse dose, voir hyper basse dose PCD-CT)*
- ✓ *permet une imagerie quantitative personnalisée*

IRM :

- ✓ *Différence significative de la qualité des images selon les marques et les modèles.*
- ✓ *Du scanner base dose à ultra basse dose, voir hyper basse dose PCD-CT)*
- ✓ *Necessite le développement et la validation de software.*

45th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE
8 – 11 JUNE 2022 | ROTTERDAM, THE NETHERLANDS



Nouvelles thérapies antimicrobiennes

Morgane AUFFRET



Comment et quand l'association de thérapies est-elle pertinente?

Pseudomonas Aeruginosa chez les patients atteints de mucoviscidose

Oana Ciufu
Costerton biofilm center
University of Copenhagen

Antibiothérapie anti pseudomonale intraveineuse simple ou combinée chez les personnes atteintes de mucoviscidose

Poppy Holland / Nikki Jahnke

Objectifs de l'étude

Evaluer l'efficacité d'une antibiothérapie intraveineuse anti-pseudomonale simple par rapport à une antibiothérapie combinée dans le traitement des personnes atteintes de mucoviscidose

Stratégie de la recherche documentaire

Ils ont effectué des recherches dans le registre d'essais cliniques du groupe Cochrane sur la mucoviscidose jusqu'au 7/10/2020, et ils ont également fait des recherches dans les registres d'essais en ligne (le 16/11/2020)

Critères de sélection

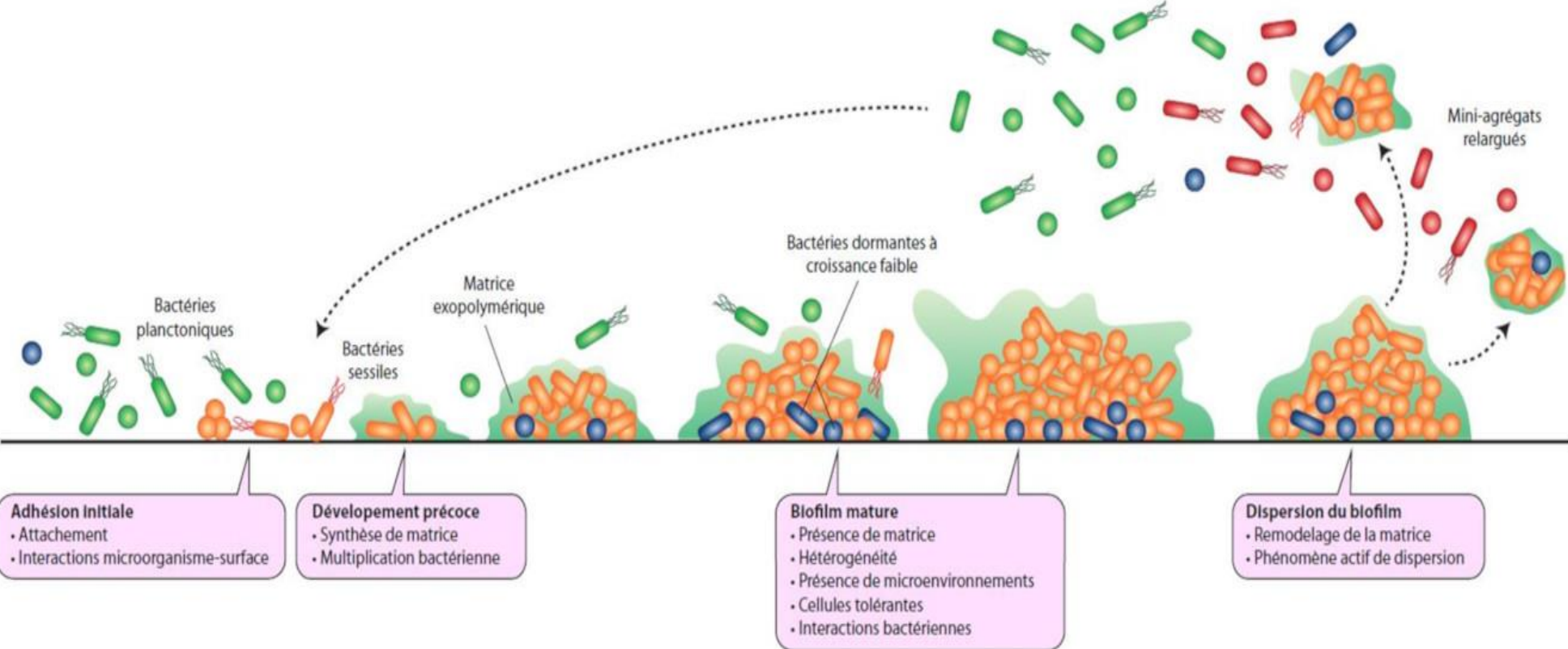
Essais contrôlés randomisés comparant un seul antibiotique anti-pseudomonal par voie intraveineuse à une association de ce même antibiotique et d'un deuxième antibiotique anti-pseudomonal chez des personnes atteintes de mucoviscidose

Conclusions des auteurs

Ils ont inclus 8 essais (356 participants) sur 59 identifiés.

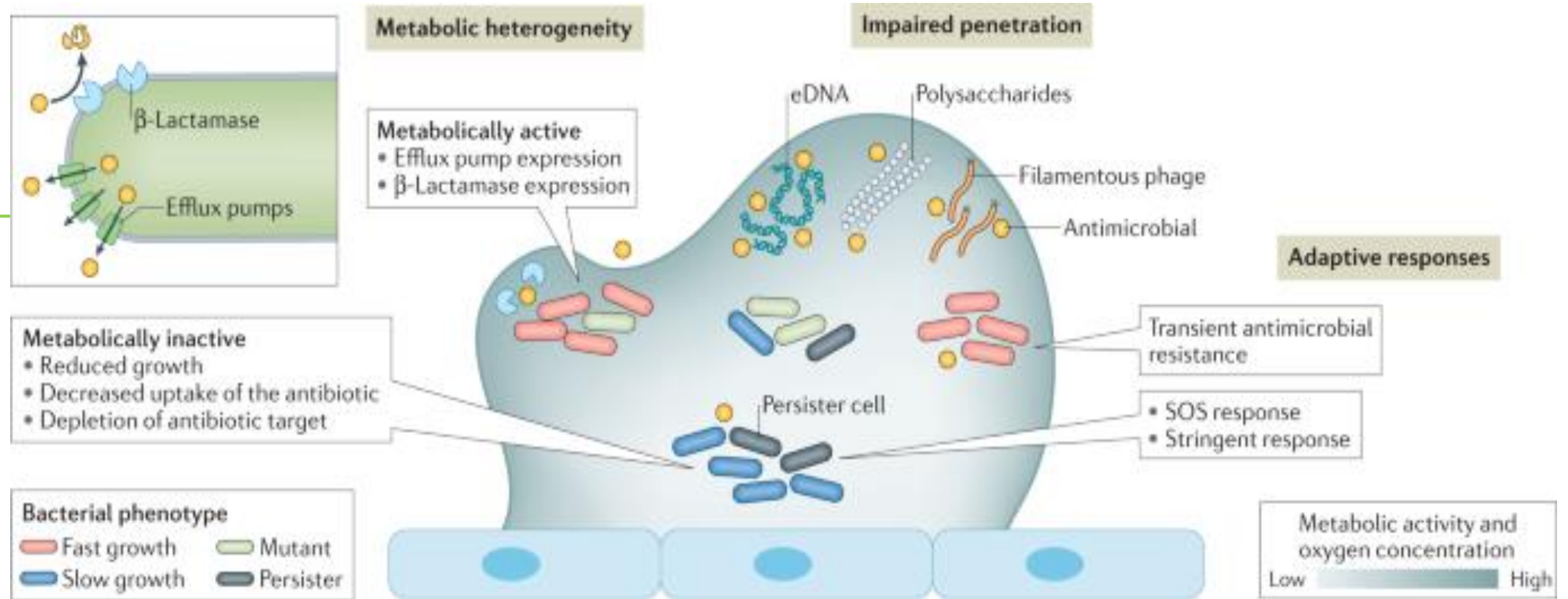
Les résultats ne sont pas concluants. La revue soulève de graves problèmes méthodologiques. Il est nécessaire de réaliser une étude contrôlée randomisée, qui doit être bien conçue en termes d'attribution de randomisation adéquate, de mise en aveugle, de puissance et de suivi à long terme. Les résultats doivent être normalisés par rapport à une méthode cohérente de notification, afin de valider leur regroupement à partir de plusieurs essais

Biofilms



Comment et quand l'association de thérapies est-elle pertinente?

Tolérance et résistance du biofilm



Comment et quand l'association de thérapies est-elle pertinente?

La ciprofloxacine en monothérapie



Pseudomonas Aeruginosa PAO1 wt : rouge ; mutants résistants verts

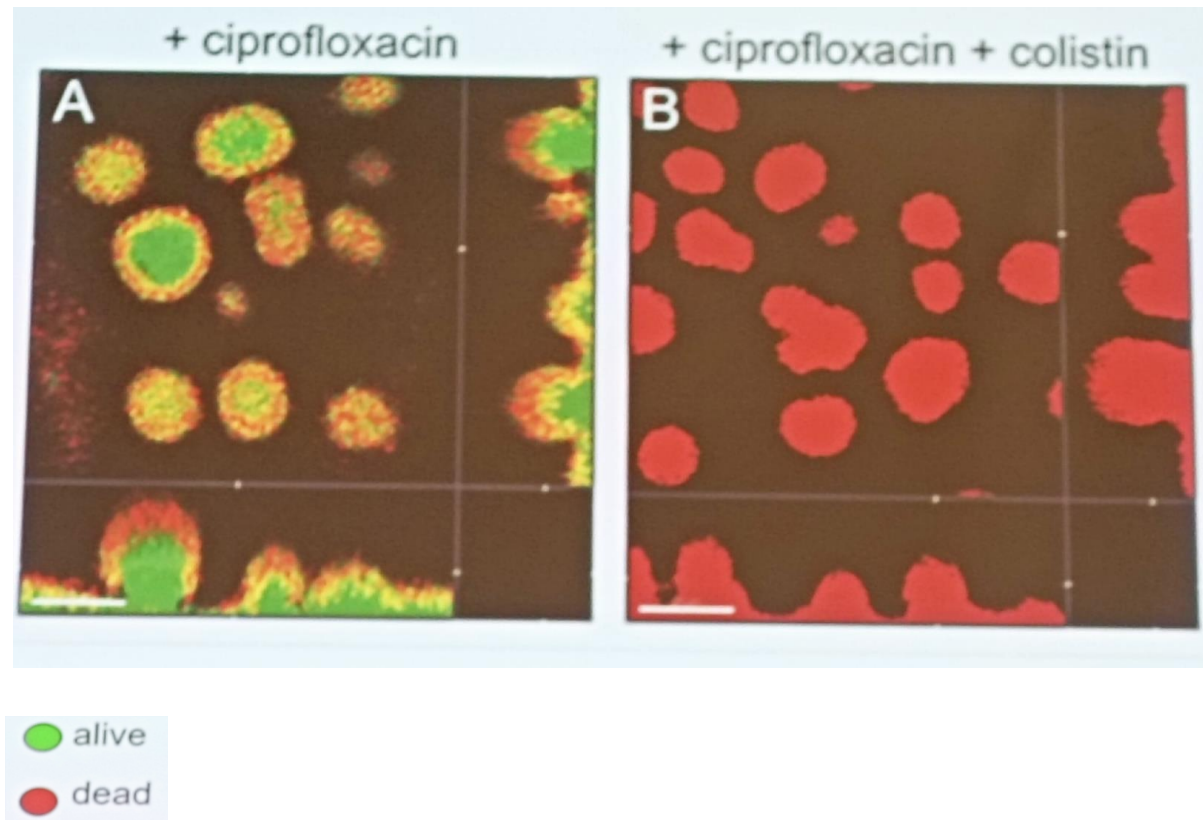
La ciprofloxacine en monothérapie : développement rapide des résistances dues à régulation ascendante des pompes à efflux (MexCD-OprJ)

Effets de la ciprofloxacine et de la colistine sur le biofilm du *Pseudomonas Aeruginosa*



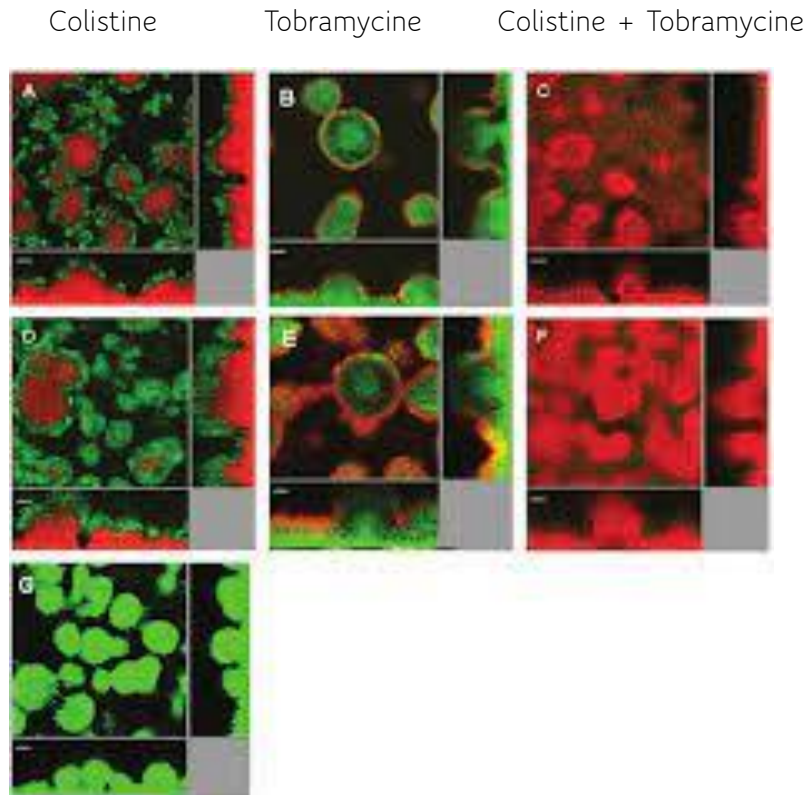
Comment et quand l'association de thérapies est-elle pertinente?

Combinaison de médicaments actifs sur les deux populations de *P.aeruginosa* avec un métabolisme différent



Comment et quand l'association de thérapies est-elle pertinente?

Combinaisons d'antibiotiques sur différentes populations



Efficacité de l'association colistine-tobramycine chez 5 patients atteints de mucoviscidose

Inhalation consécutivement de 1 million UI (3cc) de colistine et de 300 mg (5cc) de tobramycine deux fois par jour pendant 28 jours, à l'aide d'un nébuliseur Pari-E-Flow ou d'un compresseur Pari Master.

Association thérapeutique pour des souches de *P. aeruginosa* résistantes à la colistine

Planctonique

	COL	RIF	COL/RIF	FICI COL/RIF
PAO1	2	32	0,5/16	0,75
19848/85	1	64	0,5/32	1
41782/98	256	32	2/1	0,07

phoQ

1089_1094 Δ CCTGGG

FICI = fractional inhibitory concentration index ; < 0.5 synergy

Biofilm

	COL	RIF	COL/RIF	FBECI COL/RIF
PAO1	64	>512	16/16	0,281
19848/85	16	>512	4 4	0,257
41782/98	>1024	>512	32/64	0,156

COL = colistin ; RIF = Rifampicine. Les concentrations sont en $\mu\text{g}/\text{ml}$

FBECI = Fractional Biofilm Eradication Concentration Index

Conclusions

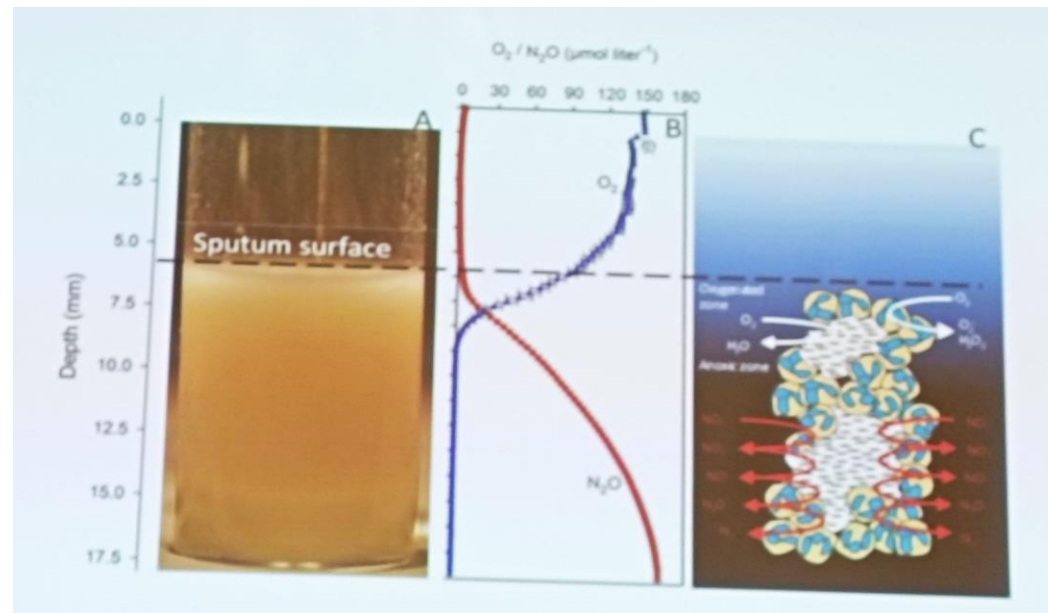
- Thérapie combinée pour cibler les différentes sous-populations de biofilms (synergie des sous-populations)
- Thérapie combinée pour obtenir une synergie au site de l'infection (dosage guidé par PK/PD) avec une souche résistante : combinaisons Col +Rif pour P. Aeruginosa résistant aux colistines (synergie mécanique)
- Optimisation des traitements avec les antibiotiques déjà utilisés



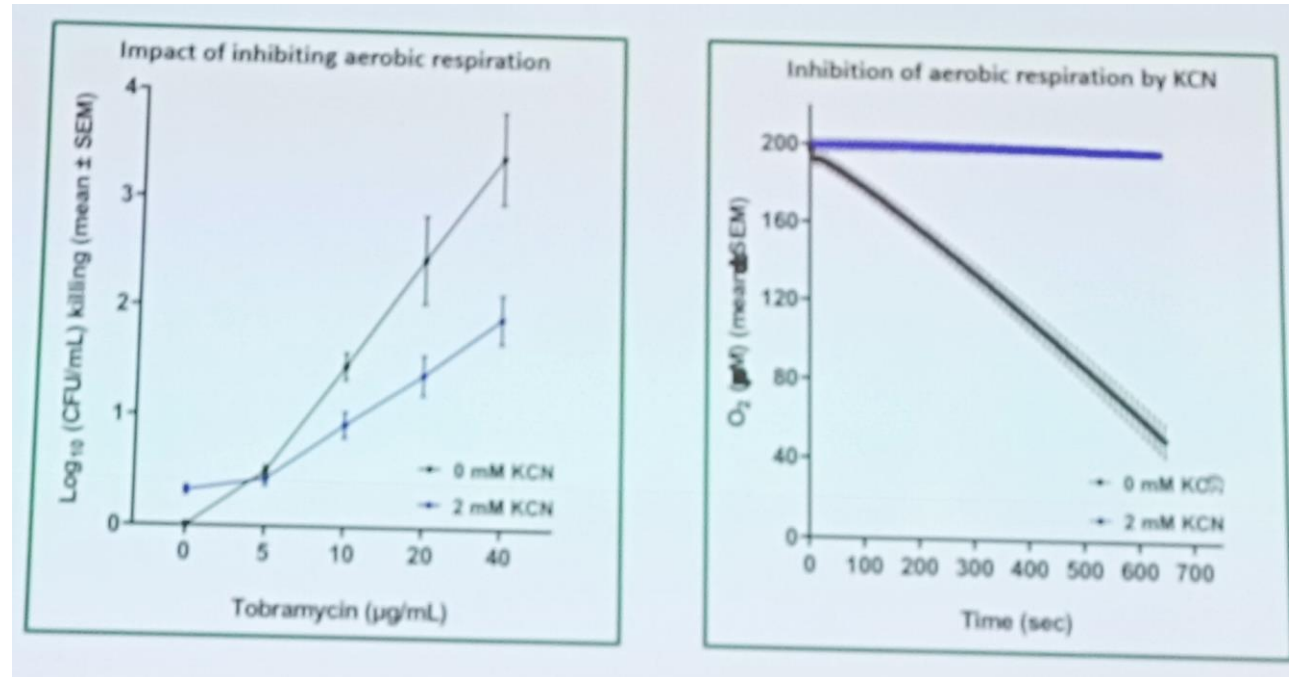
Oxygénothérapie hyperbare pour le traitement des infections pulmonaires dans la mucoviscidose

Mette Kolpen, MSc, PhD

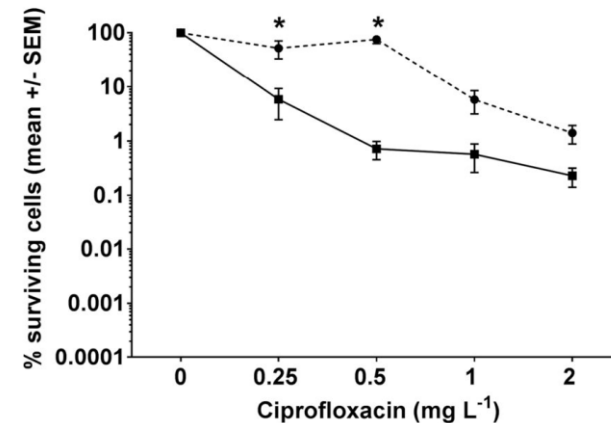
- la colonisation par les bactéries entraîne une activation immunitaire innée
- La respiration aérobie par *P. aeruginosa* dans les expectorations de mucoviscidose est limitée par de fortes densités de PMN actifs qui suppriment l'O₂



Effet de la respiration aérobie sur la susceptibilité des biofilms de *P. aeruginosa* par la tobramycine



Incidence de la présence d'oxygène sur les essais de sensibilité



Le traitement à l'oxygène hyperbare peut faire progresser le résultat du traitement antibiotique des infections par biofilm.

la tolérance à la colistine peptidique antimicrobienne dans le biofilm de *P. aeruginosa* est répartie entre les cellules métaboliquement actives et dépend des gènes PMR et mexAB-oprM

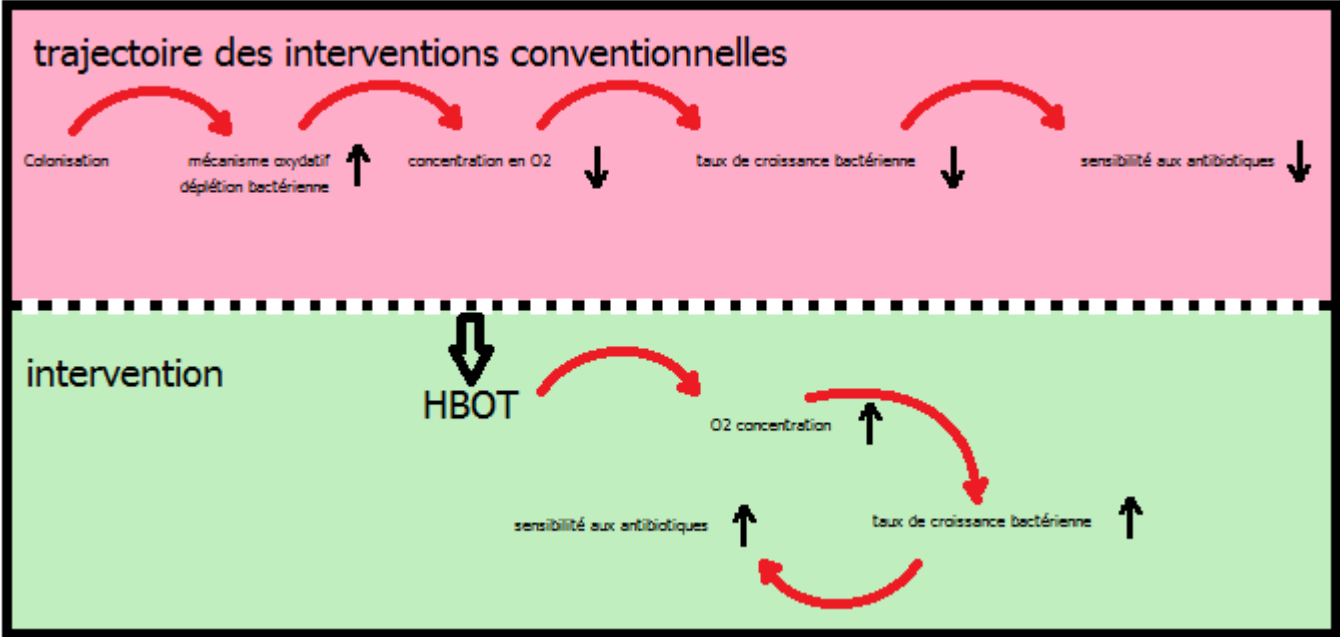
Le taux de croissance bactérienne peut déterminer le résultat des traitements antibiotiques des infections bactériennes

Kolpen et al : Bacterial biofilms predominate in both acute and chronic human lung infections

Leurs résultats indiquent que le paradigme actuel de l'équation planctonique et biofilm dans les infections chroniques et aiguës doit être revu, car la différence réside principalement dans les taux métaboliques, et non pas dans l'architecture bactérienne.

Kragh et al : Polymorphonuclear Leukocytes Restrict Growth of *Pseudomonas aeruginosa* in the Lungs of Cystic Fibrosis Patients

Leurs résultats suggèrent que les PMN contrôlent la croissance de *P. aeruginosa* dans les poumons atteints de mucoviscidose chronique. Leur démonstration de la restriction de la croissance bactérienne liée au PMN suggère, pour la première fois, qu'un effet bactériostatique dû à l'épuisement intensif de l'O₂ contribue à l'activité antibactérienne des PMN activés. Cependant, le *P. aeruginosa* semble bien adapté à la vie en cas d'épuisement constant de l'O₂ par les PMN parce que les bactéries dans les agrégats de biofilm peuvent utiliser la respiration anaérobie par dénitrification pour exploiter des accepteurs d'électrons alternatifs tels que le NO₃, mais avec un rendement énergétique plus faible. Une telle persistance à long terme de *P. aeruginosa* dans des conditions énergétiques faibles, mais stables, peut expliquer sa faible sensibilité au traitement antibiotique et lui permettre de s'adapter aux biofilms des poumons atteints de mucoviscidose chronique



Oxygénothérapie hyperbare

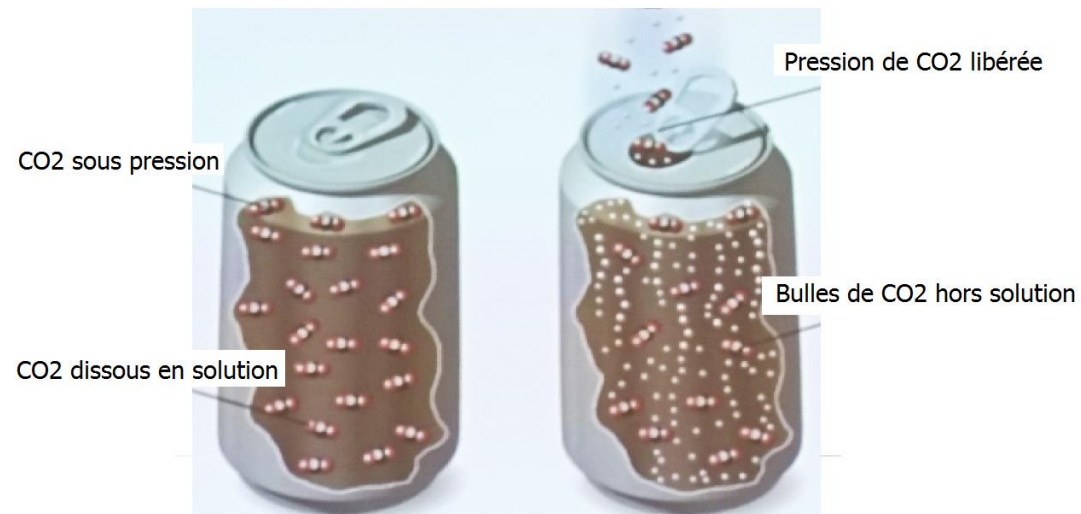


Définition de l'HBOT

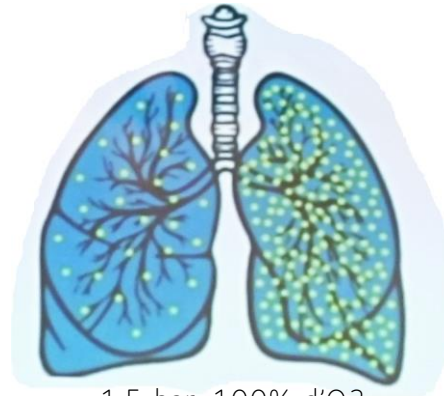
Le patient respire 100% d'O₂ alors que la chambre de traitement est pressurisée à une pression supérieure à la mer (2,5 - 2,8 bar)

Lois des gaz

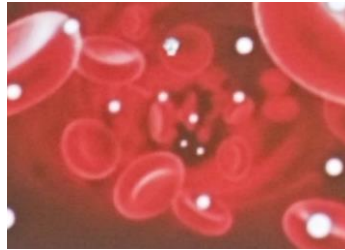
- la loi de Boyle : les molécules de gaz deviennent plus concentrées ou se densifient à mesure que la pression augmente
- la loi de Dalton : la pression du mélange gazeux est la somme des pressions partielles des composés individuels du mélange gazeux
- la loi de Henri : la quantité de gaz dissous est proportionnelle à sa pression partielle en phase gazeuse



Oxygénothérapie hyperbare



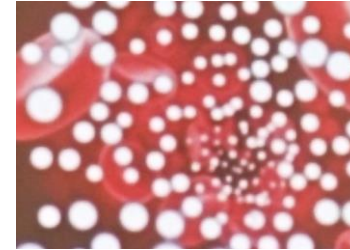
1 bar, 21% d'O₂



1.5 bar, 100% d'O₂

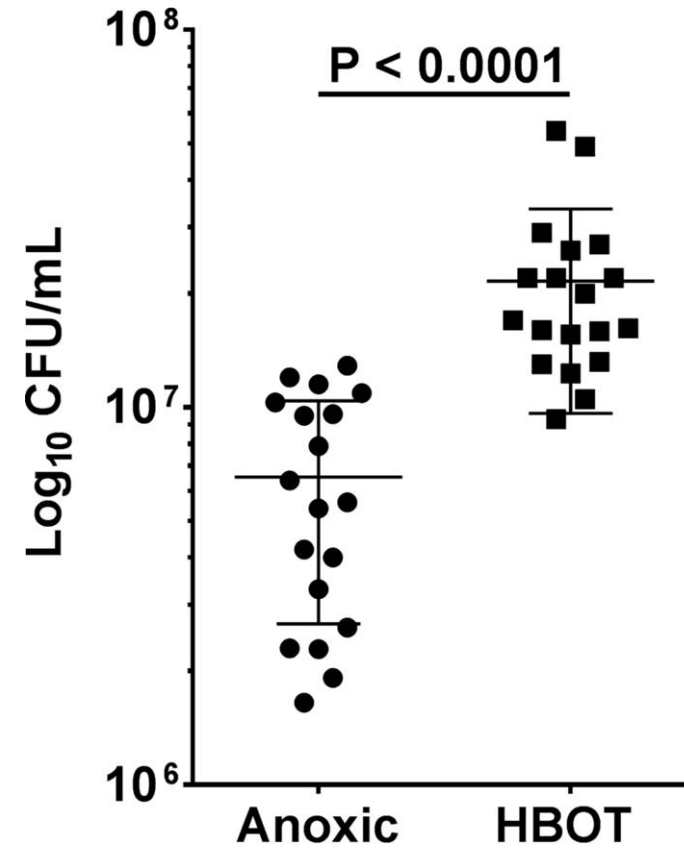
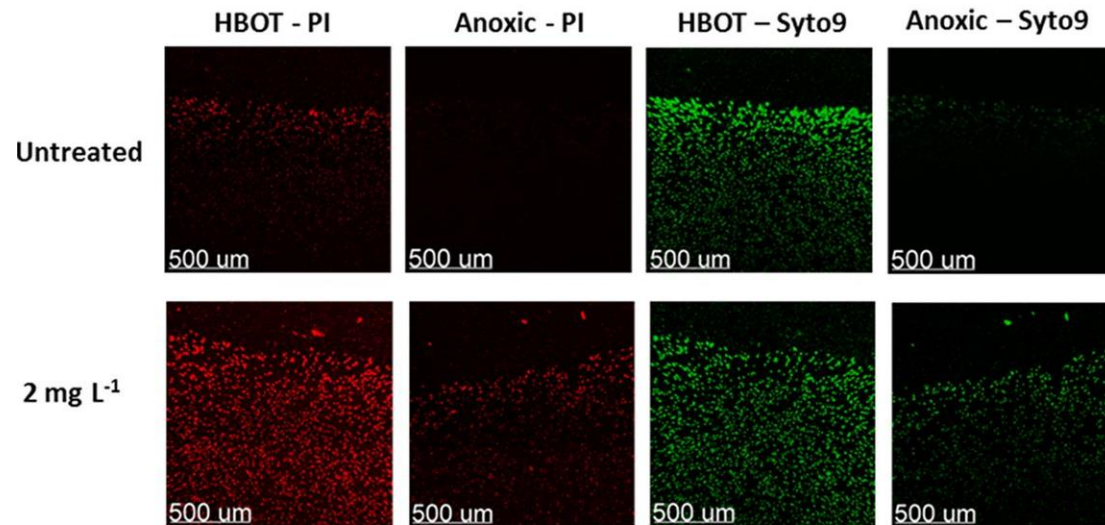


2 bar, 100% d'O₂



le résultat de la pression et de la concentration d'oxygène

zone de sensibilité du biofilm de *P. aeruginosa* à la ciprofloxacine est élargie en fournissant un HBOT (90 min, 100% O₂, 2,8 atm)



Est-il sûr et efficace de traiter les infections par biofilm humain avec HBOT

Table 3 : Efficacité bactéricide des antibiotiques associés à l'HBOT pour des infections liées au biofilm

Infection	Type d'étude	Résumé des résultats	SAE	Référence
Ostéomyélite chronique	Rapport préliminaire N = 40	Pour 34 patients, l'infection a été éradiquée, chez 6 autres l'infection est revenue	aucun cas signalé	Marrey et al, 1979
ostéomyélite réfractaire chronique du tibia	Rétrospectif N = 14	11/14 patients se sont rétablis de l'infection	aucun cas signalé	Chen et al, 2003
ostéomyélite réfractaire chronique du fémur	Rétrospectif N = 13	éradication complète de l'infection pour 12 des 13 patients	aucun cas signalé	Chen et al, 2004
Otite externe maligne	Rétrospectif N = 7	Tous les patients guéris de l'infection	aucun cas signalé	Narozny et al, 2006
infection liée au matériel	Rétrospectif N = 12	Tous les 12 patients ont réussi à résoudre l'infection. Trois patients ont eu une infection récurrente	aucun cas signalé	Bartek et al, 2018
Abcès cérébral	étude comparative de cohortes	réapparitions chez seulement 2 patients sur 14	aucun cas signalé	Bartek et al, 2016

Est-il sûr et efficace de traiter les infections par biofilm humain avec HBOT?

Research article | [Open Access](#) | [Published: 13 August 2019](#)

Hyperbaric oxygen therapy effects on pulmonary functions: a prospective cohort study

[Amir Hadanny](#) , [Tal Zubari](#), [Liat Tamir-Adler](#), [Yair Bechor](#), [Gregory Fishlev](#), [Bergan](#), [Mony Friedman](#) & [Shai Efrati](#)

BMC Pulmonary Medicine **19**, Article number: 148 (2019) | [Cite this article](#)


8835 Accesses | 16 Citations | 2 Altmetric | [Metrics](#)

Original research


Hyperbaric oxygen as an adjuvant treatment for patients with COVID-19 severe hypoxaemia: a randomised controlled trial

[Mariana Cannellotto](#)¹, [Mariano Duarte](#)^{2, 3},  [Guillermo Keller](#)^{4, 5, 6}, [Ramiro Larrea](#)⁷, [Eleonora Cunto](#)⁸, [Viviana](#) [riela Mansur](#)⁷, [Daniela M Brito](#)⁷, [Elizabeth García](#)⁵, [Héctor E Di Salvo](#)⁵, [Fabrizio Verdini](#)¹, [Cecilia](#) [iliana Iorda-Vargas](#)¹ , [Lavier Roberti](#)^{9, 10}, [Guillermo Di Girolamo](#)^{4, 6}, [Esteban Estrada](#)^{1, 11}

Infectious diseases
Protocol

Randomised, controlled, open label, multicentre clinical trial to explore safety and efficacy of hyperbaric oxygen for preventing ICU admission, morbidity and mortality in adult patients with COVID-19 

The effects of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) on coronavirus disease-2019 (COVID-19): a systematic review

[Shahram Oliaei](#), [SeyedAhmad SeyedAlinaghi](#), [Mohammad Mehrtak](#), [Amirali Karimi](#), [Tayebeh Noori](#), [Pegah Mirzapour](#), [Alireza Shojaei](#), [Mehrzad MohsseniPour](#), [Seyed Peyman Mirghaderi](#), [Sanam Alilou](#), [Parnian Shobeiri](#), [Hadiseh Azadi Cheshmekabodi](#), [Esmail Mehraeen](#)  & [Omid Dadras](#)

Hyperbaric oxygen therapy for COVID-19 patients with respiratory distress: treated cases versus propensity-matched controls.

[Gorenstein, Scott A](#); [Castellano, Michael L](#); [Slone, Eric S](#); [Gillette, Brian](#); [Liu, Helen](#); [Alsamarraie, Cindy](#); [Jacobson, Alan M](#); [Wall, Stephen P](#); [Adhikari, Samrachana](#); [Swartz, Jordan L](#); [McMullen, Jenica J S](#); [Osorio, Marcela](#); [Koziattek, Christian A](#); [Lee, David C](#). 

Undersea Hyperb Med ; 47(3): 405-413, 2020.

Article Dans Anglais | MEDLINE | ID: covidwho-762605

Base de données ClinicalTrials.gov d'études cliniques financées

Statut	Nom de l'étude	Nombre estimé de patients	conditions	interventions	localisation
active, pas de recrutement	Pulmonary Function after HBOT	86 participants	toxicité de l'oxygène	HBOT	Canada
En cours de recrutement	Hyperbaric Oxygen for Long COVID-19 pulmonary Sequels	24 participants	Corvid-19		USA
Terminée	Hyperbaric Oxygen Therapy Effects on Pulmonary Functions	105 participants	toxicité pour l'oxygène, hyperoxie	HBOT	Israël
En cours de recrutement	Hyperbaric Oxygen for COVID-19 Patients with Moderate to Severe Hypoxemia	360 participants	Corvid-19	HBOT	USA
En cours de recrutement	Hyperbaric Versus Normobaric oxygen Therapy for COVID-19 Patients	234 participants	Corvid-19	Oxygène	Canada
Pas encore de recrutement	The Effectiveness of Hyperbaric Oxygen Therapy on Pneumoniae Complication Stroke	168 participants		HBOT	Chine
Terminée	Hyperbaric Oxygen as an Adjuvant Treatment for Patients With Covid-19 Severe Hypoxemia	40 participants	Corvid-19	HBOT	Argentine
En cours de recrutement	Management by hyperbaric Oxygen therapy of patients With Hypoxaemic Pneumoniae With SARS-CoV-2 (COVID-19)	100 participants	Corvid-19	HBOT	France
En cours de recrutement	Use of Hyperbaric Oxygen Therapy to Treat COVID-19 patients With Respiratory Distress	10 participants	Corvid-19	HBOT	USA

Conclusion

- la possibilité de résensibiliser le biofilm infectieux aux antibiotiques par l'apport supplémentaire d'O₂ a récemment été associée aux conditions pathophysiologiques du microenvironnement infectieux
- La réponse de l'hôte au biofilm infectieux peut restreindre l'O₂ moléculaire, ce qui réduit la sensibilité des bactéries à plusieurs types d'antibiotiques. Selon l'ajout de O₂ on peut resensibiliser le biofilm infectieux

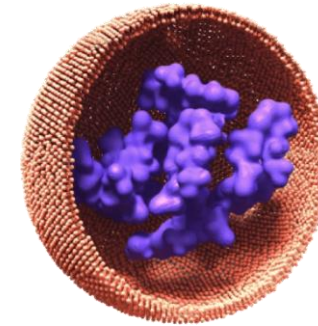
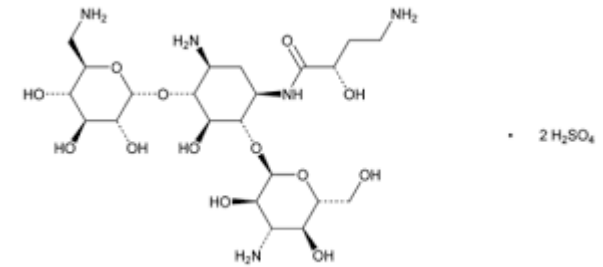


Inhalation d'Amikacine lipo-encapsulée

Jakko Van Inger
Center for Infections Diseases
Radboudumc

Les bases

- Amikacine = Aminoglycoside
- moins sensible aux enzymes de conversion courantes
- Alis/Arikayce = 70% amikacine lipo-encapsulée



ALIS : étapes de développement

- Pseudomonas aeruginosa dans la mucoviscidose
- Mycobactrium avium complex (MAC) & Mycobactrerium abcessus, résistantes dans la mucoviscidose
- Mycobacterium avium complex, résistantes
- Mycobacterium avium complex, 1^{ère} line Tx

Mucoviscidose / P. aeruginosa

Essai CLEAR-108 (= CLEAR 110 extension)

- 152 patients recevant ALIS 590 une fois par jour vs 150 patients recevant de la Tobramycine Inhalée 300 mg deux fois par jour
- premièrement : non inférieur en terme de VEMS
- deuxièmement : CFQ-R, tendances similaires
- troisièmement : au niveau microbiologie ALIS est non inférieur à la TIS
- mais : Il y a plus d'exacerbations sous ALIS (63.5%) vs TIS (51.4%) ; et il y a eu plus d'interruptions de traitements dues à des événements indésirables (7% vs 2%)

NTM - débuts modestes

INS-112 : GBT plus ALIS vs placebo

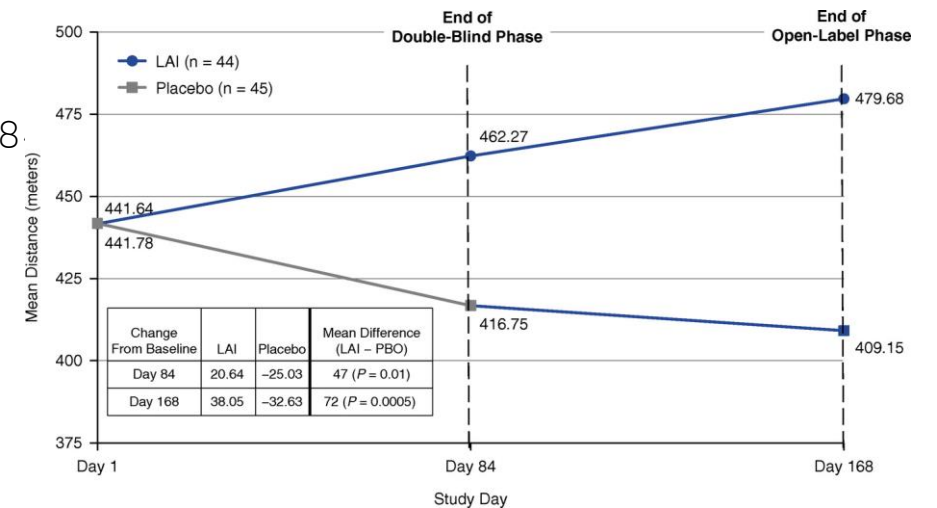
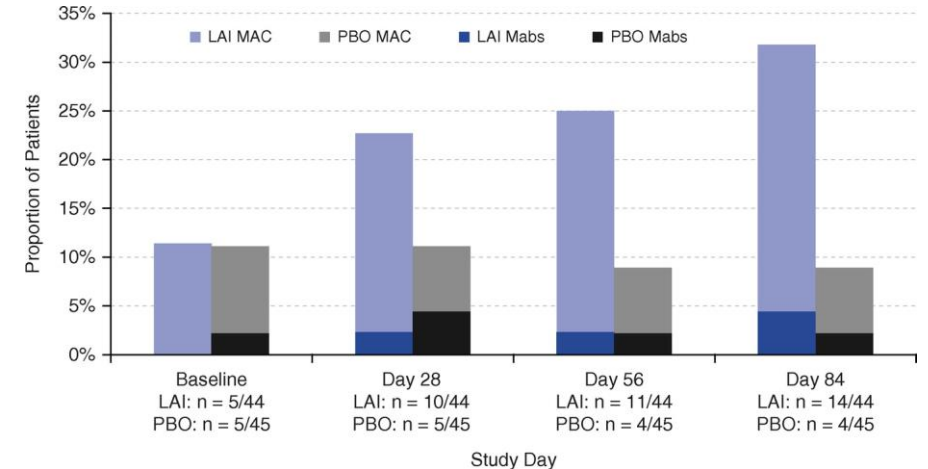
- *M. avium* complex & *M. abscessus*
- Résistant à > 6mo GBT

Paramètre primaire (dSQS) : non atteint

- augmentation du taux de conversion des cultures, jour 8
- distance 6MWT accrue

Répondants les plus pauvres :

patients atteints de mucoviscidose et *M. abscessus*



Chez des patients non atteints par la mucoviscidose : CONVERT

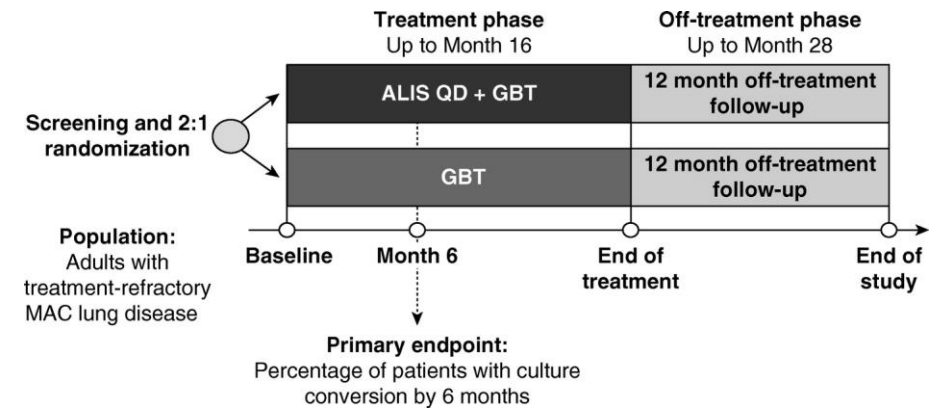
336 patients résistants MAC-PD

- 224 GBT + ALIS ; 112 GBT seul
- Exclus : patients atteints de mucoviscidose

ALIS + GBT : plus de culture de conversion

ALIS + GBT 29% vs GBT 9% ($p > 0.001$)

durable jusqu'à 3 mois après le traitement



Dans les abysses : M. abscessus

Données rétrospectives

France : 5 patients ayant la mucoviscidose : 3 répondeurs

NTM-NET : 41 patients donc 21 ayant la mucoviscidose

les patients atteints de mucoviscidose ont de moins bons résultats

48% vs 75% ayant de bons résultats

régimes et stratégies très différents

Prochaines étapes pour ALIS dans la mucoviscidose

M. Abcessus :

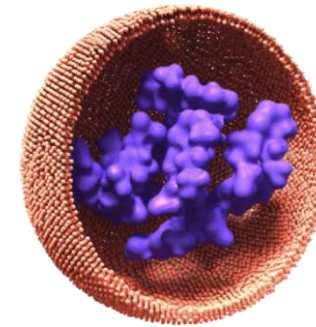
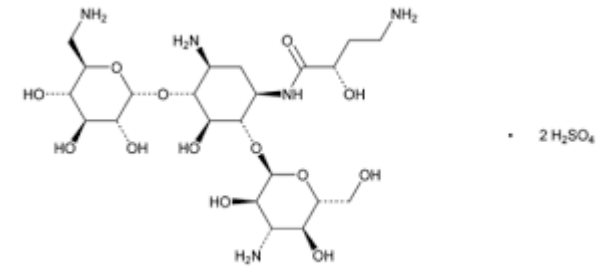
- remplacer les inhalations d'amikacine
- remplacer les cure intraveineuse d'amikacine


M. avium complex :

- remplacer la rifampicine
- Macrolide-R

Ce qu'il faut retenir pour ramener à la maison

- ALIS peut aider à sélectionner les patients atteints de mucoviscidose
- alternative à l'inhalation de tobramycine
- NTM : résistance des MAC et *M. abscessus*
- les patients atteints de mucoviscidose ont obtenus de moins bons résultats dans les essais
- ALIS devrait être bien utilisée dans les prises en charge





Déduire la résistance antimicrobienne de *P. aeruginosa* à partir du séquençage du génome entier

Hell Krogh Johansen, MD, DMSc.
Department of clinical Microbiology,
Rigshospitalet
Copenhagen

Beaucoup de patients atteints de mucoviscidose sont infectés avec le même type de clone depuis le début

Au moins 43% des patients on le même type de clone de *P. aeruginosa* après avoir reçu un traitement antibiotique pertinent.

Les patients dont le même type de clone a été cultivé avaient un intervalle plus court sans *P. aeruginosa* que ceux qui avaient une infection avec un nouveau type de clone

Les gènes les plus fréquemment mutés définissent les mutations pathoadaptatives

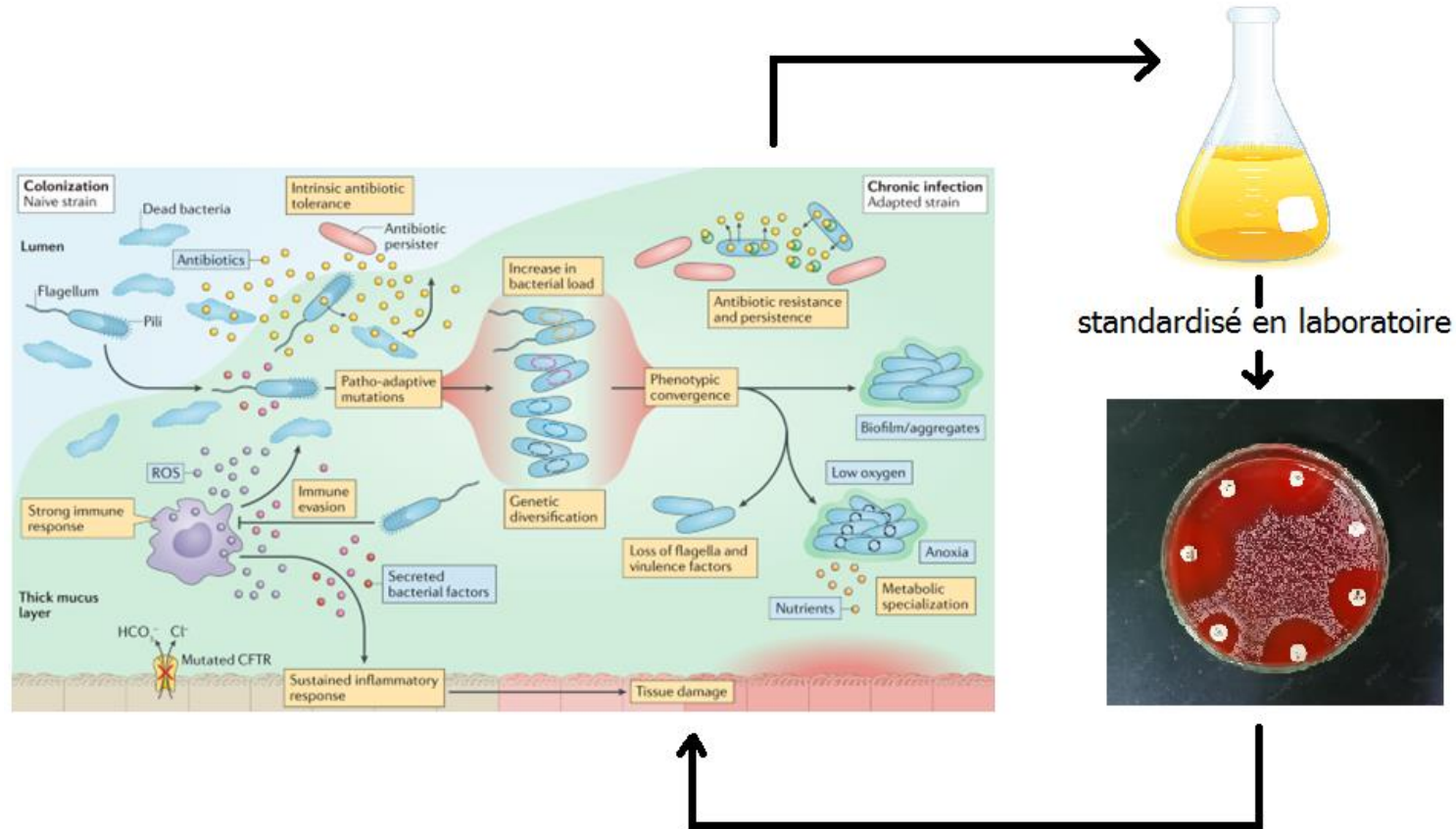
la résistance clinique aux antibiotiques dans la mucoviscidose n'est pas la seule cause de résistance : elle est enracinée dans une combinaison de caractéristiques environnementales et organiques

Il y a une persistance des infections dans l'écosystème des voies respiratoires de la mucoviscidose

Le phénotype de *P. aeruginosa* dans les poumons est très différent du phénotype en laboratoire

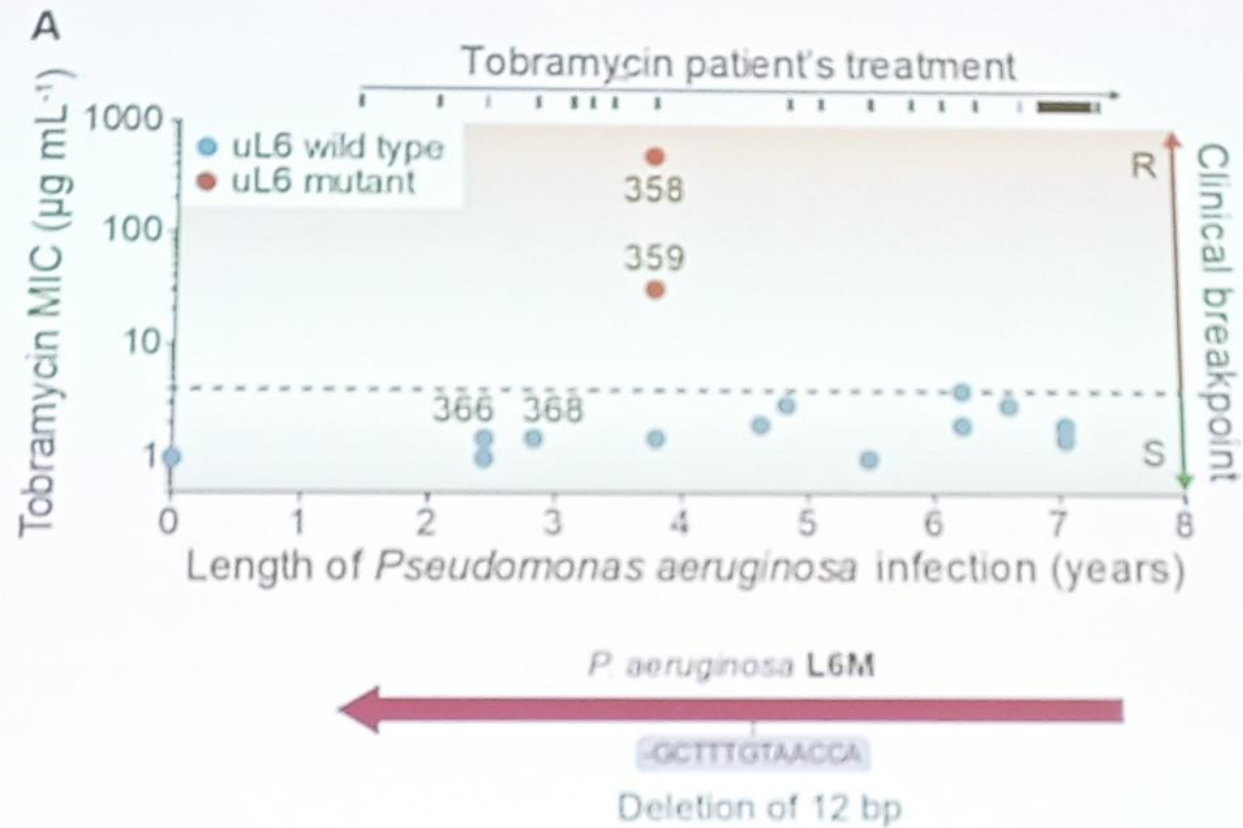
Les tests cliniques de sensibilité aux antibiotiques prédisent-ils le succès du traitement?

Dislocation des tests cliniques de sensibilité aux antibiotiques du patient infecté



Déduire la résistance antimicrobienne de *P. aeruginosa* à partir du séquençage du génome entier

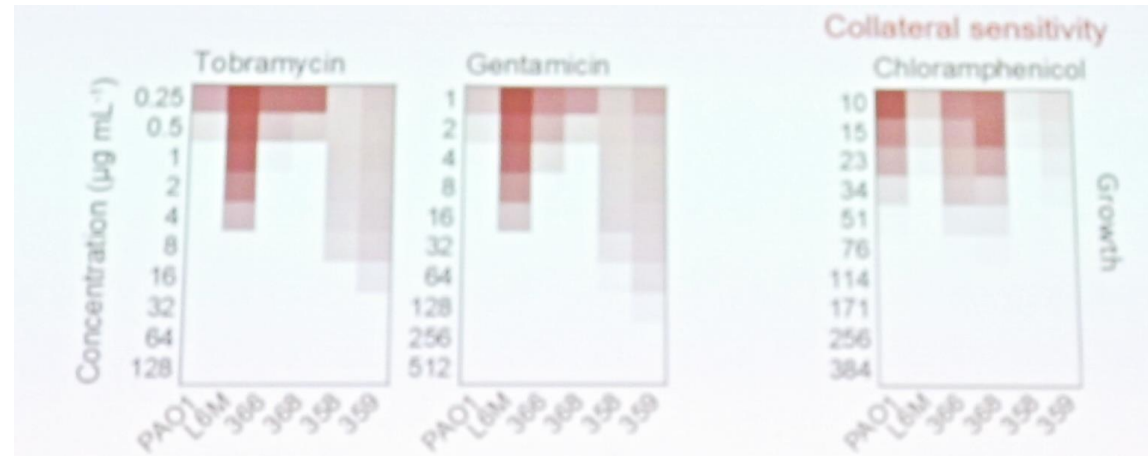
Isolation of tobramycin resistant mutants



Résultats de la mutation de la protéine L6

une mutation entraîne :

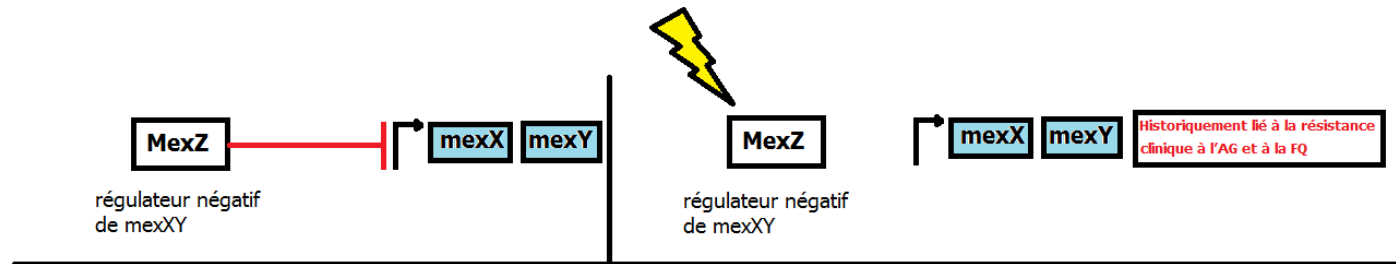
- une baisse du taux de croissance,
- une résistance aux antibiotiques,
- une sensibilité collatérale



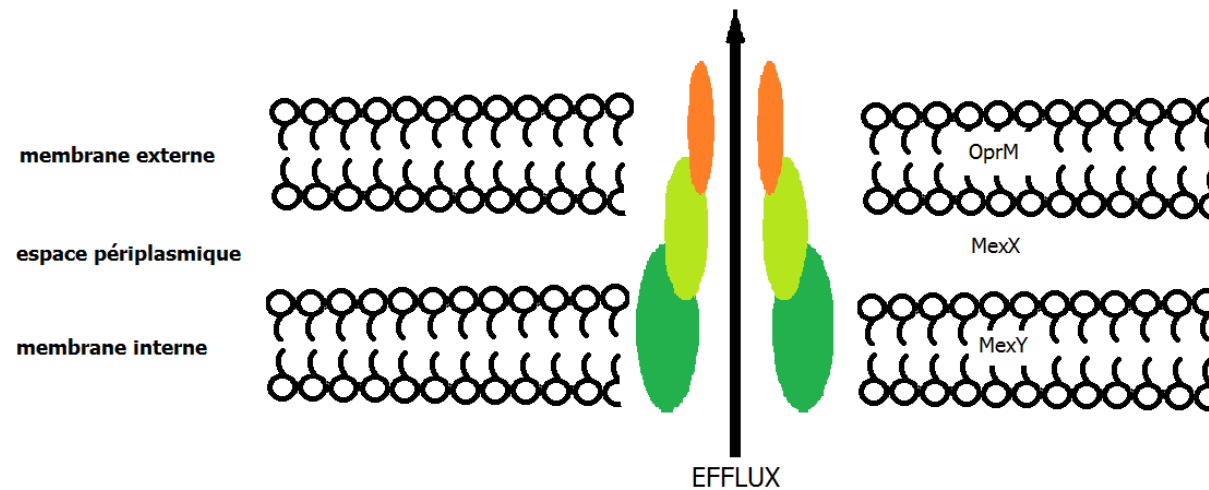
L'azitromycine induit une résistance chez *P. aeruginosa*

Lorsque la résistance à l'azithromycine s'est développée, l'effet immunomodulateur ainsi que l'inhibition de QS et de la mucoïdité sont fortement réduits

Les mutations de MexZ devraient provoquer une résistance à plusieurs antibiotiques

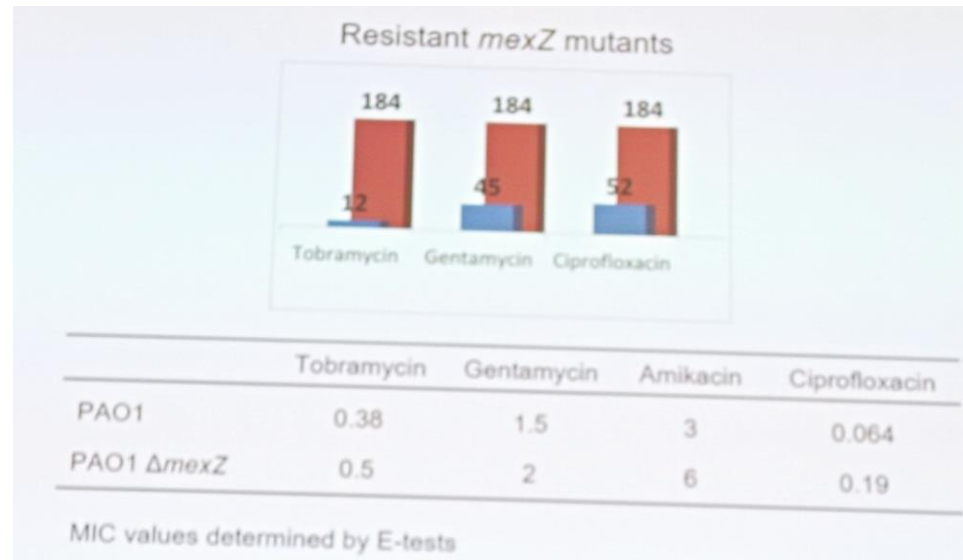


L'augmentation de l'efflux des aminoglycosides et des fluoroquinolones est induite par l'inactivation de MexZ



Quelques souches mutantes de mexZ présentent une résistance phénotypique aux antibiotiques

(N= 464 isolats cliniques , 184 mutants mexZ, environ 40 %)



Les mutants *mexZ* ne sont que légèrement plus résistants aux antibiotiques

Suggestion : les bactéries avec des mutations de *mexZ* peuvent survivre aux antibiotiques et développer plus tard des hauts niveaux de résistance

Pourquoi 40% des nouveaux patients atteints de mucoviscidose isolent les mutants mexZ?

Il y a un changement adaptatif du catabolisme

L'adaptation de *P. aeruginosa* dans les voies respiratoires entraîne des changements métaboliques progressifs

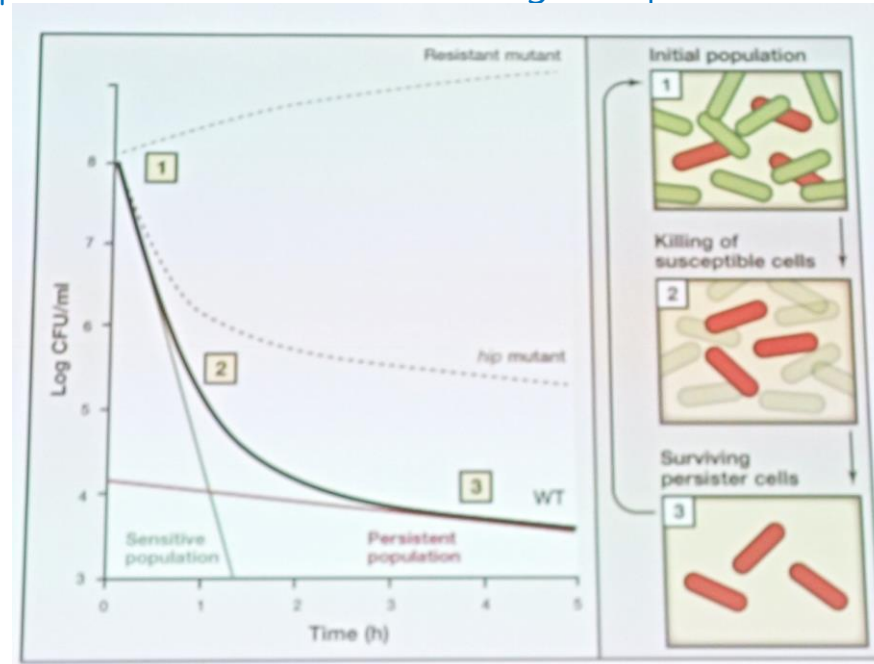
Il y a une corrélation entre le taux de croissance et la tolérance aux antibiotiques

La survie bactérienne dans les voies respiratoires traitées aux antibiotiques est causée par divers mécanismes :

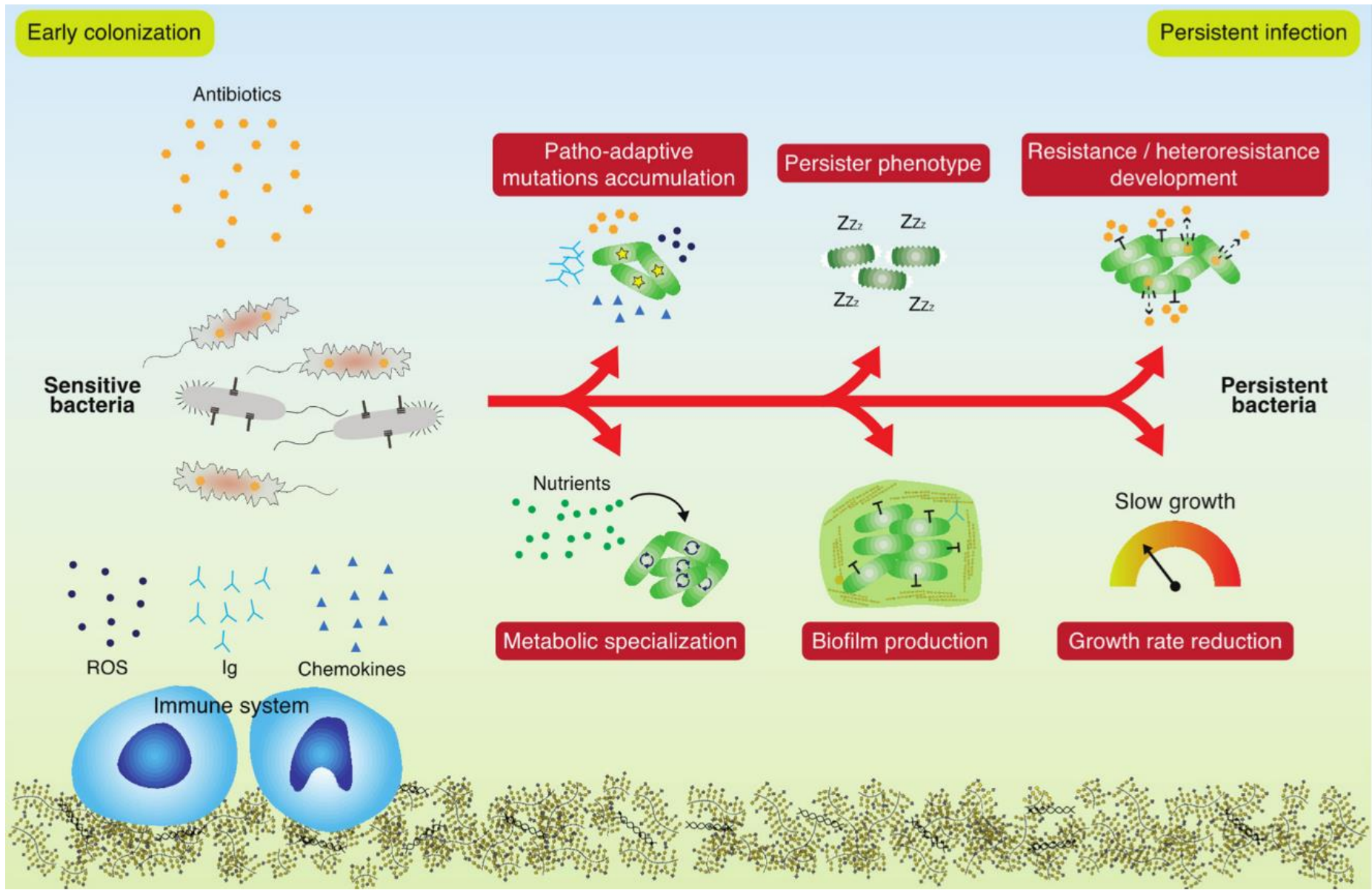
- développement de résistances classiques
- faible résistance aux antibiotiques
- persistants (persisters)

Les persistants résistants aux antibiotiques existent dans toutes populations de bactéries

Les persistants ne sont pas des mutants mais ils sont génétiquement identiques



les variants à persistance élevée sont fréquents dans les poumons des patients atteints de mucoviscidose



Déduire la résistance antimicrobienne de *P. aeruginosa* à partir du séquençage du génome entier

Peut on déduire la résistance antimicrobienne de *P. aeruginosa* à partir du séquençage du génome entier?

Oui, dans certains cas, mais la persistance des bactéries traitées par les antibiotiques utilisés pour traiter les voies respiratoires des patients atteints de mucoviscidose est causée par une variété de différents mécanismes.

45th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE
8 – 11 JUNE 2022 | ROTTERDAM, THE NETHERLANDS



Mucoviscidose et gestion de la kinésithérapie : le temps du changement ?

Wytze DOELEMAN (Pays Bas) – University Medical Center Utrecht



Le rôle (en changement) de la kinésithérapie dans la mucoviscidose

5 grands domaines de compétences

1. Le drainage bronchique

- *Restaurer un schéma de respiration normal*
- *Choisir la technique adaptée*
- *Entraîner les patients*

2. L'éducation physique et l'exercice

- *Éducation sur les activités quotidiennes*
- *Développement de la forme physique*
- *Gestion des troubles musculosquelettiques et posturaux*

3. L'éducation thérapeutique

- *Éducation sur un mode de vie sain : relation entre exercice et alimentation*
- *Choix des exercices et activités sportives quotidiennes*
- *Gestion du stress et de la qualité du sommeil*



Le rôle (en changement) de la kinésithérapie dans la mucoviscidose

5 grands domaines de compétences

4. La régulation de la respiration

- *Réguler le rythme respiratoire (respiration légère)*
- *Réguler la vitesse respiratoire (respiration lente)*
- *Réguler l'intensité respiratoire (respiration profonde)*

5 L'aérosol thérapie

- *Choix du dispositif le plus adapté*
- *Entraînement des patients et de la famille pour une utilisation optimale*
- *Aide au maniement, au nettoyage, guider sur le besoin d'entretien ou de remplacement*



Les choses vont changer !

Des nouvelles réponses thérapeutiques, et d'autres à venir.

Des modulateurs ont déjà obtenus les **autorisations de mise sur le marché** (Kaftrio, Kalydeco, Orkambi, Symdeko).

D'autres traitements sont actuellement en différentes phases d'études :

Phase III :

- *VX-121 + tezacaftor + VX-561*

Phase II :

- *ABBV-2222 (formerly GLPG2222)*
- *ABBV-3067*
- *ELX-02*
- *VX-561 (deutovacaftor)*

Phase I :

- *ABBV-191*
- *MRT500S*
- *AD-710*

Différents laboratoires travaillent sur des traitements **en phase pré-clinique** : Arcturus Therapeutics, Icagen Inc, Pioneering Medicines, fieata Pharmaceuticals



A quoi s'attendre ?

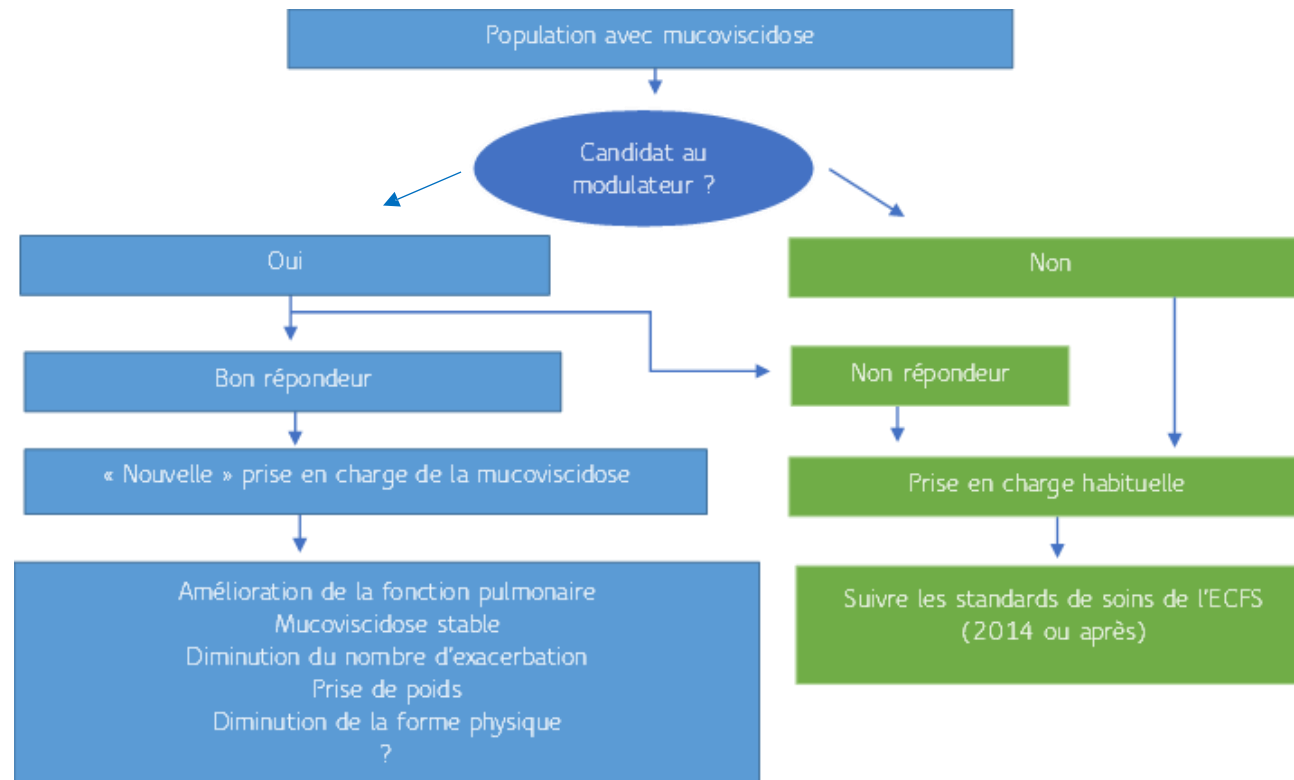
Est-ce la fin de la prise en charge en kinésithérapie?

Des modulateurs sont disponibles depuis longtemps. Actuellement ce qui change, c'est l'efficacité de ces derniers. Il est difficile de prédire cette efficacité sur les patients.

Il faut garder en tête que les modulateurs ne sont pas encore disponibles pour tous les patients, que tous ne répondent pas bien aux traitements (certains ont peu ou pas de bénéfices, et/ou des effets secondaires) et que l'amélioration clinique finale apportée par le traitement diffère d'un patient à un autre.

Une redistribution des caractéristiques de la mucoviscidose

Un nouvel algorithme





Complications et effets secondaires

Exemples d'effets secondaires ressentis

- Prise de poids
- Diminution de la forme physique
- Céphalées
- Dépression
- Perturbation des fonctions du foie et des reins
- Sujet au développement de la « maladie de la richesse »

Les patients voient leur fonction pulmonaire s'améliorer mais se retrouvent face au risque de déconditionnement physique. Avec un apport nutritionnel identique à celui pré modulateur et une activité physique non adaptée, la prise de poids est un risque majeur.



Modulateurs et VO2 max

Etude de Wilson et al. « VO2 max comme paramètre de tolérance à l'effort chez les personnes atteintes de mucoviscidose : leçons d'un essai sur lumacaftor/ivacaftor ». 2021

- Le lumacaftor/ivacaftor n'a pas amélioré la tolérance à l'effort par rapport au placebo.
- Les résultats d'innocuité étaient cohérents avec le profil d'innocuité connu du lumacaftor/ivacaftor.
- Les futures études sur la tolérance à l'exercice pourraient bénéficier des enseignements tirés de cette étude.

Cette étude montre qu'Orkambi n'améliore pas significativement la valeur de la VO2 max. Cela renforce le besoin d'une activité physique adaptée après l'introduction des modulateurs.

PMID: 33358691

DOI: [10.1016/j.jcf.2020.12.006](https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.12.006)



Le rôle (en changement) de la kinésithérapie dans la mucoviscidose

S'adapter aux nouveaux besoins de nos patients

Les patients répondants bien sous modulateurs ont une meilleure fonction pulmonaire et une diminution des exacerbations respiratoire.

Ces patients auront besoin d'une kinésithérapie comportant une grande part **d'éducation thérapeutique et d'activité physique, pour les accompagner vers un mode de vie sain** et lutter contre les effets secondaires des modulateurs.

Le drainage bronchique, la gestion du souffle, et l'aérosol thérapie auront toujours leur place selon les besoins des patients et selon l'accès ou non aux modulateurs.

45th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE
8 – 11 JUNE 2022 | ROTTERDAM, THE NETHERLANDS



Agents muco-actifs à l'ère des modulateurs de CFTR : les prendre ou non ? Telle est la question.

Pamela MCCORMACK, Liverpool (Royaume Uni)

Agents muco actifs : pourquoi les utiliser ?



Physiopathologie

- Faculté de transport muco ciliaire diminuée
- Infection
- Inflammation
- Bronchectasies

Mode d'action

- Déstructure l'ADN dans le mucus
- Hydrate le mucus

Les traitements muco actifs permettent de prévenir des dommages irréversibles.

Agents muco actifs

Deux catégories : mucolytiques et hydratants

On trouve les mucolytiques comme la dornase alpha (pulmozyme) et les hydratants que sont les sérums salés hypertoniques (SSH) et le mannitol (bronchitol).

Répartition de l'utilisation selon les données du registre du Royaume uni en 2020 :

	Âge <16 ans (en %)	Âge >18 ans (en %)
Dornase alpha	62	73,4
SSH	35	39
Mannitol	-	6

Dornase alpha et mucoviscidose

Revue Cochrane de Yang C, Montgomery M, 2021



Revue Cochrane avec inclusion de 19 études, population enfant et adulte.

Démontre des effets cliniques clairs chez les patients avec une maladie pulmonaire établie :

- On retrouve une **amélioration du VEMS**, dans les études d'effets à court et dans celle à long terme.
- Diminution des exacerbations pulmonaires** dans les essais menés sur 6 mois ou plus.
- La domase alpha est **bien tolérée**.

On ne retrouve pas de données claires sur la durée et la fréquence du traitement.

Référence de l'étude : [https:// doi.org/ 10.1002/ 14651858.CD001127.pub5](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001127.pub5)



SSH et mucoviscidose

Revue Cochrane de Wark P, McDonald V. , 2018



Revue Cochrane avec inclusion de 17 études, population enfant et adulte. Etude de l'effet de la nébulisation de SSH, avec des concentrations variées entre 3% ou 7% selon les études.

Cette revue Cochrane donne les conclusions suivantes :

- Amélioration du VEMS
- Diminution des exacerbations pulmonaires
- Amélioration de la qualité de vie

Référence de l'étude : [https:// doi.org/10.1002/14651858.CD001506.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001506.pub4)



SSH chez les enfants d'âge < 3 ans

Etude ISIS 2012

- fiosenfield M, fiatjen F, Brumback I. Nébulisation de SSH chez les enfants d'âge < à 6 ans avec la mucoviscidose, JAMA 2012. doi:10.1001/jama.2012.5214

Objectif : Déterminer si une solution saline hypertonique réduit le taux d'exacerbations pulmonaires chez les patients de moins de 6 ans atteints de mucoviscidose.

Résultats : Chez les nourrissons et les enfants de moins de 6 ans atteints de mucoviscidose, l'utilisation d'une solution saline hypertonique inhalée par rapport à une solution saline isotonique n'a pas réduit le taux d'exacerbations pulmonaires au cours des 48 semaines de traitement.

Etude SHIP 2019

- fiatjen F, Davis Set al. Nébulisation de SSH chez les enfants d'âge pré scolaire avec la mucoviscidose : essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôle placebo, juin 2019. PMID: 31178421

Résultats : La solution saline hypertonique inhalée a amélioré le LCI chez les enfants âgés de 3 à 6 ans et pourrait constituer une intervention précoce appropriée dans la mucoviscidose.



Recommandations actuelles

« Il faut proposer un agent mucolytique aux patients atteints de mucoviscidose qui ont des atteintes pulmonaires cliniques évidentes » NICE (UK) 2017.

- Nébulisation de domase alpha ou de SSH (NICE 2017 ,ECFS 2018, CFF 2013)
- Mannitol en poudre sèche (NICE, ECFS)

Ces recommandations se basent sur des preuves d'études réalisées **avant** l'utilisation des traitements modulateurs de CFTR.



Utilisation d'Ivacaftor

Mitchell R, Jones A et al. Effets longitudinaux de l'ivacaftor et du taux de possession d'U médicaments chez les personnes porteuses de la mutation Gly551 Asp : une étude de 5 ans; Septembre 2021 PMID : 33579778

- Après 6 mois d'utilisation d'Ivacaftor, on note une amélioration du VEMS de 9,6%.
- Cependant, le VEMS décline et retrouve la valeur pré Ivacaftor en 5 ans.

Conclusions de l'étude :

L'ajout d'ivacaftor offre des bénéfices aux personnes atteintes de la mutation Gly551Asp. Ces bénéfices se traduisent par une réduction de l'utilisation d'antibiotiques par voie intraveineuse, et une amélioration aiguë de la fonction pulmonaire. Cependant, suite à l'amélioration le déclin se poursuit et les patients continueront de nécessiter une observation médicale. Les stratégies visant à maintenir une observance élevée doivent être une priorité pour prolonger les bénéfices de l'Ivacaftor.

Réduction du fardeau des traitements



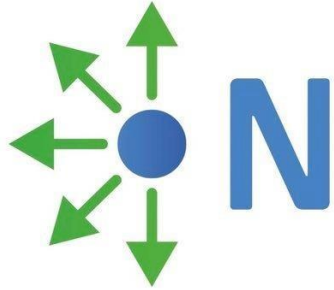
James Lind Alliance : Top 10 des priorités pour la mucoviscidose (2017)

La James Lind Alliance travaille avec les patients, les soignants et les cliniciens afin de s'entendre pour définir des priorités de recherche future.

On retrouve en priorité numéro 1 : **«Quels sont les moyens efficaces de simplifier le fardeau du traitement des personnes atteintes de mucoviscidose ?».**

4 études de suivi des patients à la maison

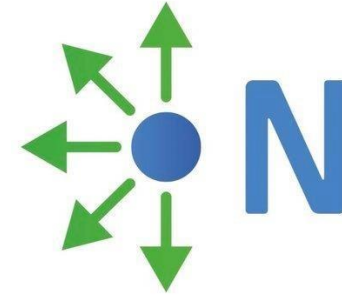
Neemo, hero², simplify, CF Storm



Evaluating the Impact of Stopping Chronic Therapies after Modulator Drug Therapy in Cystic Fibrosis
The SIMPLIFY Clinical Trial Study Design



NEEMO (Angleterre)



Programme national d'optimisation de l'efficacité des modulateurs CFTR (NEEMO) - une étude observationnelle prospective.

Cette étude commence en juin 2022. Les données sont collectées en temps réel chez des patients déjà enregistrés sur le système digital d'apprentissage CFHH (fioyame Uni). Il s'agit d'une plateforme digitale qui aide les adultes à gérer leur traitement

Les objectifs sont les suivants :

- Suivre l'efficacité réelle du kaftrio
- Mesurer l'écart entre efficacité et efficience du kaftrio
- Suivre la modification de l'observance aux traitement par nébulisation
- Suivre l'impact potentiel de l'adhérence aux traitements inhalés
- Suivre l'impact potentiel du ratio de possession du kaftrio



HERO² (Angleterre)



Cette étude va prendre fin en décembre 2023. L'étude se base sur des données collectées en temps réel chez les patients via une application digitale (Folia Health). Il s'agit d'une étude hybride décentralisée, car si la majeure partie de l'étude se déroulera à distance (à domicile), certaines inscriptions et collectes de données auront également lieu à la clinique.

- Durée de participation de 12 mois
- Eligibilité à partir de 12 ans
- Etude de la modification du VEMS à 12 mois



SIMPLIFY (Etats Unis)

Essai contrôlé randomisé sur la poursuite ou l'arrêt des traitements chroniques muco actifs chez les patients atteints de mucoviscidose.

- Durée de participation de 6 semaines
- Patients d'âge >12 ans, sous trithérapie, avec aérosols de SSHou domase alpha
- VEMS >60% pour les patients d'âge > 18 ans, >70% pour les patients d'âge <18 ans.
- Etude multi centrique réalisée aux Etats Unis
- Décision randomisée de continuer ou d'arrêter les traitements par SSHou par domase alpha.
- Résultat prioritairement étudié: VEMS

Etude menée d'août 2020 à juillet 2022.

CF STORM (Angleterre)



Essai contrôlé randomisé sur la poursuite ou l'arrêt des traitements muco actifs chez des patients de 12 ans et plus atteints de mucoviscidose.

- Décision randomisée d'arrêter ou de continuer les traitements muco actifs (dornase alpha ou SSH).
- Etude multi centrique
- Critères d'inclusion : âge supérieur à 12 ans, VEMS > 40%, patient sous traitement par dornase alpha ou SSH depuis 3 mois minimum.
- Durée de participation de 12 mois
- Etude de la modification du VEMS
- Données récoltées sur les visites en CfiCM

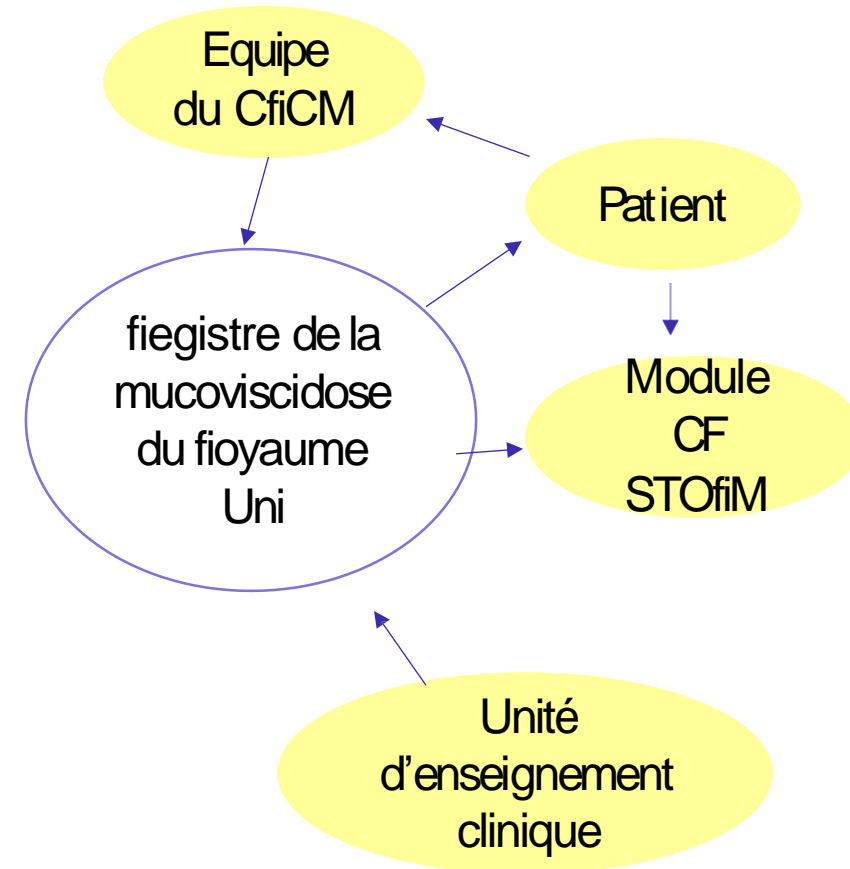
CF STORM (Angleterre)

- Etude anonyme basée sur le registre de la mucoviscidose du foyaume Uni
- Module CFStorm anonymisé
- Screening des patients
- Vérification de l'éligibilité et récolte des consentements
- Enrôlement et randomisation
- Récolte des données (dont spirométrie)
- Mise à disposition automatisée des questionnaires d'étude (qualité de vie)

Recrutement des patients du Royaume Uni sur 30 sites différents

194 patients recrutés

CF STORM
CLEARING THE AIR



CF STORM (Angleterre)



Messages clefs recueillis auprès des patients

- « Je ressens le besoin d'être rassuré sur le fait que ce soit sans danger »
- « L'adhérence est importante mais n'est pas critique, un traitement est un fardeau, même si on ne le prend pas ! »
- « Je suis plus réticent à arrêter les antibiotiques nébulisés »
- « Je suis heureux d'arrêter les traitements muco-actifs »
- « La spirométrie et les exacerbations pulmonaires sont importantes pour les patients atteints de mucoviscidose ».
- « C'est compliqué de mesurer la charge du fardeau des traitements, ce qui m'importe c'est juste d'arrêter de prendre des traitements ».



Résumé

- Les traitements par agents muco actifs ont joué un rôle important dans les dernières décennies pour le maintien de la santé respiratoire des patients atteints de mucoviscidose.
- Il y'a des preuves évidentes pour soutenir l'usage des muco actifs chez les adultes atteints de mucoviscidose.
- Pour les enfants, surtout ceux d'âge pré scolaire, les preuves sont moins évidentes.
- L'amélioration des valeurs des LCI chez les enfants d'âge pré scolaire traités par aérosols de SSHsemble importante.
- Des preuves sont nécessaires pour guider aux mieux les patients après la mise sous traitements modulateur.
 - Les études **NEEMO** and **HERO²** vont nous dire ce qu'ils se passe chez les patients sous traitements modulateurs.
 - Les études **CF STORM** et **SIMPLIFY** vont fournir des informations sur le risque ou non d'arrêter les traitements muco actifs chez les patients sous traitements modulateurs.

45th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE
8 – 11 JUNE 2022 | ROTTERDAM, THE NETHERLANDS



Grossesse –quels sont les ch-ch-ch- changements (chances,choix,challenges)

Mathilde LEGEULT, Nice (France)



Grossesse et kinésithérapie

Que fait-on actuellement en France?

Mathilde Legueult est kinésithérapeute à Nice en cabinet respiratoire libéral. Avec son équipe, ils suivent 26 patients atteints de mucoviscidose (22 adultes, 3 enfants et 1 bébé). Elle propose différents retours d'expériences concernant les grossesses sous kaftrio :

- Deux patientes françaises, Laurene et Estelle ont partagé leurs expériences avec Mathilde.
- Une kinésithérapeute spécialisée dans la santé féminine, Joséphine Bourguinion, a apporté son point de vu.



Laurenne, 37 ans

Déterminée, habile, curieuse et pleine de ressources.

1^{ère} grossesse (2019)

Laurenne a été enceinte pour la première fois en 2019. Pour y parvenir, elle a d'abord arrêté de travailler pour se concentrer sur son projet d'avoir un bébé. Elle a essayé la reproduction assistée pendant 6 mois. Malheureusement, elle est contrainte d'arrêter en raison d'une exacerbation avec diminution de son VEMS à 37%. Laurenne a besoin de cure intra veineuse toutes les 6 semaines. Elle opte alors pour une mère porteuse aux Etats Unis. Son premier bébé né en février 2020.



Laurenne, 37 ans

Déterminée, intelligente, curieuse et pleine de ressources.

2^{ème} grossesse (2021)

Laurenne commence le kaftrio en mars 2020. En avril, elle a pris 10kg, gagné 20% de VEMS et s'est remise au sport. Elle cherche et trouve des témoignages concernant les grossesses sous kaftrio sur le groupe facebook « trikafta moms ».

Les médecins ont peut ou pas d'information à lui donner concernant la grossesse sous kaftrio par manque de recul en France. Ne voyant pas de contre indication, ils valident le projet de 2^{ème} grossesse de Laurenne.

Elle tombe enceinte en janvier 2021 après 2 mois d'essai. Son bébé né à terme. Le VEMS de Laurenne est toujours à 58%.

« C'est juste un miracle, le traitement m'a permis d'avoir mon bébé » Laurenne



En tant que kinésithérapeute, CRCM, que retenir de ce témoignage?

Quels professionnels ont aidé Laureenne, quelles ont été ses sources d'informations?

Préparation à la naissance	Sage femme
Problématiques du postpartum - Rééducation périnéale	Sage femme
Réponses à ses questions liées au traitement	Facebook
Yoga prénatal	Professeur de yoga
Hypnose	Infirmière
Sport post partum	Coach sportif (par visio)
Gymnastique hypopressive	Instagram (contre rémunération)
Travail respiratoire	Kinésithérapeute
Gestion de la fatigue	Seule depuis 5 mois



Estelle, 34 ans

Efficace, intelligente, rigoureuse

1^{ère} grossesse (2017)

Estelle est docteur. Elle a son premier bébé en 2017 par FIV. Suite à la naissance de son enfant, sa saturation nocturne est de 75% et son VEMS de 28%.

En 2020, elle obtient l'autorisation compassionnelle pour le kafrío. Sans ça, elle aurait dû être transplantée. Elle gagne 8kg, 12% de VEMS et peut marcher à nouveau sans oxygène.

En 2021, elle tombe enceinte après 1 an de traitement. En parallèle, le diagnostic d'endométriose est posé.

En tant que kinésithérapeute, CRCM, que retenir de ce témoignage?

Quels professionnels ont aidé Estelle, quelles ont été ses sources d'informations?

Préparation à la naissance	Sage femme
Problématiques du postpartum - Rééducation périnéale	N'a pas ressenti le besoin
Réponses à ses questions liées au traitement	Facebook
Yoga prénatal	Considéré comme une perte de temps
Hypnose	Considéré comme une perte de temps
Sport post partum	Pas de temps pour ça
Gymnastique hypopressive	Pas de temps pour ça
Travail respiratoire	Kinésithérapeute
Gestion de la fatigue	Cure IV, seule pour le reste



Estelle, 34 ans

Question de l'allaitement

Son pneumologue lui déconseille d'allaiter son bébé. Estelle est dévastée par cette nouvelle. Elle appelle de sa propre initiative la pharmacovigilance et apprend qu'elle peut allaiter.

Six mois après la naissance, elle allaite toujours son bébé.



1^{ère} conclusion

Deux femmes avec des besoins complètement différents

Il n'y a pas une unique modalité d'accompagnement de la grossesse des femmes sous modulateur de CFTfi, mais plusieurs.



2ème conclusion

Nous sommes moins prêts que les mères

La santé moderne est-elle uniquement basée sur les médicaments ?

La prise en charge de la mucoviscidose ne s'arrête pas uniquement aux poumons. Il y'a un besoin de communication entre les différents professionnels, pour accompagner au mieux les grossesses.



3ème conclusion

Les kinésithérapeutes ont leur rôle à jouer.

Le rôle de la kinésithérapie comme une prise en charge uniquement respiratoire est réducteur. Nous ne pouvons pas tout faire, mais l'écart entre nos compétences et ce qui est actuellement fait sur le sujet de l'accompagnement de la grossesse des patientes atteintes de mucoviscidose est massif.



Point de vu de Joséphine Bourguinion

Les kinésithérapeutes ont leur rôle à jouer.

Au début de la grossesse : évaluation des troubles, prévention de la constipation, planification du projet général, écoute.

Second trimestre : préserver les muscles ! Sport préventif pour le post partum, réduire l'HTA, le diabète, travailler l'ouverture thoracique, renforcer les abdos (diastasis), renforcer le périnée.

Troisième trimestre : coacher le conjoint, massage périnéal, travail de l'ouverture des hanches, préserver la force du transverse et des abdominaux, se connecter avec l'excitation de rencontrer le bébé, apprendre à pousser.

Après la naissance: supporter l'allaitement.

3 jours à 6 semaines : récupération spontanée, marche, sieste.

6 semaines à 3 mois : retour au sport cardio, travail périnéal.

3 à 9 mois : retour à la performance sportive.

Conclusion

Quelles sont les
chances,
choix,
changements
and challenges ?



Chances de grossesses
Choix des mères
Créer une nouvelle kinésithérapie
(probablement une kinésithérapie
spécialisée)

(Re)définir la kinésithérapie comme l'art de responsabiliser le patient ?

45th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE
8 – 11 JUNE 2022 | ROTTERDAM, THE NETHERLANDS



Adhérence; l'éternelle bataille

Kl ra BENEŠOV , Prague (République Tchèque)



L'adhérence comme une compétence d'adaptation

- Compliance et adhérence : la différence ?
- Trouver un équilibre entre adaptation et modification
- Processus sans fin d'adaptation

L'objectif est que les patients soient capables de modifier les traitements selon leurs besoins. Il y'a de l'adhérence si il y'a une capacité d'adaptation.



Facteurs de risque de non adhérence

- L'évaluation de l'adhérence est subjective
- Une moins bonne adhérence est retrouvée dans les situations suivantes :
 - faible situation socio économique
 - situation familiale instable ou conflictuelle
 - problématiques de santé mentale, comme l'anxiété ou la dépression, ce qui est fréquent chez les patients atteints de mucoviscidose, chez les enfants aussi. Le stress peut se traduire chez les enfants par une irritabilité, un refus de manger, de parler de la maladie.



Santé mentale

Les problématiques de santé mentale, comme l'anxiété ou la dépression, sont plus fréquentes chez les patients atteints de mucoviscidose que dans la population générale sans maladie chronique.

Les troubles de santé mentale sont associés avec : (à côté d'une mauvaise adhérence)

- Faible IMC
- Moins bonne fonction pulmonaire
- Hospitalisation et exacerbations plus fréquentes



Santé mentale chez les enfants

Les troubles de la santé mentale peuvent se traduire chez les enfants par

- De l'anxiété
- La dépression
- Des difficultés d'apprentissage

Il faut d'abord s'attaquer aux problèmes psychologiques pour favoriser l'adhésion aux traitements.



Motivation chez les patients répondeurs bien au traitement par modulateurs

- Pourquoi cela est-il un sujet ?
- Existe-t-il un manque de motivation ?
- L'anxiété peut être adaptative et mobilisatrice



Qu'est-ce que la motivation ?

- Une émotion
- Les émotions sont instables dans le temps.
- Elles peuvent être positives ou négatives.
- Ce n'est pas suffisant pour suivre des exigences fortes tout au long de la vie.



Fonctions exécutives et d'auto-régulation

Il s'agit du système de management du cerveau.

- Les enfants ne naissent pas avec.
- Ils les développent pendant l'adolescence et au début de l'âge adulte.

Trois grandes aires sont concernées :

1. La mémoire de travail
2. La flexibilité cognitive (aussi appelé la pensée flexible)
3. Le contrôle inhibitoire (qui inclus le contrôle de soi même)



Les fonctions exécutives sont responsables de différentes compétences

- Porter son attention sur quelque chose.
- S'organiser, planifier, prioriser.
- Estimer le temps.
- Commencer une tâche et rester concentré jusqu'à l'aboutissement de celle-ci.
- Réguler ses émotions.
- Auto surveillance (garder une trace des conséquences de ces actes sur ses symptômes).

Développement neuro psychologique des enfants avec la mucoviscidose

Etude	Patients (n)	Age (années)	Résultats
Grieve et al. (2011)	40	6-21	Pas de différence dans l'intelligence générale
Georgiopoulos et al. (2011)	188	5-18	Symptômes liés aux troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)
Piasecki et al. (2016)	28	7-17	Pas de différences dans l'intelligence générale Fonctions exécutives impactées
Piasecki et al. (2016)	28	7-17	Pas de différences dans l'intelligence générale Symptômes liés aux TDAH Troubles de la mémoire
Cohen-Cyberknoh et al. (2017)	175	Médiane 18	Symptômes liés aux TDAH
ZenginAkkus et al. (2019)	17	3-5,5	Retard de l'acquisition motrices fines Troubles de régulation des émotions
Borschuk et al. (2020)	19	6-18	Déficits dans la gestion du temps et la planification des actions



Corrélation avec le cerveau

- Intérêt porté sur les IfiM des patients adultes atteints de mucoviscidose :
- Analyse des zones responsables de l'humeur et de la cognition :
 - cervelet, hippocampe, amygdale, prosencéphale basale, insula, cortex frontal et préfrontal, corps calleux.
- Moins bonnes performances dans les tâches des fonctions exécutives



Quelles-en sont les causes ?

- L'hypoxie et l'hypercapnie ont un effet négatif sur les aires du cerveau ayant une haute demande d'échanges métaboliques.
- On retrouve des données similaires chez des enfants asthmatiques ou présentant une respiration nocturne perturbée.



<u>Facteurs fixes</u>
Génétique
Mécanismes liés à la mucoviscidose
Hypoxie / Hypercapnie
Malnutrition
Protéine CFTfi
Expositions aux anesthésiants
Sévérité de la maladie

<u>Facteurs évolutifs</u>
Sommeil
Statut de santé actuel
Stress
Qualité de vie
Traitement médicamenteux

<u>Fonctions exécutives</u>
Résolution de problème
Déplacements
Inhibition
Planification et organisation
Travail de mémorisation
Contrôle des émotions
Achèvement d'une tâche
<u>Auto surveillance</u>

<u>Adhérence</u>
Comportement d'auto gestion
Fonctionnement familiale
Apprentissage lié aux conséquences

Borschuk AP et al. Fonctions exécutives chez les enfants atteints de mucoviscidose : une étude préliminaire et un modèle conceptuel, 2020.



Gène CFTR et modulateurs

- Le gène CFTfi altéré peut perturber le développement du cerveau.
- La question actuelle est la suivante :

« Les modulateurs de CFTfi peuvent-ils réellement aider à la cognition et à l'adhérence ? »

45th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE
8 – 11 JUNE 2022 | ROTTERDAM, THE NETHERLANDS



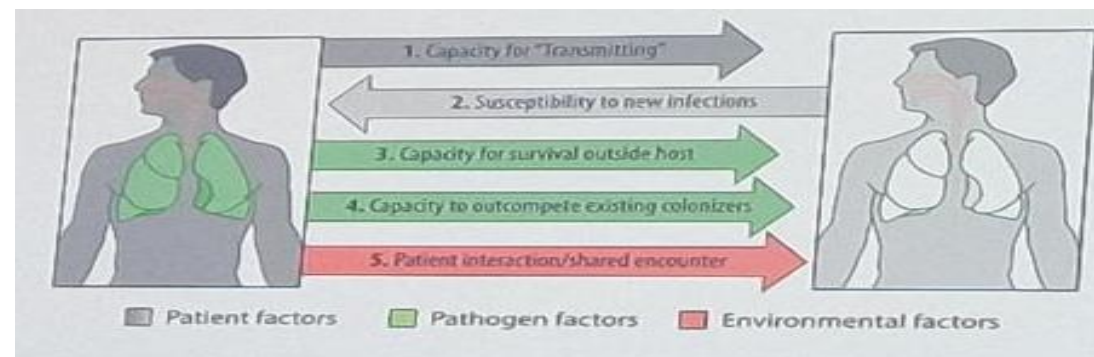
Épidémiologie microbienne de la mucoviscidose à l'ère des modulateurs CFTR : qu'est ce qui a changé ?

Geneviève Hery Arnaud, Brest (France)

Traduction en Français par Sahar AWADA

Les Modulateurs CFTR d'un point de vue microbiologique

- Bactériologie clinique = étude des pathogènes microbiens (virulence, résistance)
- Écologie microbienne = étude de l'écosystème (microbiote, environnement, cellules hôtes)
- Microbiologie de la maladie des voies respiratoires en mucoviscidose : nécessite les deux visions



Parkhill CMR 2018

D'un point de vue bactériologique

Activité antimicrobienne directe des modulateurs CFTR

- L'IVACAFTOR (IVA) s'est révélé actif sur les Gram positifs notamment *Staphylococcus aureus* (SA) [Rezinkov JCF 2014; Payne IJAA 2017; Thakare IJAA 2017]
- La structure de l'IVA contient un cycle quinolone
- La triple combinaison ELEXACAFTOR-TEZACAFTOR-IVACAFTOR (ETI) s'est avérée active sur SA mais pas sur *Pseudomonas aeruginosa* (PA) [Cigana bioRxiv 2022]

D'un point de vue bactériologique

Activité antimicrobienne directe des modulateurs CFTR

En association avec un antibiotique :

- L'IVA s'est avérée synergique avec plusieurs antibiotiques contre PA et SA [Cho, AJRA 2019; Cigana, bioRxiv 2022]
- Il a été démontré que le Lumacaftor et le Tezacaftor synergisent la polymyxine B contre le PA [Schneider, ACS Inf Dis 2016]

D'un point de vue bactériologique

Activité antimicrobienne directe des modulateurs CFTR

- Mode de vie de PA = adaptation et persévérance
- PA génétiquement diverse lors d'infections chez les patients CF [Armbruster, Cell Rep 2021]
- Des variantes génétiques de PA pourraient apparaître et être capables de survivre et même de prospérer après la réparation du CFTR [Jesker, NPJ Biofilms, Microbiomes 2022]

D'un point de vue écologique

« Niche thinking »

- Niche écologique non accessible à l'action des modulateurs CFTR :
 - Plaque dentaire [Rivas-Caldas JCF 2015] : présence de PA dans la plaque dentaire chez 80% des patients chroniquement infectés par PA
- Niche écologique probablement moins accessible à l'action des modulateurs CFTR
 - Estomac [Al-Momani Sci Rep 2016]
 - Sinus [Johansen JCF 2012]
- Ces niches secondaires présentent autant de réservoirs internes potentiels pour un réinvasion pulmonaires, d'autant plus que la pression antimicrobienne est moins intense

D'un point de vue écologique

Activité antimicrobienne indirecte des modulateurs CFTR

- En modifiant le flux d'ions : les modulateurs CFTR induisent un changement complet de la biochimie pulmonaire qui façonne la combinaison des communautés microbiennes dans les poumons [Quinn mBio 2014]
- En redémarrant l'escalator muco-ciliaire : Les modulateurs CFTR déclenchent à nouveau la première ligne de défense contre les agents pathogènes microbiens
- En stimulant les activités antimicrobiennes des neutrophiles [Hardisty, ERJ 2021; Robledo-Avila J Immunol 2021] et des macrophages [Hisert Front Pharmacol 2020; Badr Front Cell Inf Microbiol 2022] : Les modulateurs CFTR restaurent le système immunitaire inné et favorisent la résolution de l'infection

Évolution de l'épidémiologie microbienne à l'ère des modulateurs CFTR : données réelles

Aperçu sur la bibliographie :

- Nombre total d'études entre 2014-2020 : 20
 - 15 pour IVA, 4 pour LUMA/IVA, 1 pour ETI
- 3 types d'études :
 - Rapport de cas/série de cas
 - Études de cohorte/ECR (modulateurs CFTR vs placebo)
 - Registres nationaux (comparaison intra-patients)

Évolution de l'épidémiologie microbienne à l'ère des modulateurs CFTR : données réelles

- Études incluses :
 - ✓ Bactéries pathogènes : au moins PA
 - ✓ Quantification absolue : culture et/ou qPCR PA
 - ✓ Prélèvements respiratoires : expectoration spontanée ou induite, écouvillon oropharyngé
 - ✓ Population : études de cohorte et registres nationaux
- Études non incluses :
 - ✓ Quantification relative des bactéries pathogènes (études de bases de microbiomes (16S))

L'ère des modulateurs CFTR : épidémiologie microbienne

N:11

US n:7*

GB n:2*

CA n:1

AU n:1

FR n:1

Une étude
partagée
entre US et
GB*

First Author; Year [Reference]	Study		Patients' Characteristics			Findings (Related to Airway Microbiology/Infection)
	CFTR Modulator ¹	Treatment Duration	Patients Number	Age (Years)	Genotype ²	Airway Microbiology/Infections ³
Rowe S.M.; 2014 [90]	IVA	6 months	133	≥6	G551D	↓ PA burden and ↑ Prevotella
Heltshe S.L.; 2015 [91]	IVA	6 months	151	≥6	G551D	29% of patients positive for PA the year prior to IVA use were culture negative the year following treatment 88% of those PA free remained uninfected. No change in SA or MRSA
Hisert K.B.; 2017 [73]	IVA	2 years	12	≥18	G551D	↓ PA load but any eradication ↑ Streptococcus, Prevotella, Veillonella
Hubert D.; 2018 [92]	IVA	2 years	57	≥6	G551D	↓ PA and SA colonization ↓ N. of antibiotic courses
Strang A.; 2017 [93]	IVA	2 years	4	10–16	S549N/F508del	Eradication of PA in 3 patients
Millar B.C.; 2018 [95]	IVA	2 years	15	≥18	G551D	↓ Rate of isolation of mucoid-PA ↓ Density of M-PA
Frost F.L.; 2019 [96]	IVA	5 years	276 vs. 5296	≥6	G551D	↓ PA in sputum
Volkova N.; 2020 [97]	IVA	5 years	635 vs. 1874 comparators	0–≥18	Class I-III	↓ PA prevalence
Guimbellot J.S.; 2021 [98]	IVA	5.5 years	96	≥6	G551D	↓ PA prevalence
Harris J.K.; 2020 [99]	IVA	6 months	31	≥10	G551D	Any significant change
Einarsson G.C.; 2021 [71]	IVA	1 year	14	≥13	G551D	Greater bacterial diversity, "healthier" microbiome. No change in PA infection
Peleg A.Y.; 2018 [100]	IVA	1 month	20	≥18	G551D	Not significant change in microbiota in IVA vs. placebo. Significant changes associated with any change in ATB exposure
Singh S.; 2021 [101]	IVA LUMA/IVA	3 years	173	≥12	G551D F508del/F508del	Only in IVA group ↓ new infection with both SA and PA.

Conclusions des études de population/cohorte :

PA -> 11 études ont montré une diminution significative de la prévalence du PA chez les Patients CF :

- Recevant un traitement IVA à court terme (6 mois) et à long terme (5,5 ans)
- Cette diminution ne se retrouve pas avec LUM/IVA

SA -> Pas assez de données, seulement 3 études :

- Deux études ont montré une diminution de l'AS chez les patients CF sous IVA
- Une étude n'a montré aucune diminution de l'AP et du MRSA

Données longitudinales sur la mucoviscidose : le registre français de la mucoviscidose (FCFR)

- Population :
 - ✓ 7 316 patients; 47 centres de mucoviscidose
 - ✓ Les patients éligibles avaient des observations enregistrées dans le FCFR du 1er janvier 2009 au 31 décembre 2021
 - ✓ Variables démographiques et cliniques (âge, sexe, statut pancréatique...)
 - ✓ Dates d'initiation du modulateur CFTR
- Données microbiologiques :
 - ✓ 6015 patients
 - ✓ Échantillonnés itérativement tous les 3 mois.
 - ✓ Diagnostic microbien complet par méthodes culturales
 - ✓ Principaux pathogènes bactériens : PA, SA, HI...
 - ✓ PA chronique : critères leads

Données longitudinales du FCFR

- Population et Modulateurs CFTR
 - Patients ayant initié l'IVA entre 2012 et 2017, n: 151
 - Patients ayant initié LUM/IVA entre 2016 et 2018, n: 1287
 - Patients qui ont débuté ELEXA/Teza/IVA (ETI) en 2020, n: 279
- Prévalence des pathogènes bactériologiques avec/sans modulateur
- Les 2 phases avec ou sans ont été comparées sur des durées équivalentes entre les mêmes patients
- Statistiques : test de McNemar sur données appariées

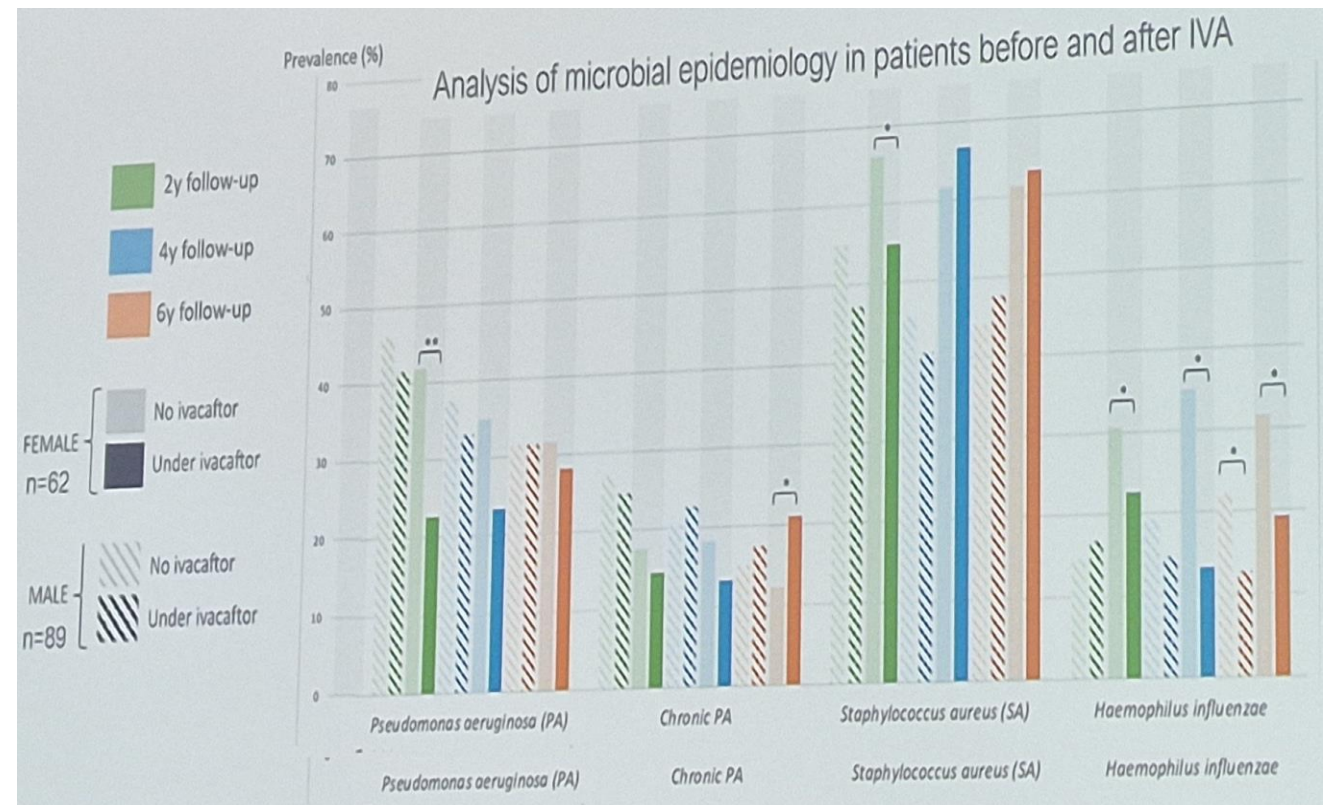
IVA et épidémiologie microbienne du FCFR

- Globalement : Age moyen de début de traitement : 20.3 ans +/-15.1
Au moins une mutation G5551D
- Diminution significative après 1 an de traitement pour PA, S aureus et MSSA
- Diminution plus faible après 2 ans de traitement
- Pas de différence après 3 ans de traitement, sauf pour H. influenza
- Pas de différence pour la colonisation chronique à PA

IVA et épidémiologie microbienne du FCFR

Selon le sexe :

- Corrélation plus forte chez les femmes :
- Maintien de la diminution de la prévalence de l'HI
- Augmentation de la colonisation chronique de PA après 3 ans de traitement (Effet des œstrogènes)



LUM/IVA et épidémiologie microbiologique de la FCFR

1287 patients

Âge moyen : 22,7 ans +/-9,2

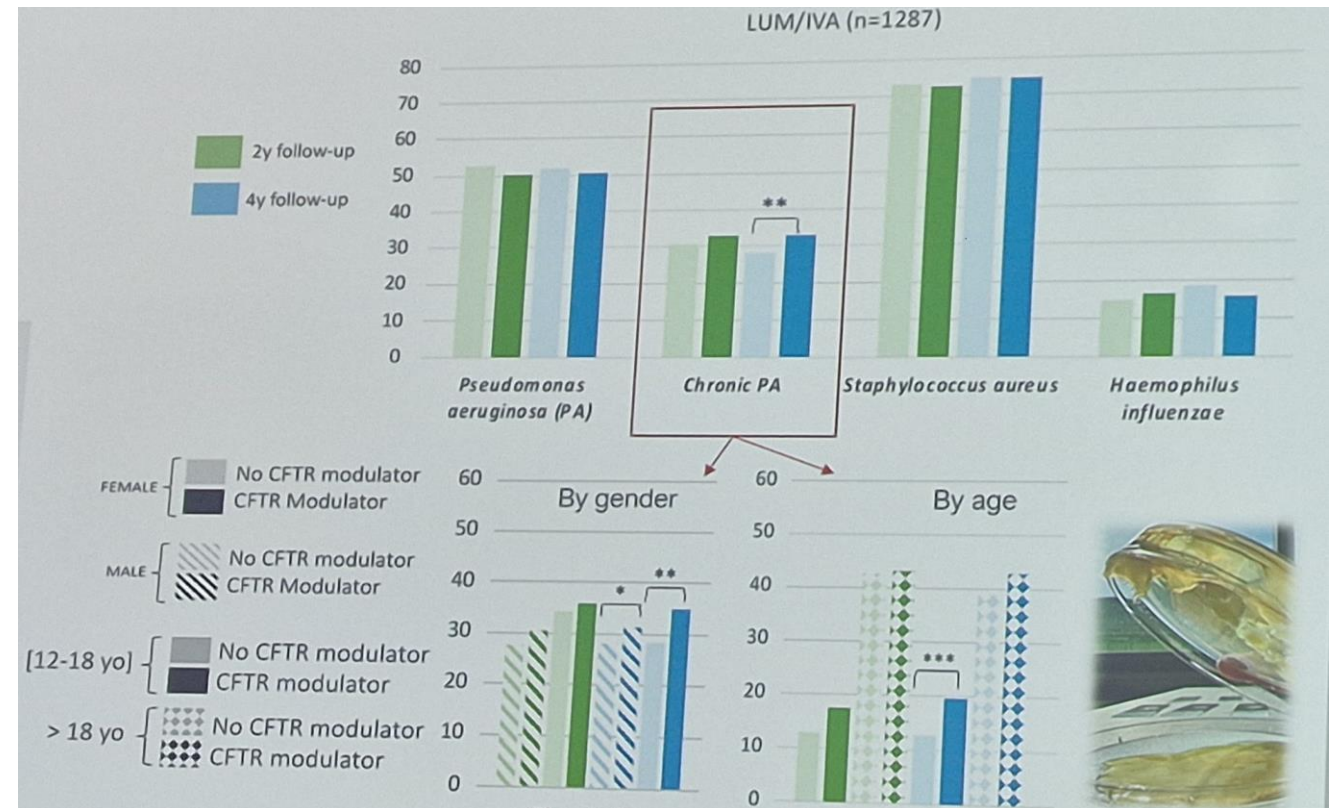
Sex-ratio 1:2

Le seul changement :

Augmentation de la colonisation chronique à PA après 2 ans de traitement IUM/IVA

- Chez l'homme comme chez la femme

- Chez les adolescents



ETI et épidémiologie microbienne du FCFR

1 an de traitement :
n=279 patients
Âge moyen 32 ans +/-11,1
Sex-ratio 1.03

Aucun changement chez les patients qui étaient auparavant sur LUM/IVA

Pour les patients naïfs de tout modulateur CFTR :
Diminution significative:

- PA
- PA chronique
- SA



Conclusion

- Nous avons confirmé la corrélation entre le traitement IVA et la réduction significative du PA à court terme. La question reste ouverte à long terme.
- L'épidémiologie microbienne n'a pas changé chez les patients recevant LUMA/IVA.
- Nous avons révélé que l'ETI est corrélée à une diminution drastique de SA et PA, y compris PA chronique, chez les patients naïfs de modulateurs CFTR à court terme.
- Limites de l'étude : même si les patients agissent comme leur propre contrôle, ce qui minimise les facteurs de confusion, il y a la possibilité de confusion par des thérapies concomitantes ou des agents pathogènes. Nous devons ajuster les facteurs connus pour avoir un impact sur les principaux agents pathogènes dans la mucoviscidose.

Prospectives

- Un suivi plus long sera nécessaire pour déterminer si la charge bactérienne réduite est maintenue et a un effet indépendant sur le pronostic à long terme. Des études basées sur les registres sont nécessaires
- Impact sur les infections fongiques (*Aspergillus*) ou virales
- Examen approfondi de l'interaction complexe entre les microbiotes de la mucoviscidose pour élucider les effets plus subtils des modulateurs CFTR
- Impact des modulateurs CFTR sur la virulence/résistance des pathogènes microbiens.

Défis

- Comment évaluer l'épidémiologie microbienne de la mucoviscidose chez des patients souvent non productifs et comment s'assurer de la fiabilité de la culture négative?
- Nous devons développer des différentes manières de prélever les voies respiratoires (ex. condensat d'air expiré-COV) ou de les analyser via des mesures indirectes (ex. sérologie).

45th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE
8 – 11 JUNE 2022 | ROTTERDAM, THE NETHERLANDS

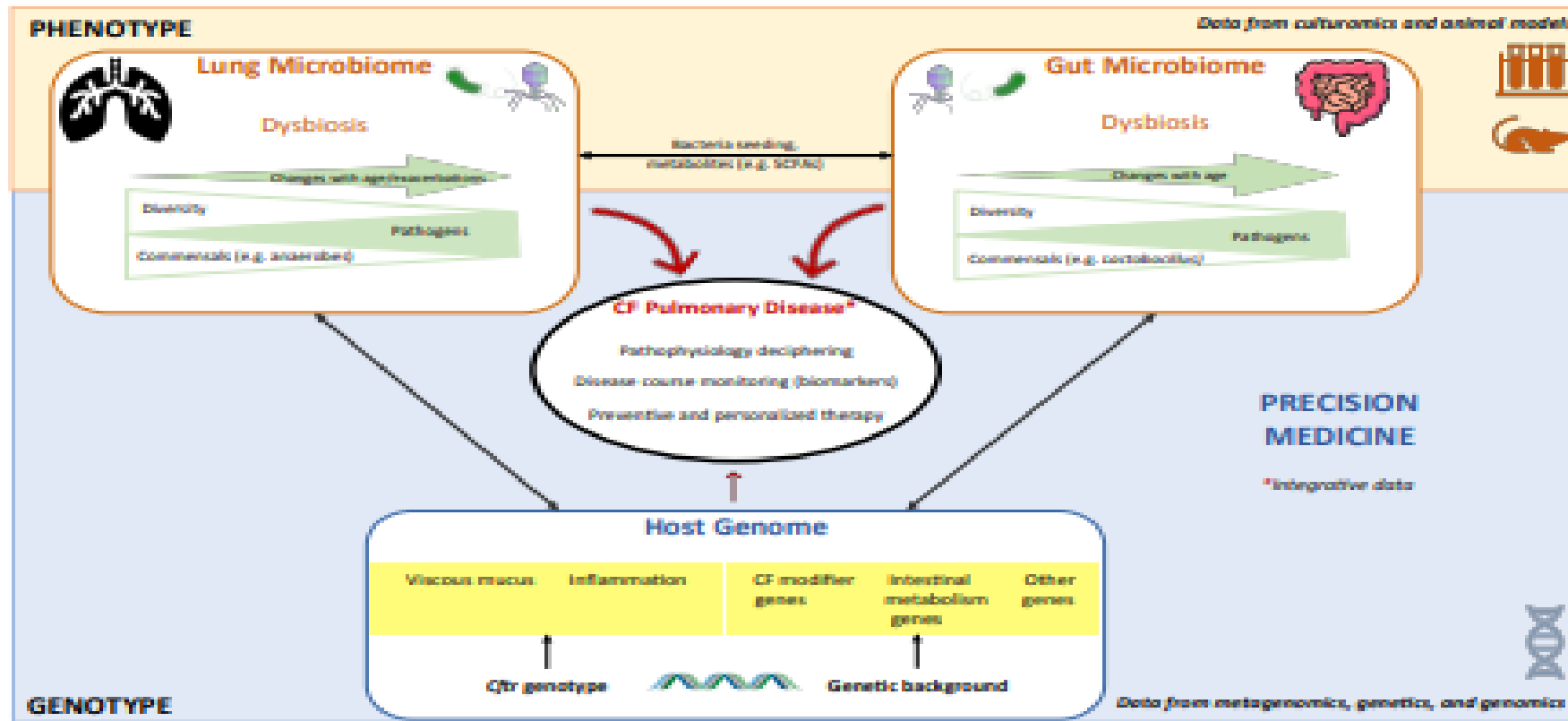


La correction du CFTR influence-t-elle le microbiome de l'intestin et des poumons chez les patients atteints de mucoviscidose ?

Dr Simon Graeber, Berlin (Allemagne)

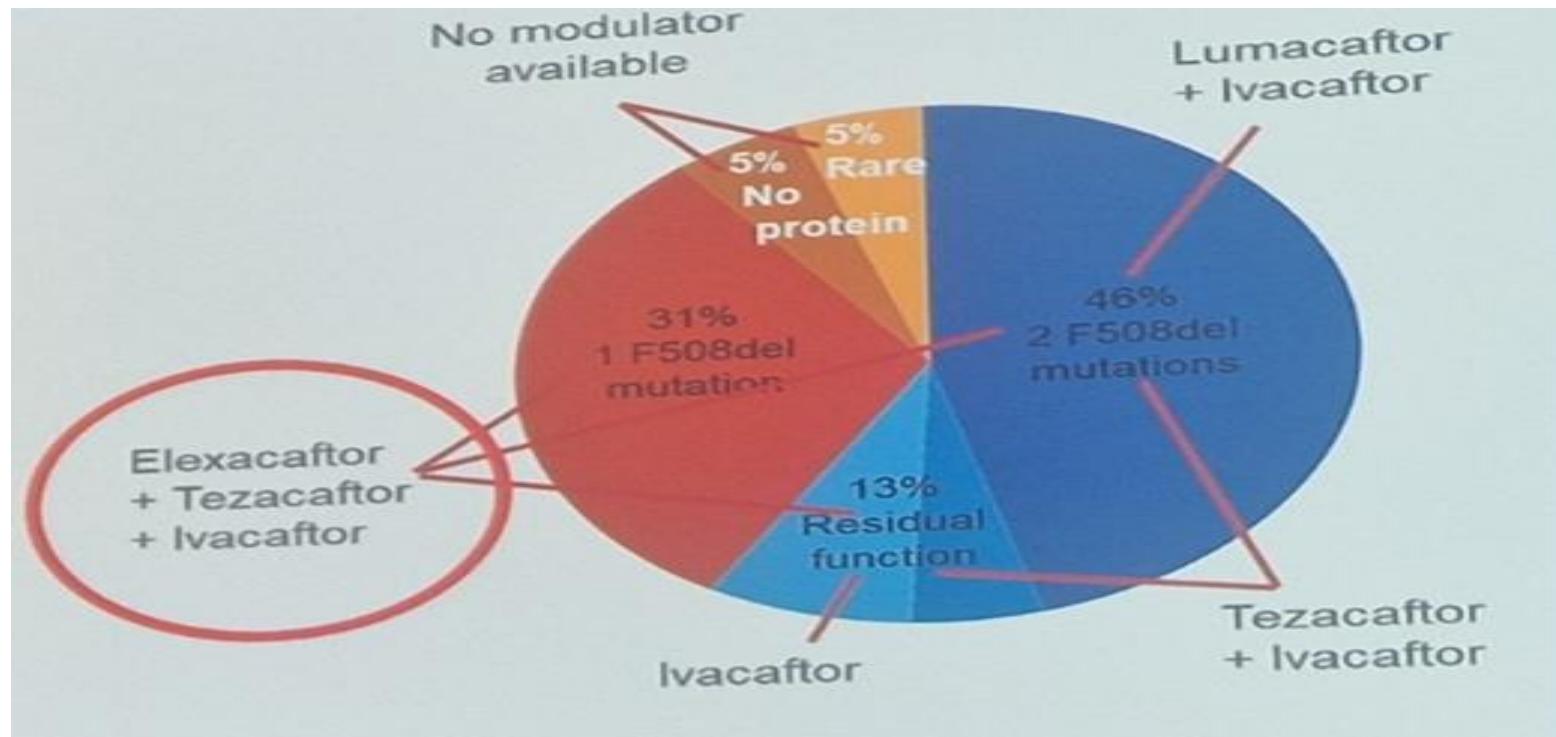
Traduction en Français par Sahar AWADA

Axe poumon-intestin du microbiome en mucoviscidose



Françoise A et al.,
Genes 2020

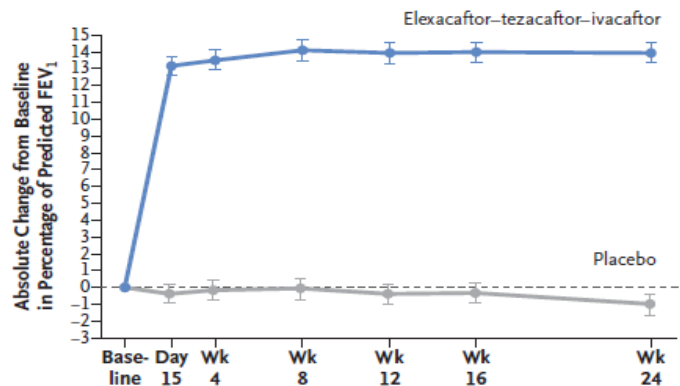
Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor pour les patients avec un ou deux allèles F508del



BOYLE MP et al., NACFC 2017

Effets de l'Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor chez les patients atteints de mucoviscidose avec un ou deux allèles F508del

Fonction Pulmonaire (FEV1)

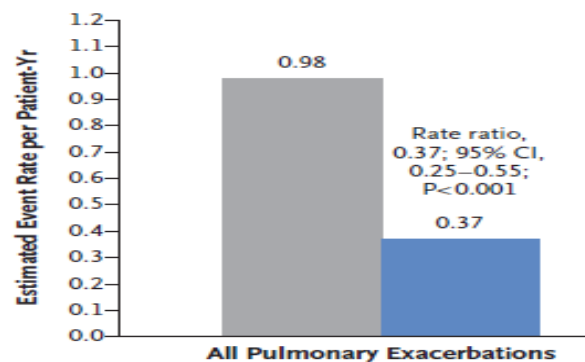


F508del/fonction minimale

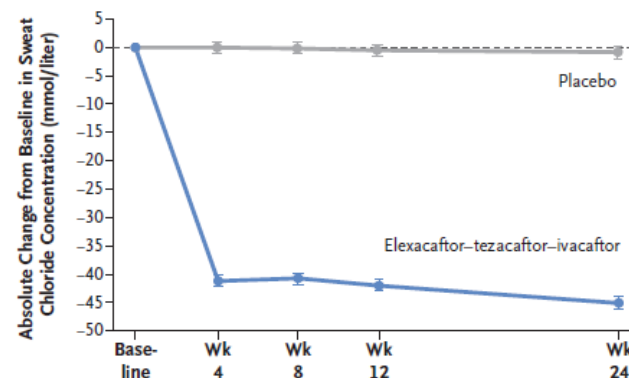
Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor par rapport au placebo :

- Un pourcentage du VEMS prédit supérieur de 13,8 points à 4 semaines et 14,3 points de plus sur 24 semaines
- Un taux d'exacerbations pulmonaires de 63 % de moins
- Une concentration de chlorure dans la sueur de 41,8 mmol par litre de moins

Exacerbations



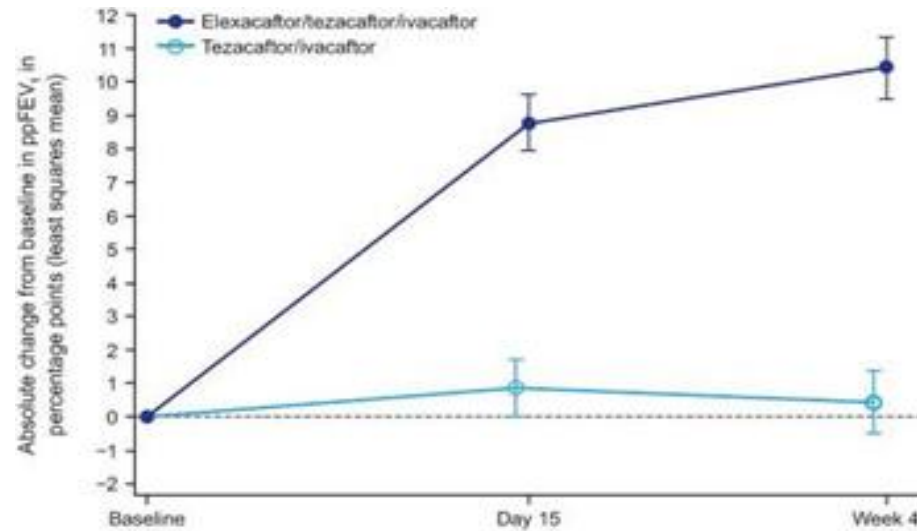
Test de la sueur



Middleton PG & Mall MA et al., NEJM 2019

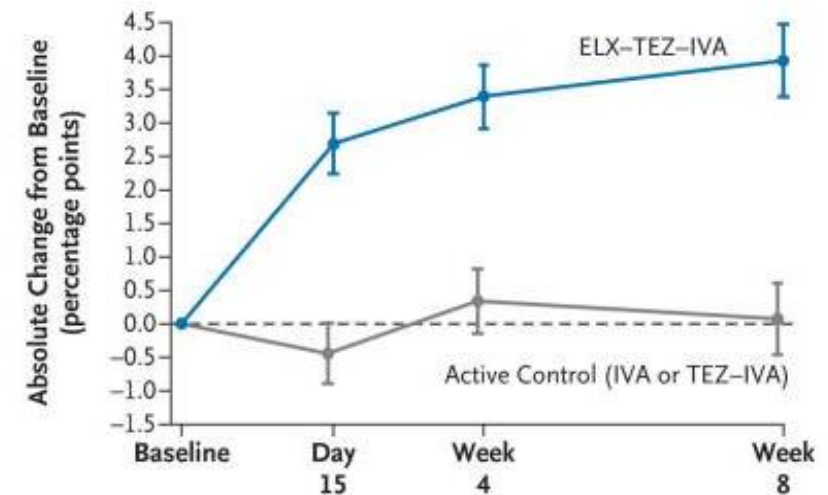
Effets de l'Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) chez les patients atteints de mucoviscidose avec un ou deux allèles F508del

F508del/F508del



Le traitement par ETI a entraîné une amélioration rapide du VEMS au dessus de la ligne de base établie après 4 semaines de traitement par TEZ/IVA. La différence moyenne des moindres carrés entre ELX/TEZ/IVA et TEZ/IVA en VEMS absolu était de 10 points de pourcentage à la semaine 4.

F508del/gating mutation



Le traitement par ETI a entraîné un VEMS supérieur de 3,7 points en pourcentage par rapport à la ligne de base et supérieur de 3,5 points de pourcentage par rapport au contrôle actif (IVA ou TEZ/IVA).

Effets de l'Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) chez les patients atteints de mucoviscidose avec un ou deux allèles F508/del

Etudier la différence de potentiel nasal et la mesure du courant intestinal avant et 8 à 16 semaines après le début de l'ELX/TEZ/IVA :

107 patients inclus

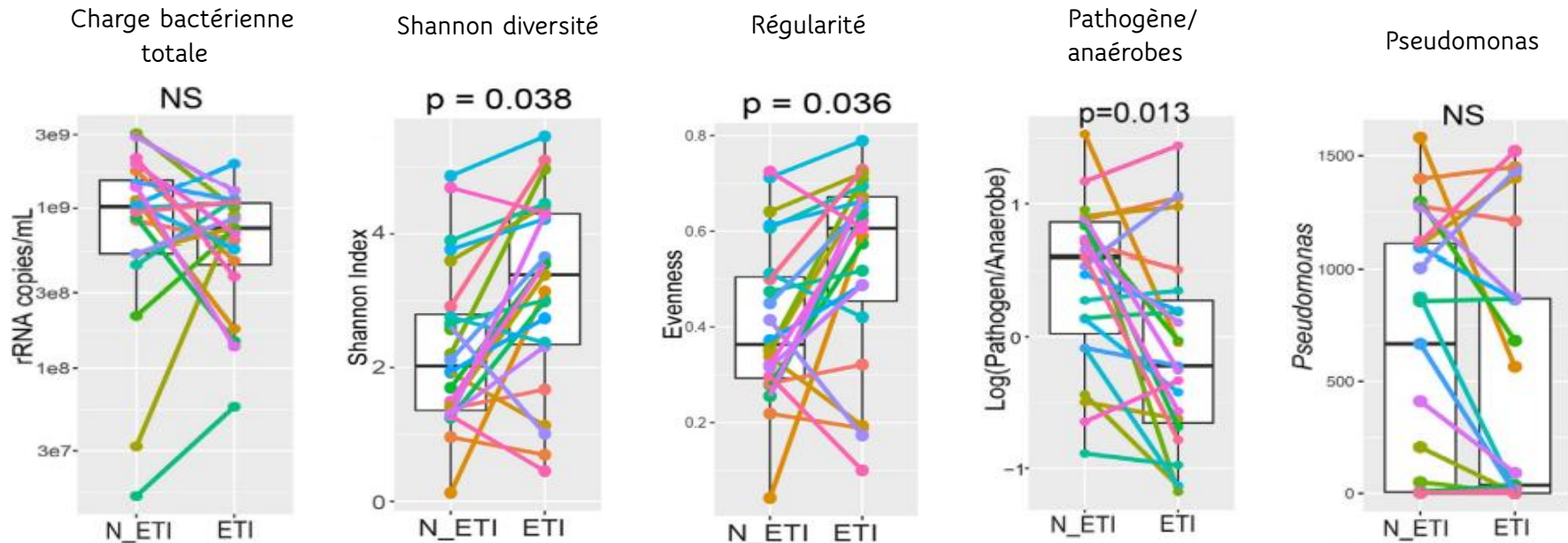
55 patients F508del/fonction résiduelle

52 patients homozygotes F508del.

Chez les patients porteurs d'un allèle F508del: ELX/TEZ/IVA a amélioré la fonction CFTR dans l'épithélium nasal à un niveau de 46,5 % et dans épithélium intestinal à 41,8 %

Chez les patients homozygotes F508del: ELX/TEZ/IVA a dépassé l'amélioration de la fonction CFTR observée avec TEZ/IVA et a augmenté la sécrétion de Cl⁻ médiée par CFTR à un niveau de 47 % de la normale dans les voies nasale et 45 % dans les épithéliums intestinaux

Effets de l'Elexafactor/ tezacaftor/ Ivacaftor sur le microbiome des voies respiratoires

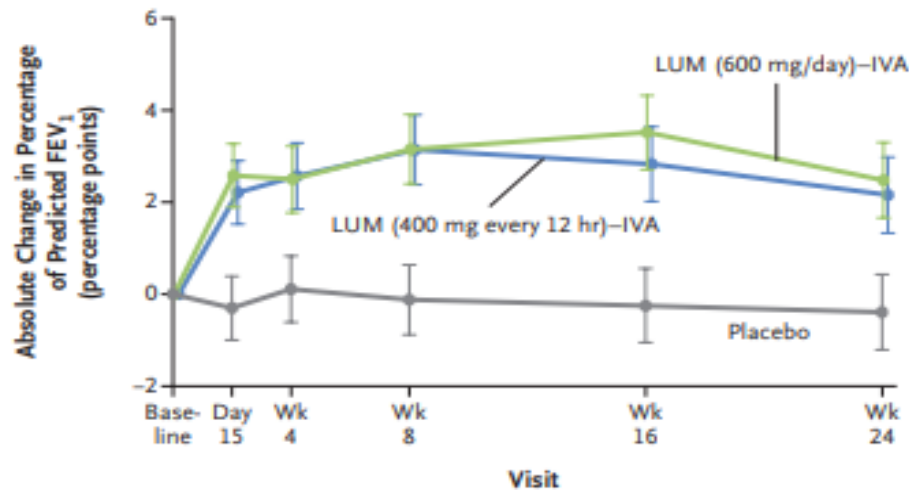


Sosinski LM et al., JCF 2021

- Augmentation de la diversité du microbiome, en particulier sa régularité
- Les profils du microbiome étaient différents avant et après ETI
- Aucun taxon microbien spécifique ne différait en abondance relative
- Le rapport logarithmique collectif des agents pathogènes classiques de la mucoviscidose aux anaérobés a diminué.

Effets du Lumacaftor/Ivacaftor chez les patients homozygotes F508 del

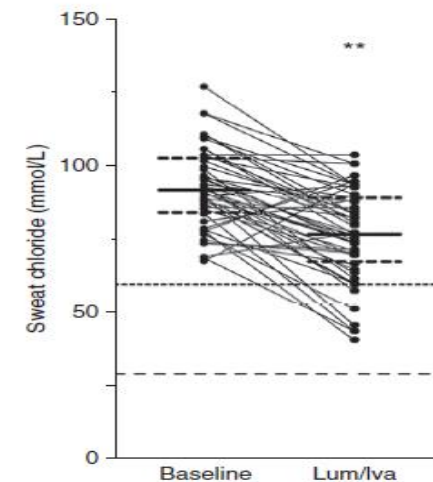
Fonction pulmonaire (VEMS)



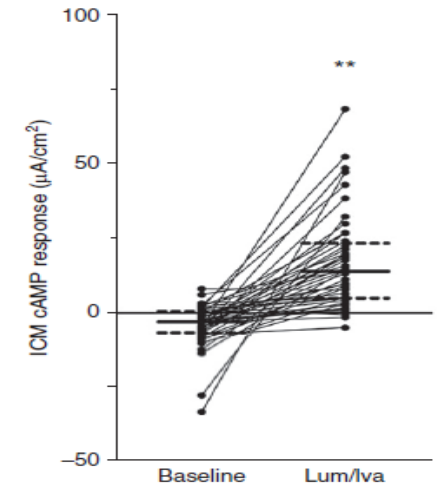
- Des améliorations significatives du VEMS ont été observées à semaine 24 par rapport au départ dans les deux groupes de doses de Lumacaftor et d'Ivacaftor
- Amélioration du VEMS entre le traitement actif et le placebo variait de 2,6 à 4% (~3%)

Wainwright CE et al., NEJM 2015

Concentration de chlorure de sueur



ICM

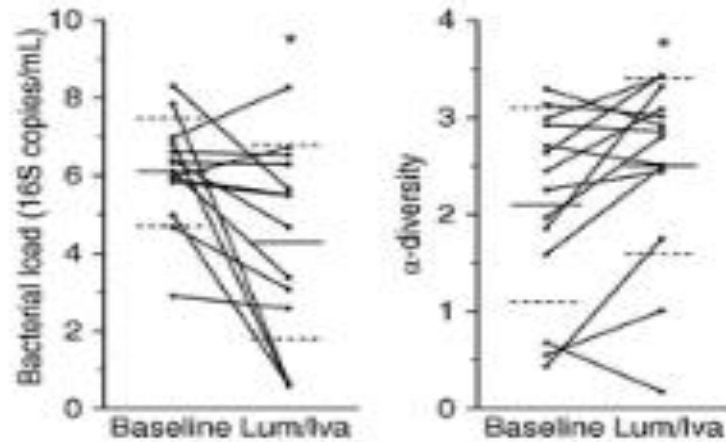


Après le début du traitement par lumacaftor-ivacaftor:

- les concentrations de chlorure de sueur ont été réduites de 17,8 mmol/L
- une amélioration fonctionnelle CFTR de l'épithélium rectal à un niveau de 17,7 % de la normale

Graeber SY et al., AJRCCM 2018

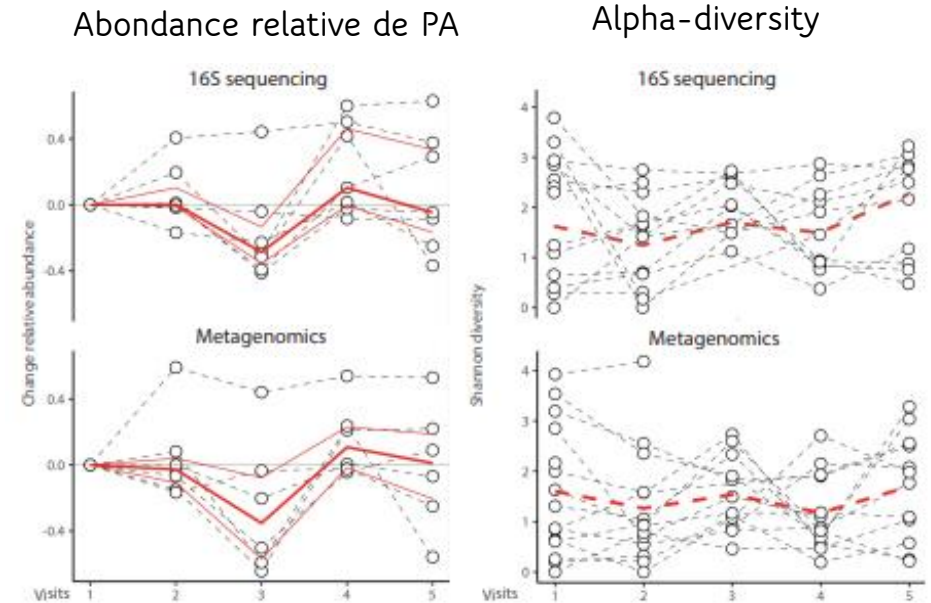
Effets du lumacaftor/Ivacaftor sur le microbiome des voies respiratoires des patients homozygotes F508del



La charge bactérienne totale a été significativement réduite.

La diversité du microbiome a été significativement augmentée.

Graeber et al., Annals ATS 2021

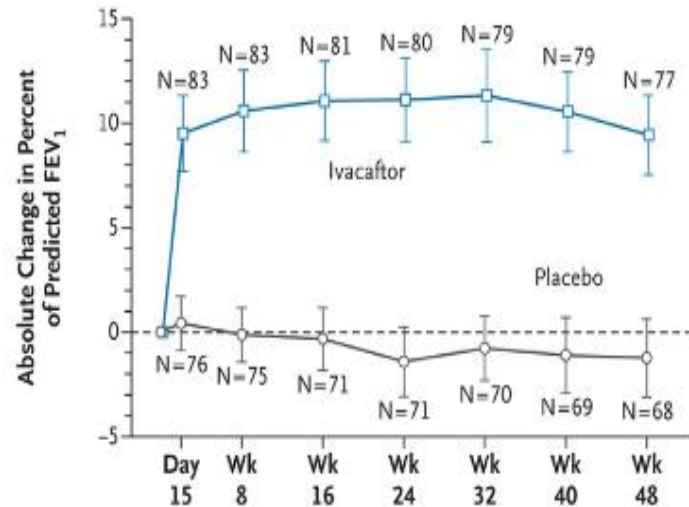


une modification temporaire et modérée du microbiome pulmonaire qui se caractérise principalement par une réduction de l'abondance relative de *Pseudomonas aeruginosa* non accompagnée d'une augmentation de la diversité-alpha.

Neerincx AH et al., ERJ Open Res 2021

Effets de l'ivacaftor chez les porteurs d'une mutation gating

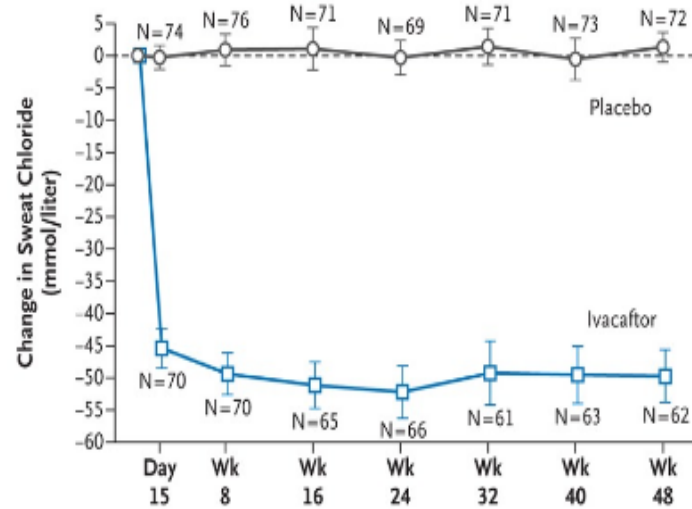
Fonction pulmonaire (VEMS)



Amélioration de ~ 10 % du VEMS

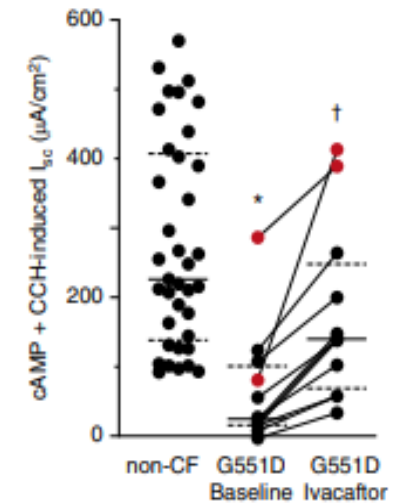
Ramsey BW et al., NEJM 2011

Chlorure dans la sueur



Réduction de ~ 50 mmol/l

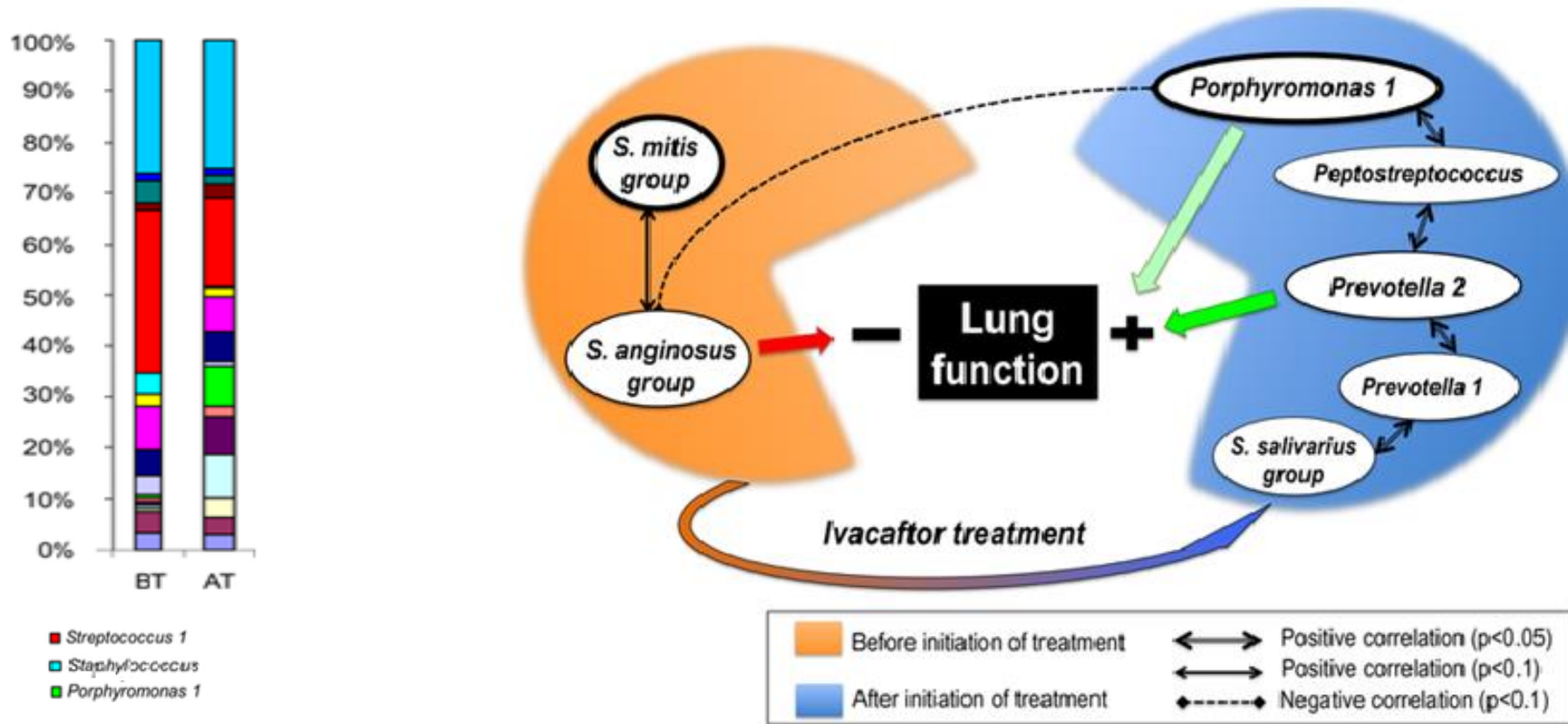
Mesure du courant intestinal



Récupération à 50 % de la fonction CFTR normale

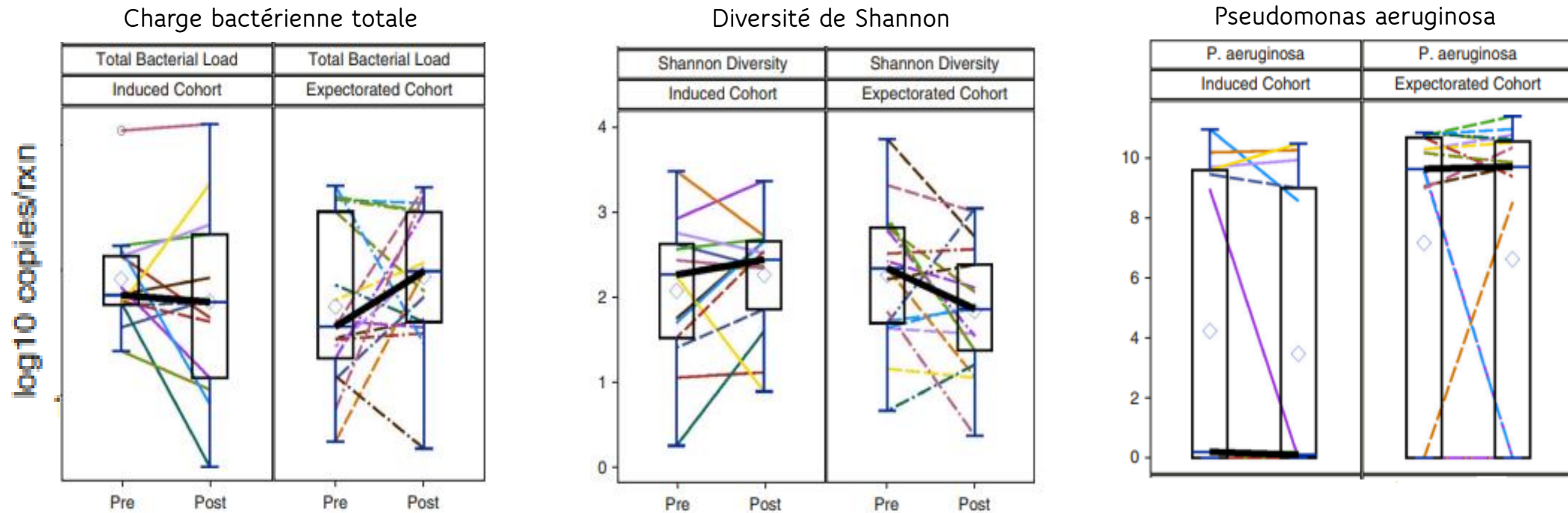
Graeber SY et al., AJRCCM 2015

Effets de l'Ivacaftor sur le microbiome des patients ayant une mutation G551D



Bernarde C et al., PLOSone 2015

Effets de l'Ivacaftor sur le microbiome des patients ayant une mutation G551D



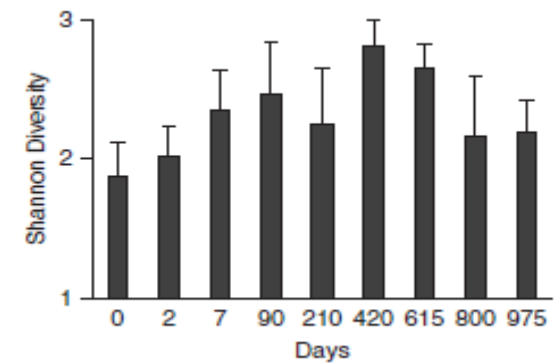
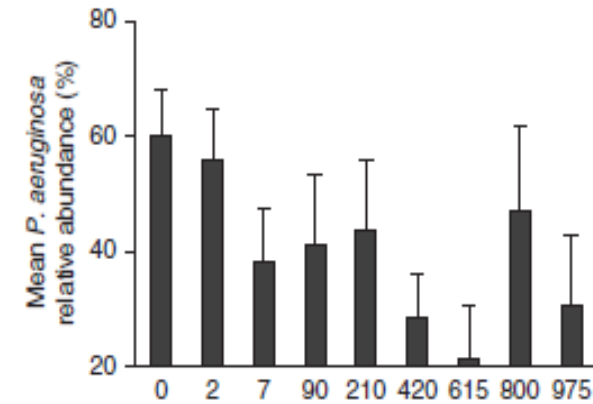
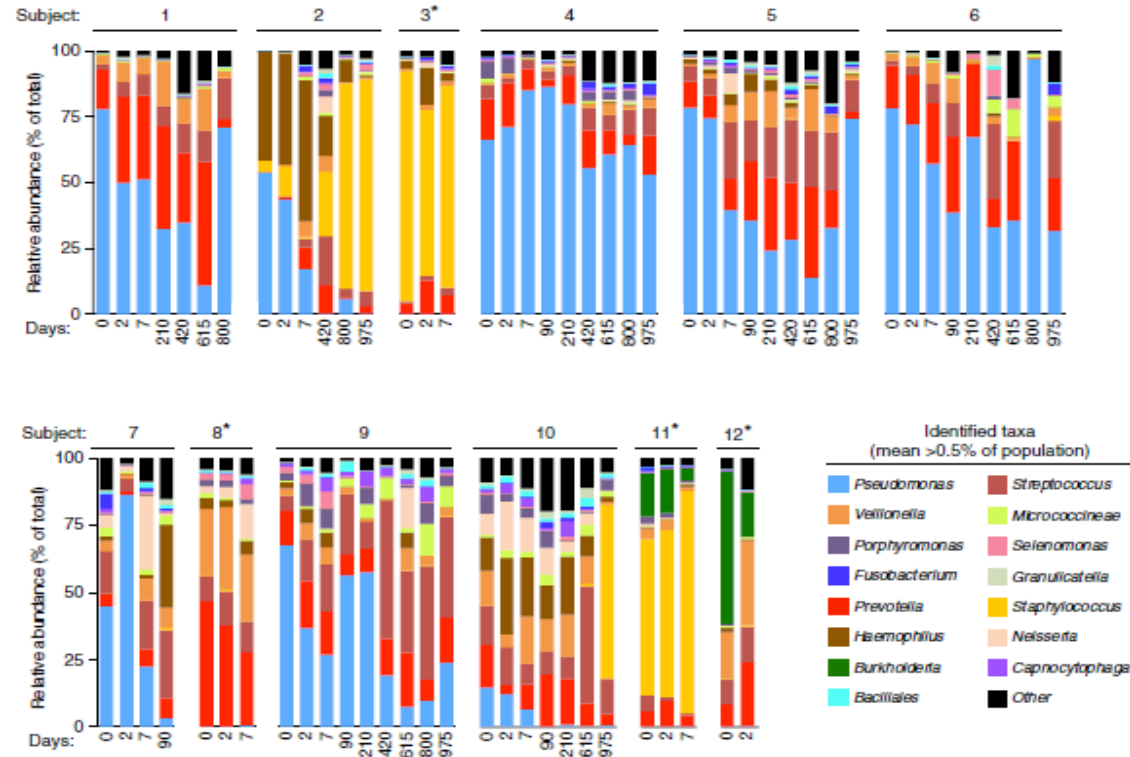
Ni la charge bactérienne totale, ni la présence de *Pseudomonas* ont été changées de manière significative après Ivacaftor

Harris JK et al., Annals ATS 2020

Effets de l'Ivacaftor sur le microbiome des patients ayant une mutation G551D

- Forte densité de bactéries anaérobies strictes post-traitement par Ivacaftor
- Une augmentation significative de la richesse ?
- Une tendance à l'augmentation de la diversité

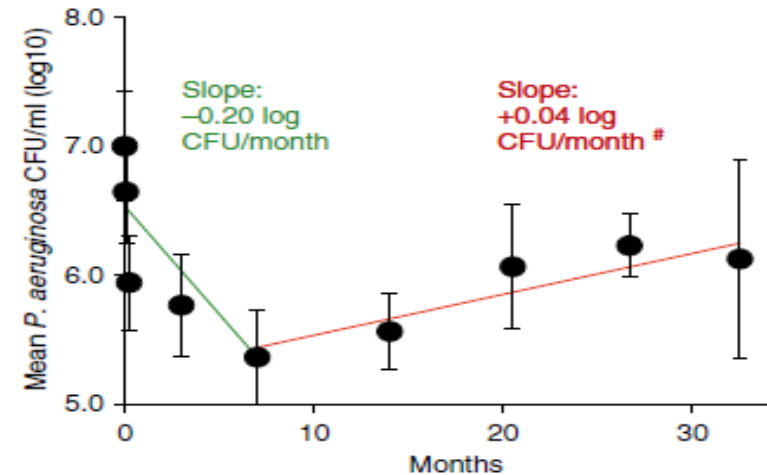
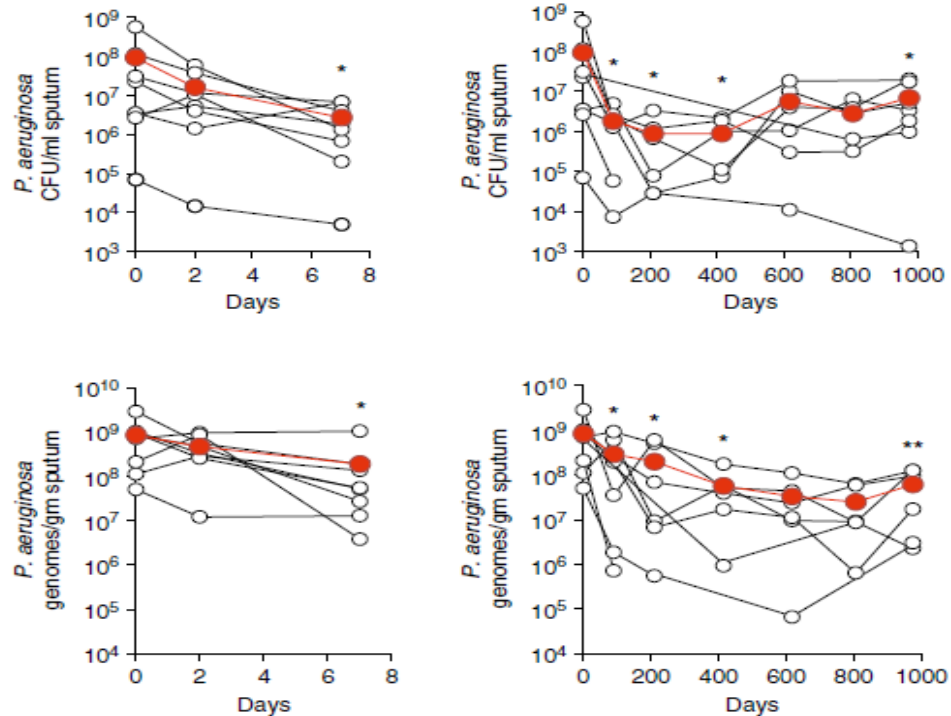
Effets de l'ivacaftor sur l'abondance relative de PA dans les voies respiratoires



Ivacaftor modifie l'abondance relative du microbiote des expectorations

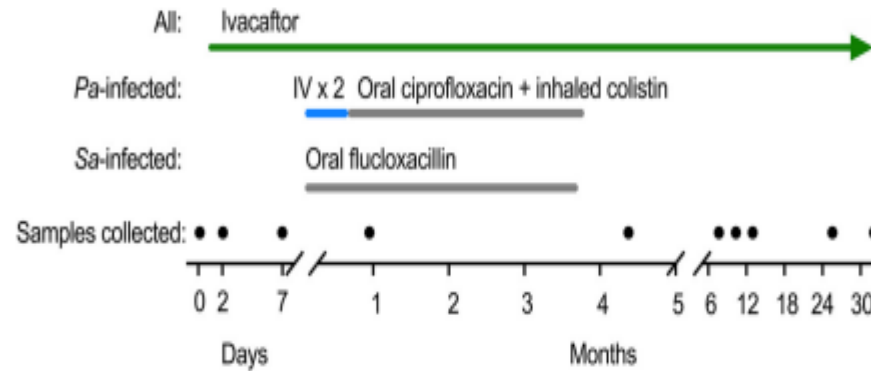
Une diminution de l'abondance de PA s'accompagne d'une augmentation de la diversité microbienne

Effets de l'ivacaftor sur *Pseudomonas Aeruginosa* dans les voies respiratoires



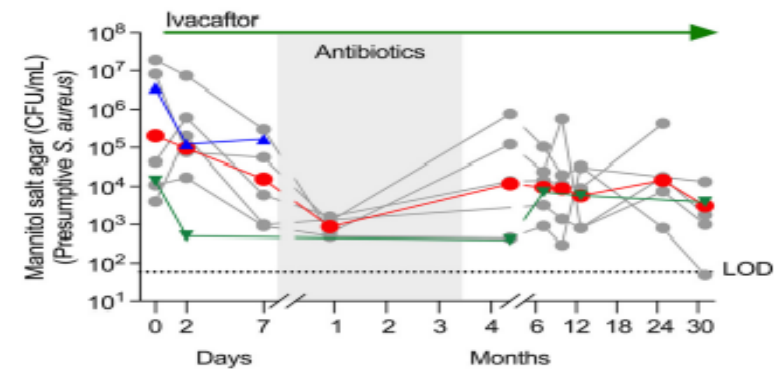
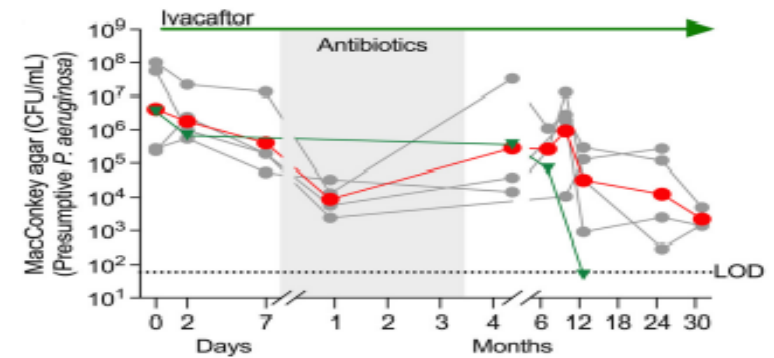
- Une diminution de la densité des crachats de *Pseudomonas aeruginosa* dans les 48 heures
- Poursuivie pendant la première année de traitement.
- Aucun sujet n'a éradiqué sa souche infectieuse de PA
- Les densités de PA ont rebondi après la première année.

Effets de l'association Ivacaftor et antibiothérapie intensive chez les patients R117H

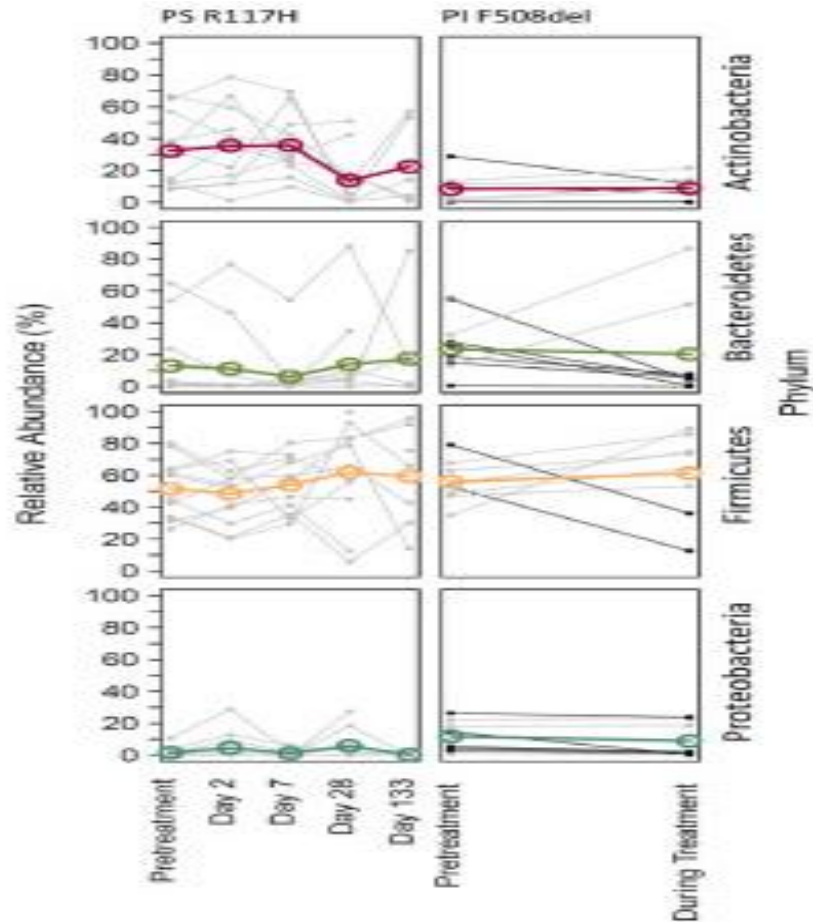


La densité de *P. aeruginosa* et de *S. aureus* avaient diminué de 10 fois après une semaine du traitement par Ivacaftor.

Les antibiotiques ont encore réduit la densité des agents pathogènes, mais la diminution a été transitoire car la densité des agents pathogènes a rebondi peu après l'arrêt des antibiotiques.



Effets de l'Ivacaftor et du Lumacaftor/Ivacaftor sur le microbiome intestinal



Objectives : Tester si traitement par modulateur CFTR Ivacaftor chez les patients suffisants pancréatiques (SP) et une variante R117H, ou lumacaftor/Ivacaftor chez des patients avec insuffisance pancréatique (IP) et un F508del variante modifie les mesures fécales de la malabsorption ou des microbiomes fécaux.

Résultats : Aucun changement fécal statistiquement significatif avec l'un ou l'autre des traitements.

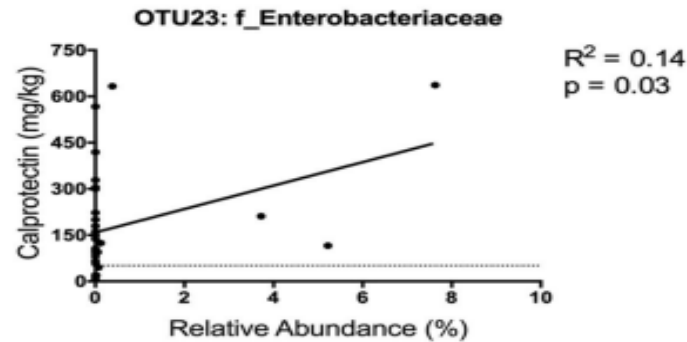
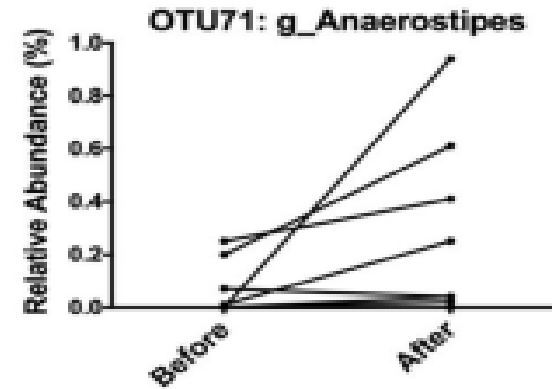
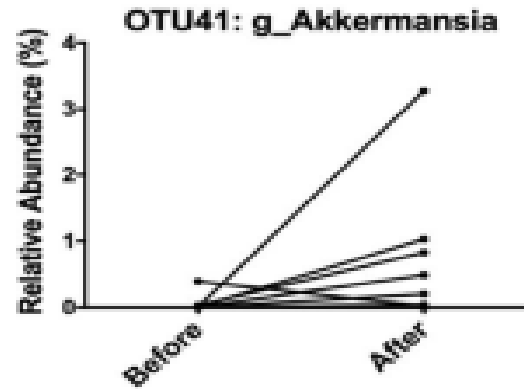
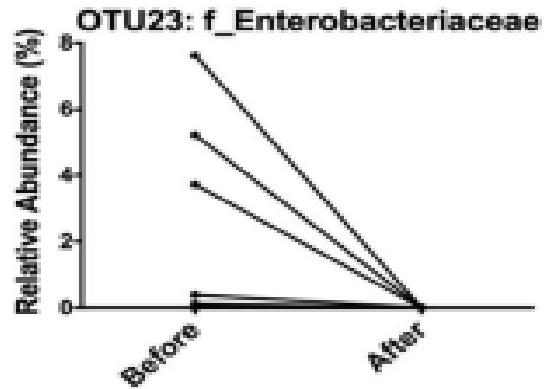
POPE CE et al., JCF 2021

Effets de l'Ivacaftor sur le microbiome intestinal chez les patients atteints de mucoviscidose avec une mutation S1251N

Aucun changement significatif dans la composition microbienne globale et la diversité alpha dans les voies respiratoires supérieures et inférieures.

Modifications du microbiote intestinal alors que le microbiote des voies respiratoires ne change pas de manière significative.

Effets de l'lvacaftor sur le microbiome intestinal



Ooi CY et al., Sci Rep 2018

la correction CFTR influence-t-elle le microbiome intestinal et respiratoire chez les patients avec mucoviscidose?

- Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor augmente la diversité et l'uniformité du microbiome des voies respiratoires
- lumacaftor/Ivacaftor augmente la diversité à court terme
- Ivacaftor augmente la richesse et la diversité des voies respiratoires
 - Réduit l'abondance relative de P. Aeruginosa
 - Augmente la diversité dans l'intestin

OUI mais....

- Les effets semblent rebondir après 9 et 12 mois
- Pas d'éradication d'agents pathogènes même en combinaison avec des antibiotiques intensifs
- Certaines études ne montrent aucun effet sur le microbiome
- Principalement de petites études avec un large éventail au départ (enfants vs adultes, PA neg vs PA pos)

45th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE
8 – 11 JUNE 2022 | ROTTERDAM, THE NETHERLANDS



Impact de l'infection à *Pseudomonas aeruginosa* sur la fonction et la correction du CFTR

Emmanuelle Brochiero, Montreal (Canada)

Traduit en Français par Sahar Awada

Maladie pulmonaire de la mucoviscidose

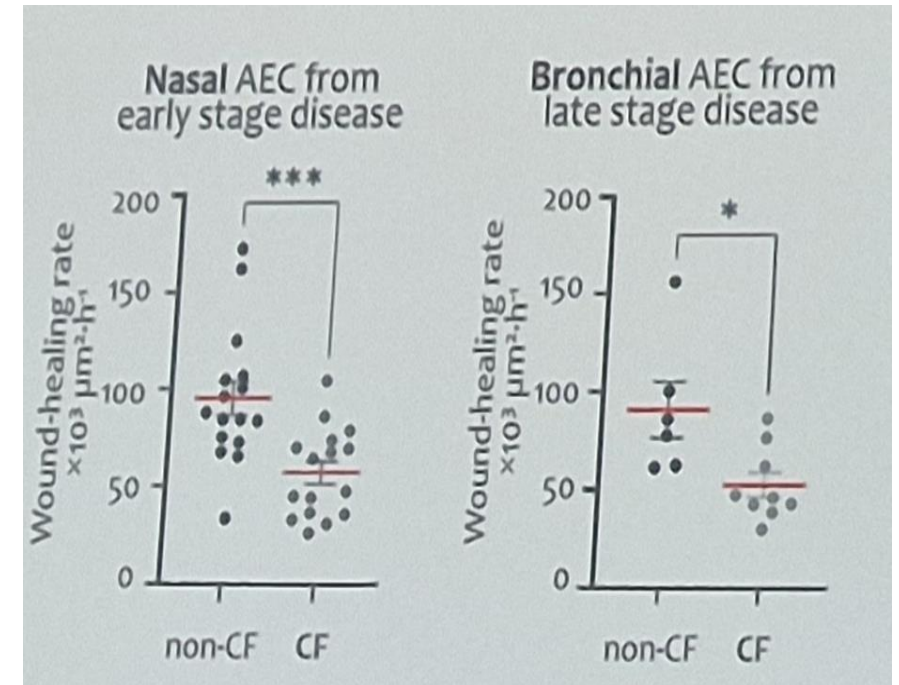
Lien/cercle vicieux entre défauts CFTR -> infections ->
-> blessures-> diminution de la défense contre les agents pathogènes

Objectifs

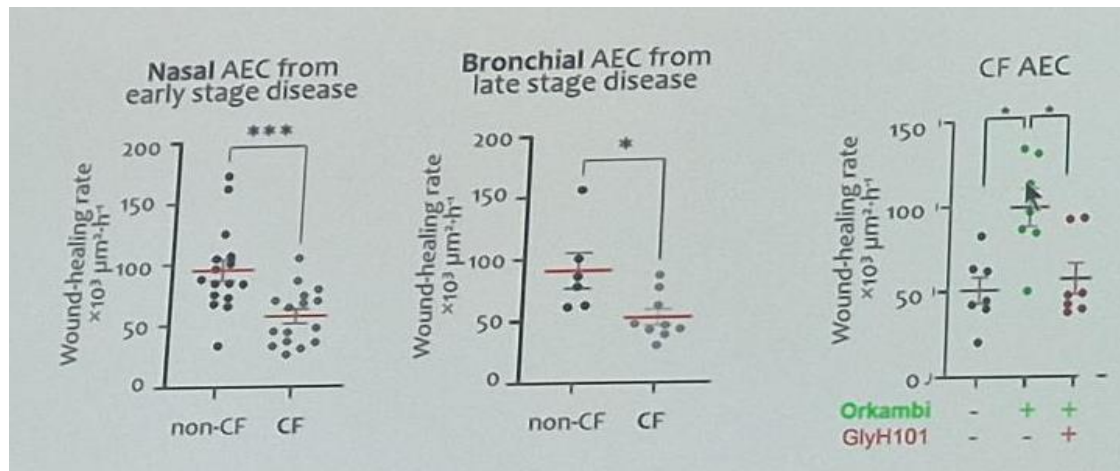
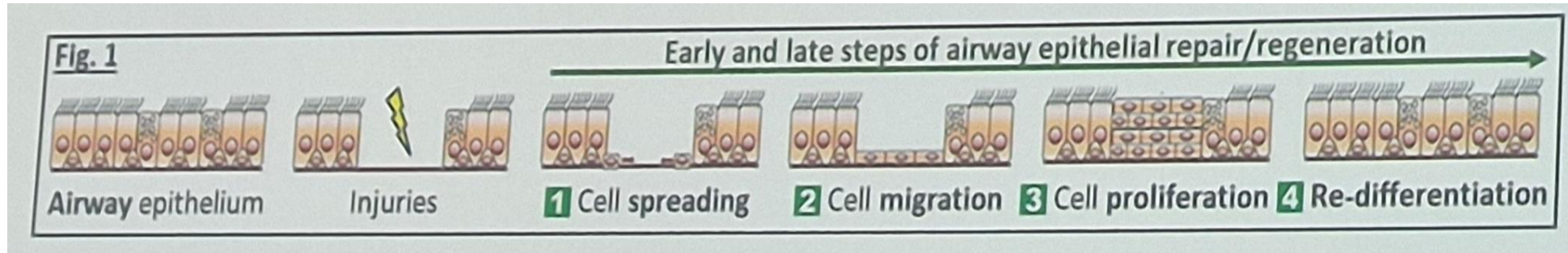
Identifier des stratégies combinant des traitements ciblant le CTFR et la virulence bactérienne pour favoriser la restauration de l'intégrité et de la fonctionnalité épithéliales.

Partie 1: Fonction du CFTR dans la réparation épithéliale des voies respiratoires après une blessure

- Outre sa fonction de canal d'anion impliqué dans la clairance mucociliaire, le CFTR joue un rôle dans le processus de réparation épithéliale des voies respiratoires
- Le défaut CFTR est associé à une réparation épithéliale retardée après une blessure, même en l'absence d'infection

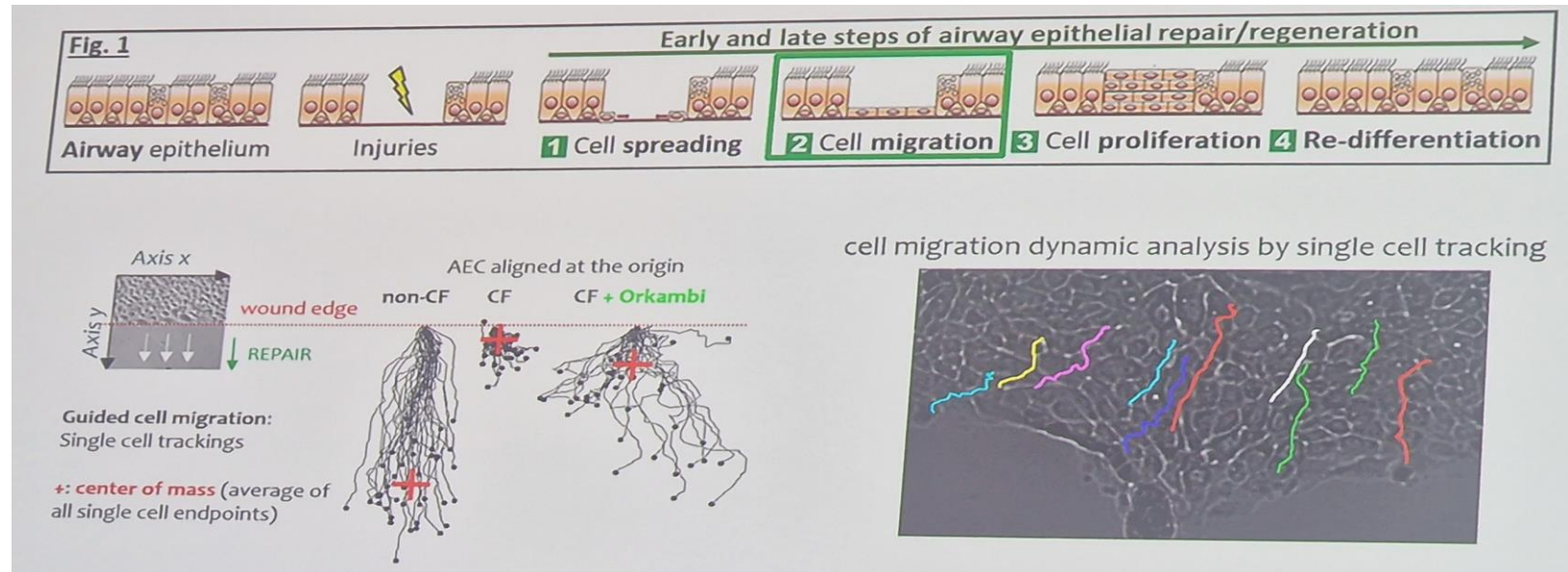


Partie 1: Fonction CFTR dans la réparation épithéliale des voies respiratoires après une blessure



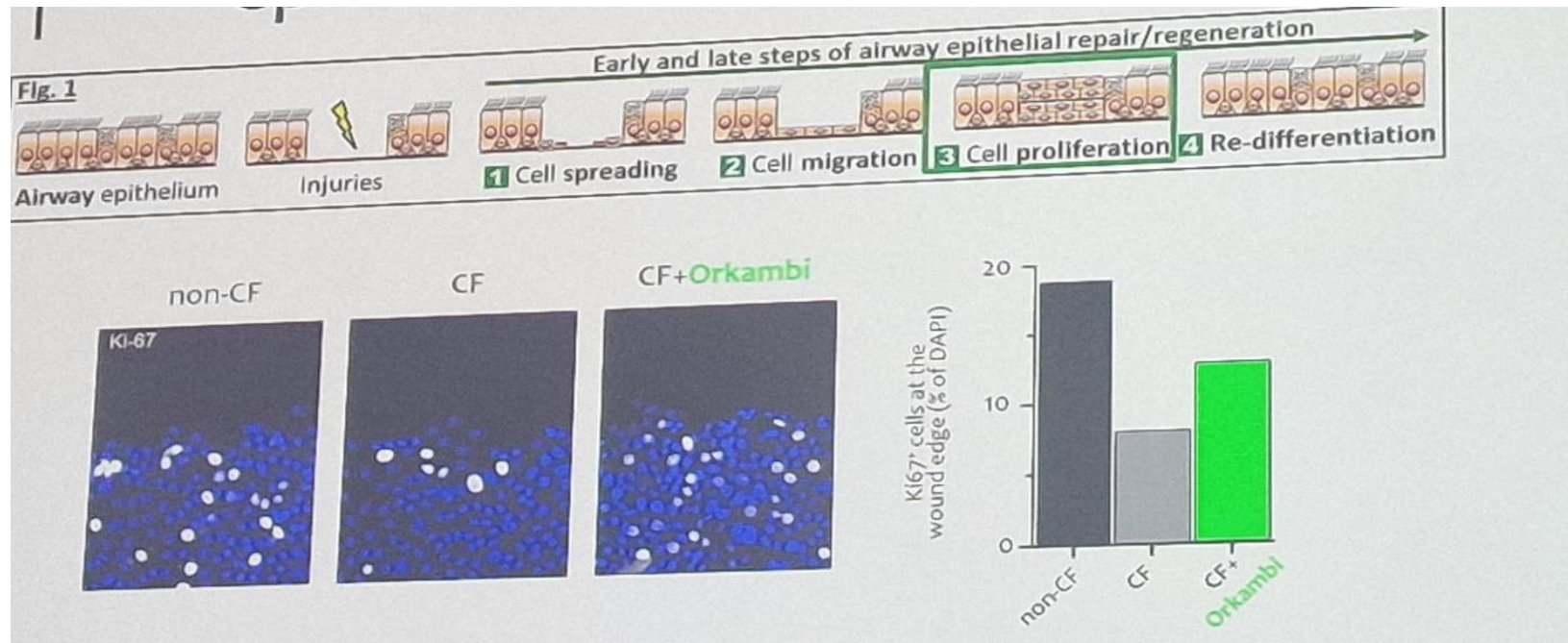
Rétablir le CFTR avec un modulateur favorise la réparation de l'épithélium respiratoire

Partie 1: Fonction CFTR dans la réparation épithéliale des voies respiratoires après une blessure



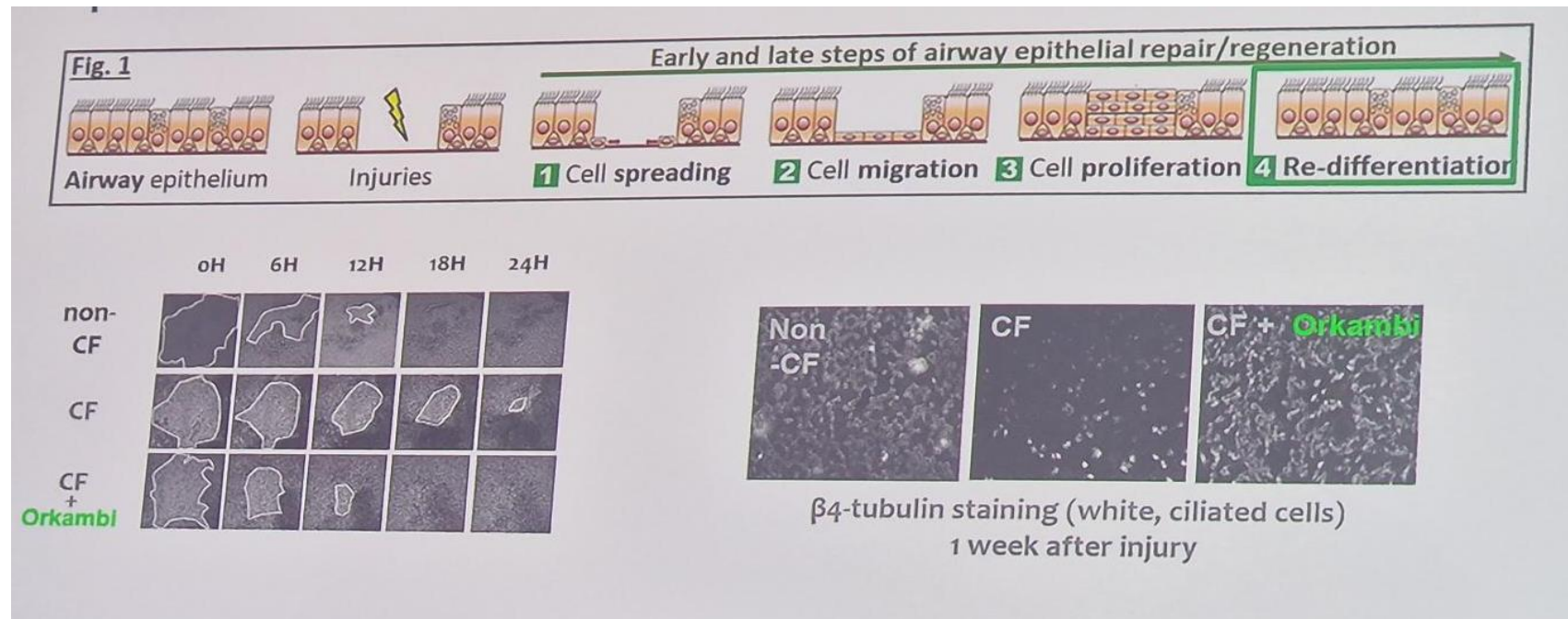
- La distance parcourue par les cellules chez les patients CF est altérée
- La restauration du CFTR par Orkambi a guidé la migration cellulaire avec un épithélium CF cicatrisant (activation CFTR-dépendante au bord de la plaie de B1-integrin , protéine clé de la migration cellulaire)

Partie 1: Fonction CFTR dans la réparation épithéliale des voies respiratoires après une blessure



Amélioration de la prolifération cellulaire avec un épithélium CF réparateur après restauration du CFTR

Partie 1: Fonction CFTR dans la réparation épithéliale des voies respiratoires après une blessure



L'Orkambi a accéléré :

- ✓ La réparation des cultures AEC différenciées
- ✓ La régénération d'un épithélium cilié

Partie 1: Fonction CFTR dans la réparation épithéliale des voies respiratoires après une blessure

- Rôle du CFTR dans la réparation épithéliale des voies respiratoires
- Le CFTR dysfonctionnel dans les épithéliums est associé à des processus de réparation altérés
- La restauration de la protéine CFTR avec les modulateurs améliore la réparation/régénération des voies respiratoires au moins en l'absence d'infection

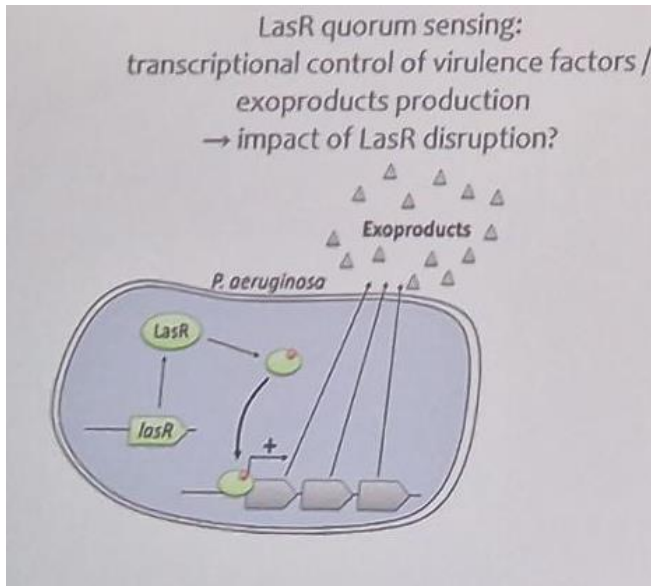
Infections à SA et PA dans la mucoviscidose

- Prévalence variable des pathogènes respiratoires chez les patients et au cours de la maladie : SA (enfants, adolescents) → PA
- Infections intermittentes précoces par PA → infections chroniques → colonisation par des souches PA adaptées à la mucoviscidose
- PA : changement génotypique et phénotypique étendu, y compris dans le gène codant pour le quorum sensing LasR (contrôle de la production de facteurs de virulence)

Impact de PA sur la réparation épithéliale

- Effet néfaste de l'infection + impact du PA virF sur la capacité de réparation des voies respiratoires
- Les exoproduits de *P. aeruginosa* réduit considérablement les taux de cicatrisation, de migration et de prolifération, et altère la capacité de migration directionnelle des cellules épithéliales primaires (non CF) des voies respiratoires humaines (Quorum-sensing inhibition abrogates the deleterious impact of *Pseudomonas aeruginosa* on airway epithelial repair. Ruffin M et al. **FASEBJ.2016**)
- Retard de cicatrisation en présence de matériel mucopurulent de PA (Dr D.Adam, unpublished data)

Est-ce que la PA VirF responsable d'une altération de la réparation ?

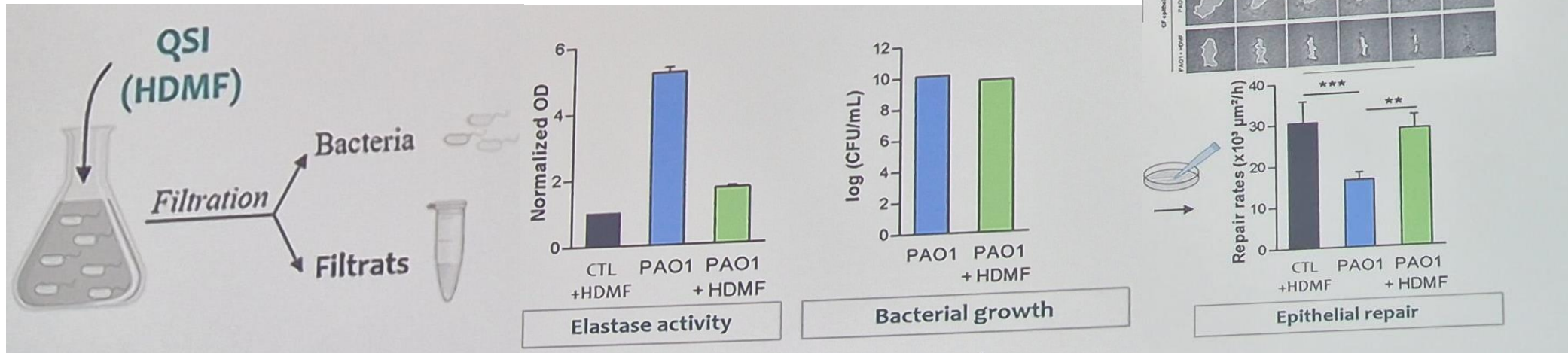


Les exoproduits (VirF) sous contrôle LasR (*lasB*) sont responsables d'une altération de la réparation épithéliale des voies respiratoires

Quorum-sensing inhibition abrogates the deleterious impact of *Pseudomonas aeruginosa* on airway epithelial repair. Ruffin M et al. FASEBJ.2016)

Partie 2- Stratégies pour neutraliser les effets délétères de PA

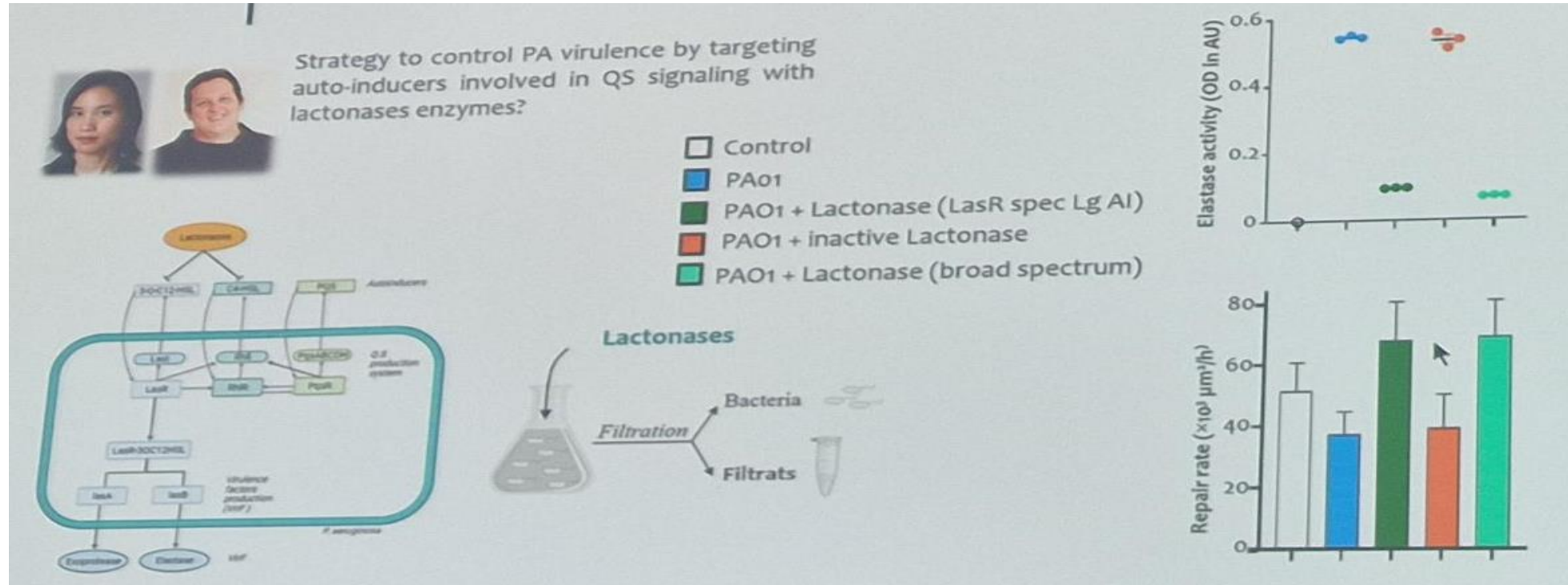
L'élastase sous contrôle LasR semble être impliquée dans l'altération de la réparation
 → Outils pour réduire la production d'élastase en ciblant le QS?



PAO1 cultivé en présence du QSI HDME.

- Activité élastase réduite, sans affecter la croissance bactérienne
- Première preuve de concept que le traitement QSI a abrogé l'altération de la réparation par les exoproduits de PA.

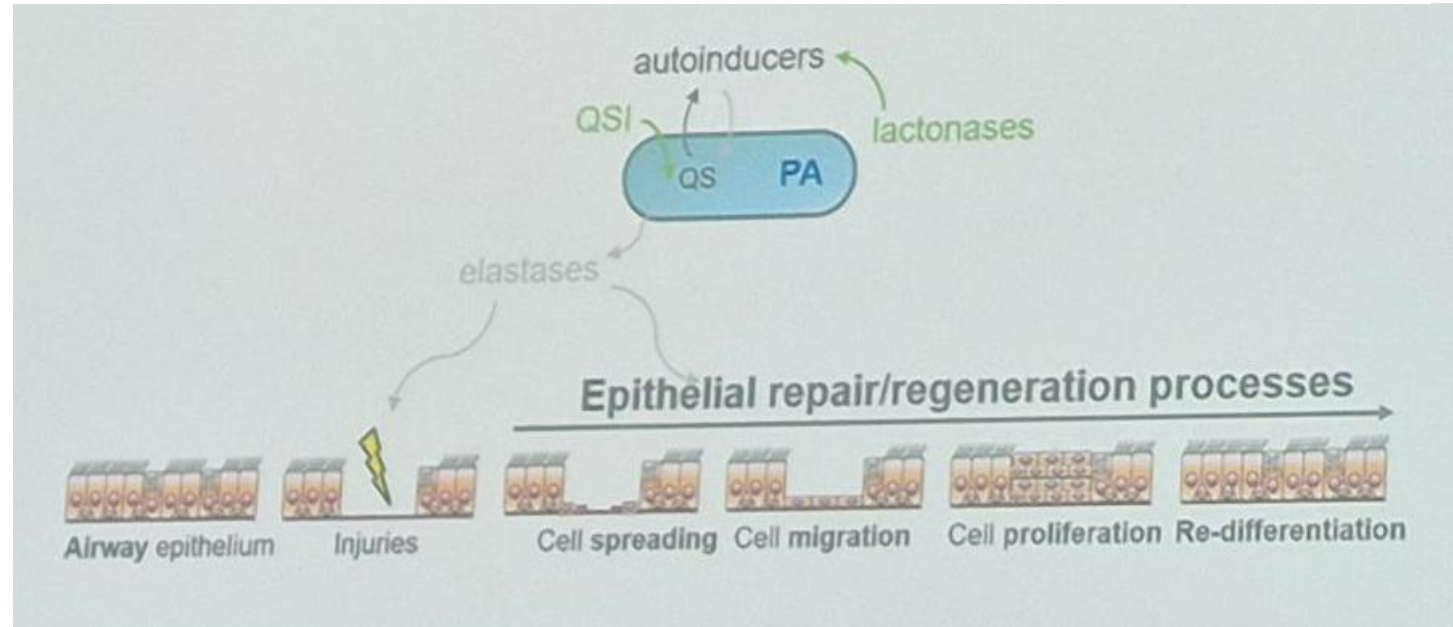
Partie 2- Stratégies pour neutraliser les effets délétères de PA



- Les lactonases actives ont réduit la production d'élastase
- Taux de réparation plus élevés lorsque les PA sont cultivés en présence de lactonases

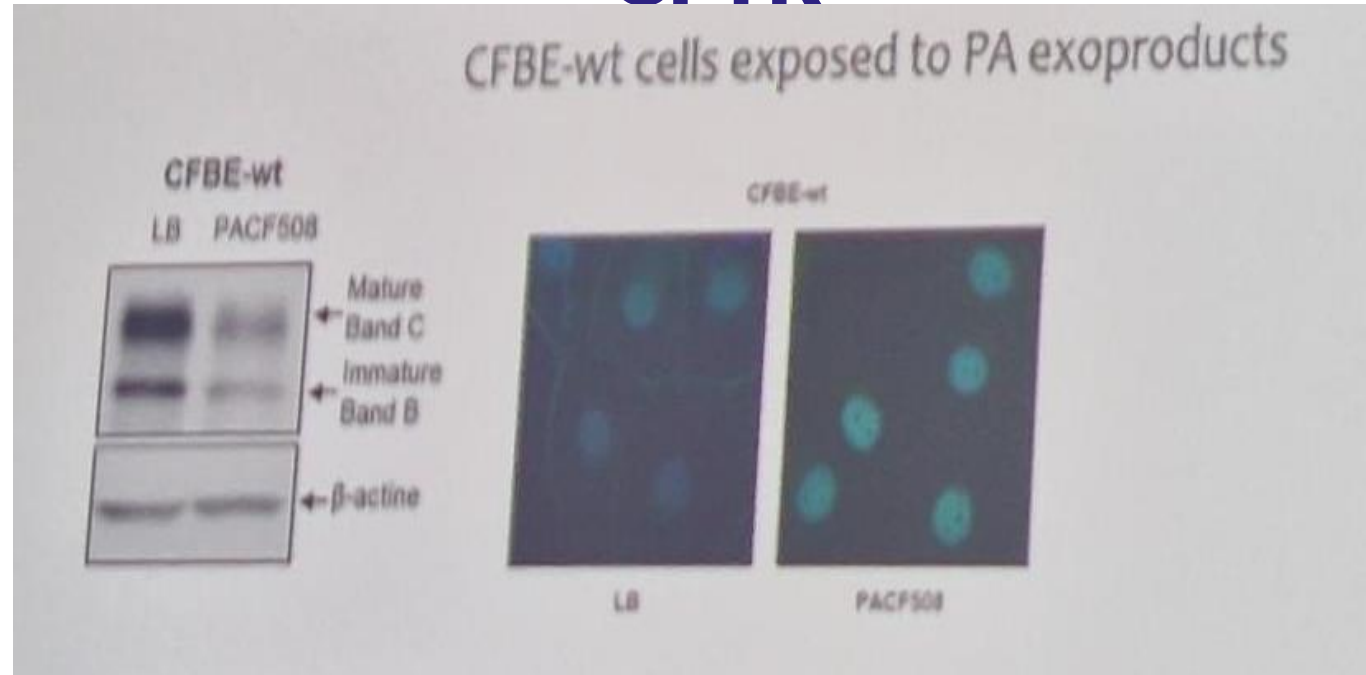
Unpublished, preliminary data.

Partie 2- Stratégies pour neutraliser les effets délétères de PA



- Altération des processus de réparation par VIRf de PA
- Elastases (PA) responsables de l'effet délétère de l'infection
- Les stratégies (QSI, lactonases) contrôlant la virulence de PA peuvent être utiles pour protéger/restaurer l'intégrité épithéliale des voies respiratoires en mucoviscidose dans des conditions infectieuses

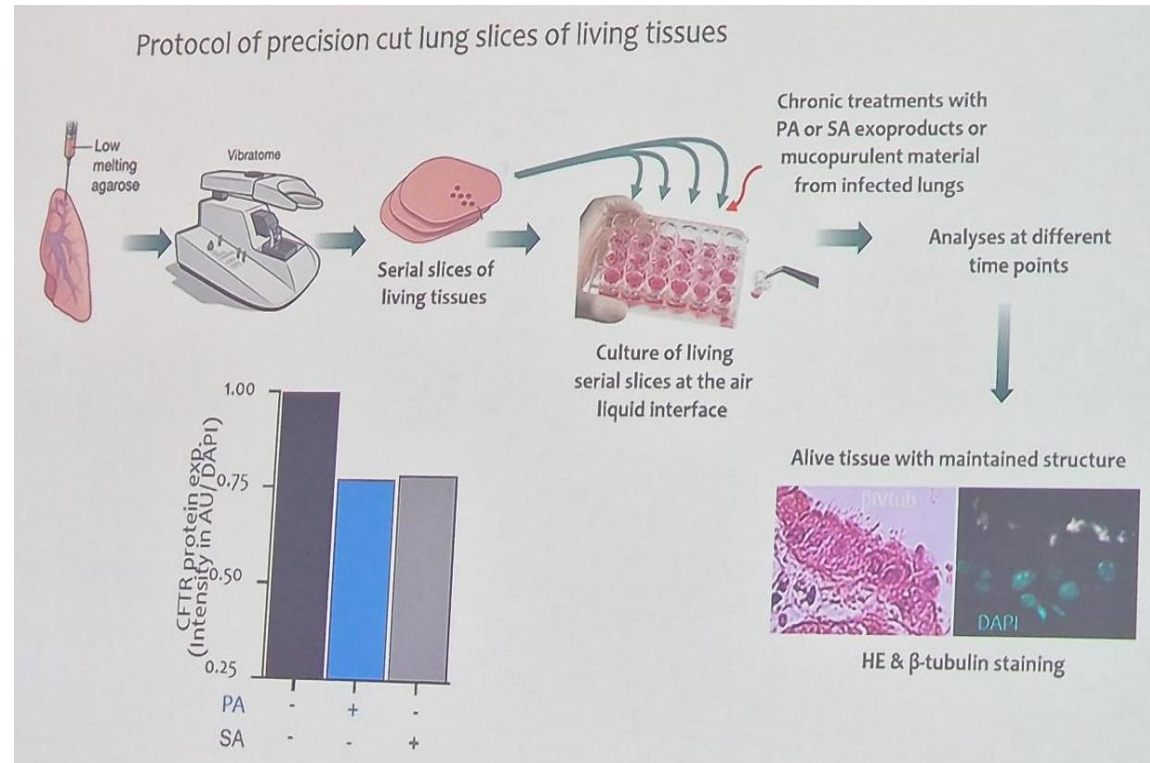
Partie3- Impact de l'infection sur l'expression et la fonction de wt-CFTR



Outre l'effet néfaste de PA sur l'intégrité des voies respiratoires.....

- L'infection à PA a un impact sur l'expression et la fonction de wt-CFTR
- Réduction de l'expression de wt-CFTR et perte de l'étanchéité membranaire

Partie3- Impact de l'infection sur l'expression et la fonction de wt-CFTR



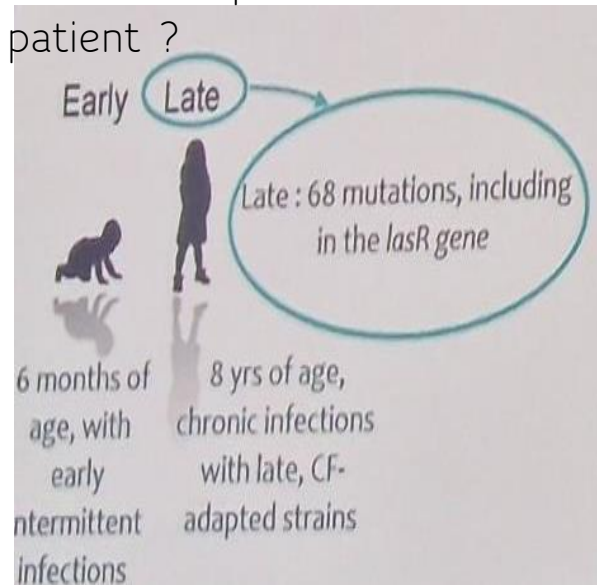
Diminution de l'expression de CFTR dans les tissus vivants après exposition à PA ou SA VirF

Unpublished, preliminary data

Partie3- Impact des souches précoces et tardives sur wt-CFTR

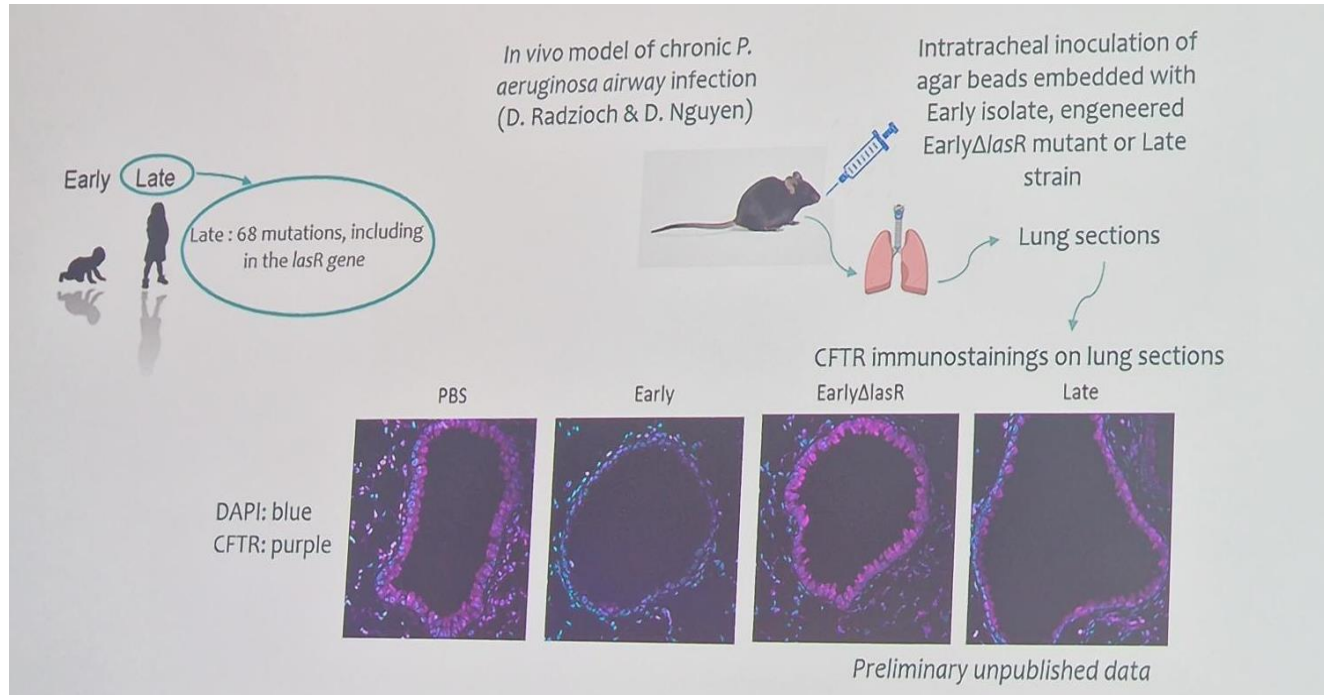
Changements génotypiques et phénotypiques adaptatifs au cours d'une infection chronique →

Impact de 2 deux clones apparentés de PA isolés chez le même patient ?



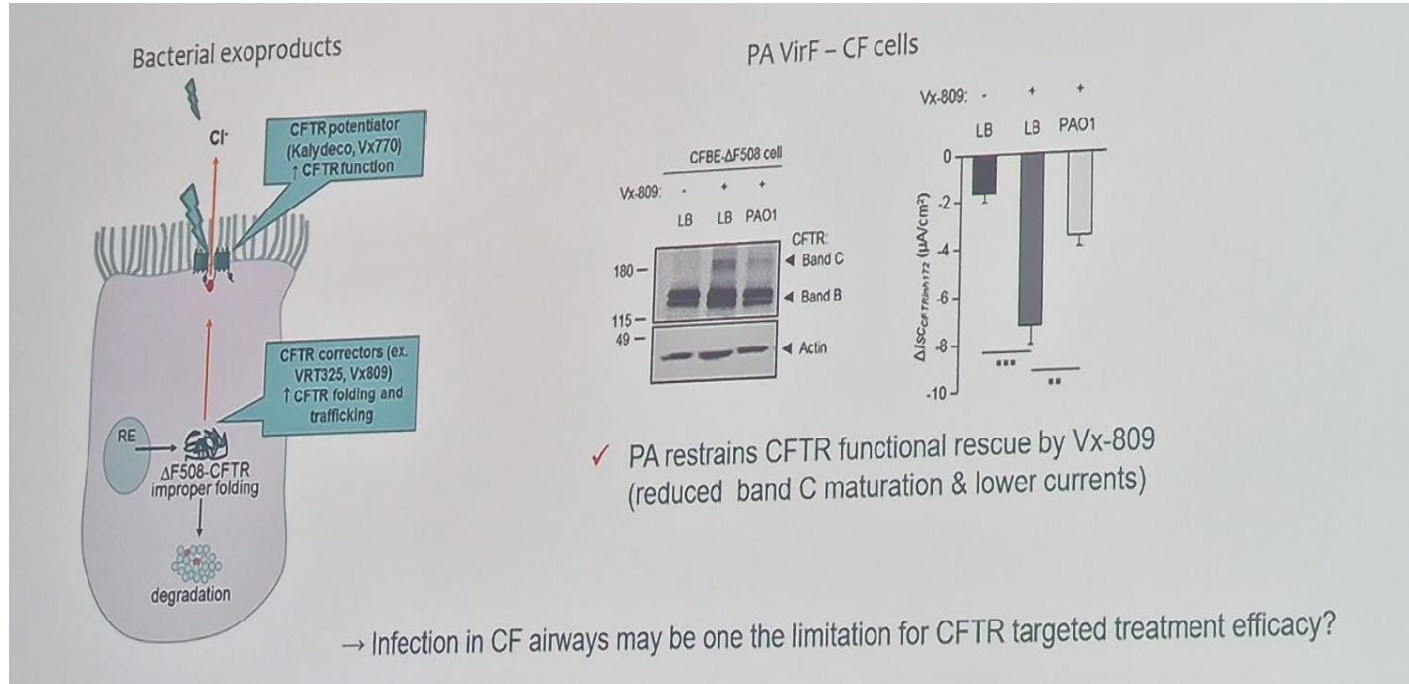
- Tardive : 68 mutations différentes (gène *lasR*) et baisse des activités protéase/élastase
- Les exproduits précoces ont diminué l'expression de wt-CFTR
- Effet négatif plus observé avec la souche tardive

Partie3- Impact de l'infection sur l'expression et la fonction de CFTR



L'effet de l'infection sur le CFTR peut varier au cours de la maladie en fonction de la souche bactérienne

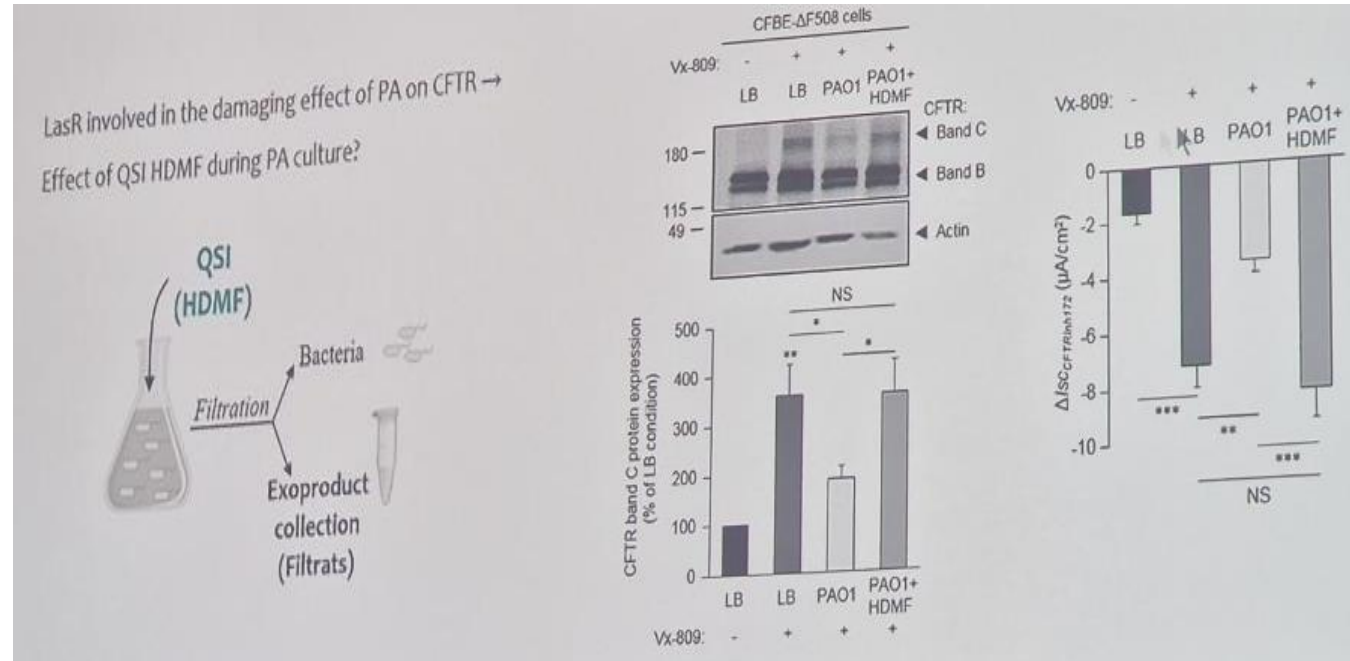
Partie3- Effet du ViRF bactérien sur la récupération du F508del-CFTR



European Respiratory
journal 2015 45: 1590-
1602; DOI: 10.1183/09031936.
00076214

Front. Cell. Infect. Microbiol., 10
November 2017
doi.org/10.3389/fcimb.2017.00470

Partie 3 - L'inhibition du QS agit contre l'effet du PA sur la récupération du F508del -CFTR



Inhibition du LasR QS :

- Abrogé l'effet négatif de PA sur la maturation médiée par le VX-809
- Prévention de l'effet inhibiteur du PA sur la récupération fonctionnel du F508del-CFTR par le VX-809

Partie 3 - Stratégies pour lutter contre les effets délétères de l'infection et améliorer l'efficacité des traitements

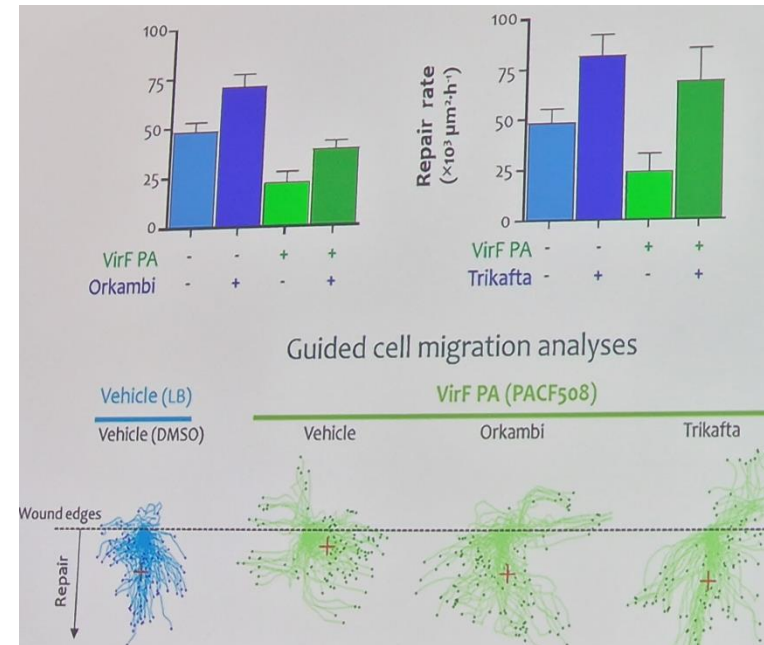
- Wt-CFTR et modulateur du F508del impacté par PA
- L'effet peut être variable au cours de la maladie
- Médecine personnalisée pour prédire l'efficacité des modulateurs CFTR
- Interférer avec la virulence bactérienne peut être un moyen de maintenir un niveau significatif de récupération du CFTR par les correcteurs malgré la présence d'infection

Partie 4 - Meilleures stratégies combinées pour le sauvetage CFTR et la réparation épithéliale des voies respiratoires

Orkambi contre Trikafta ?

En présence de PA VirF

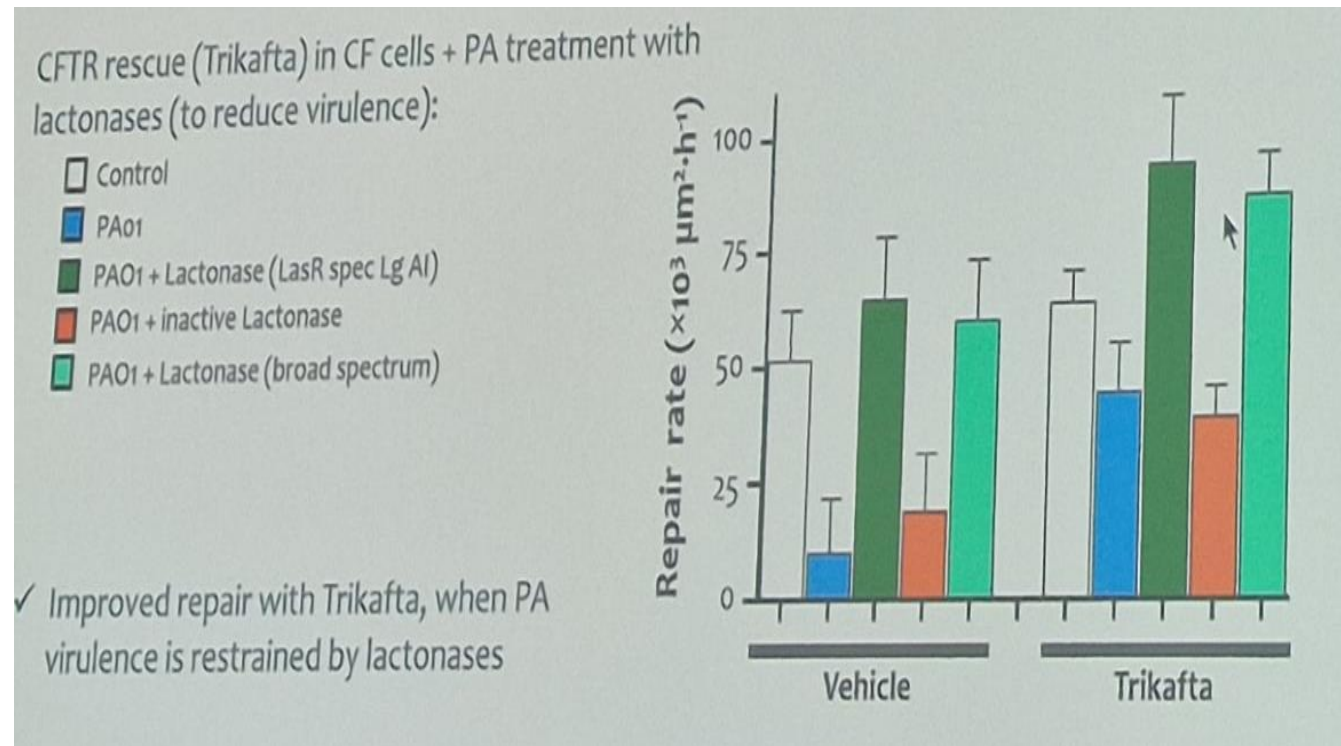
- Amélioration de la réparation plus élevée avec Trikafta qu'avec Orkambi.
- La plupart des cellules se déplacent dans la mauvaise direction en présence du PA
- Distance et direction améliorées avec Trikafta



B.Orcese & D.Adam
Unpublished, preliminary data

Partie 4 - Meilleures stratégies combinées pour la réparation épithéliale des voies respiratoires

Modulateur CFTR + Lactonases

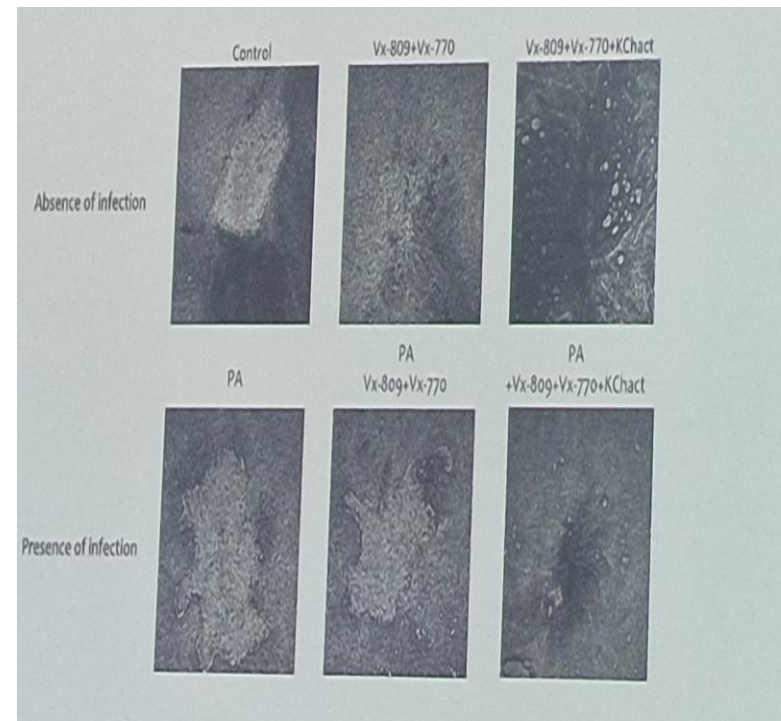


S.Moustadraf & D.Adam,
Unpublished, preliminary data

Partie 4 - Meilleures stratégies combinées pour la réparation épithéliale des voies respiratoires

Modulateurs CFTR + activateurs canaux potassiques

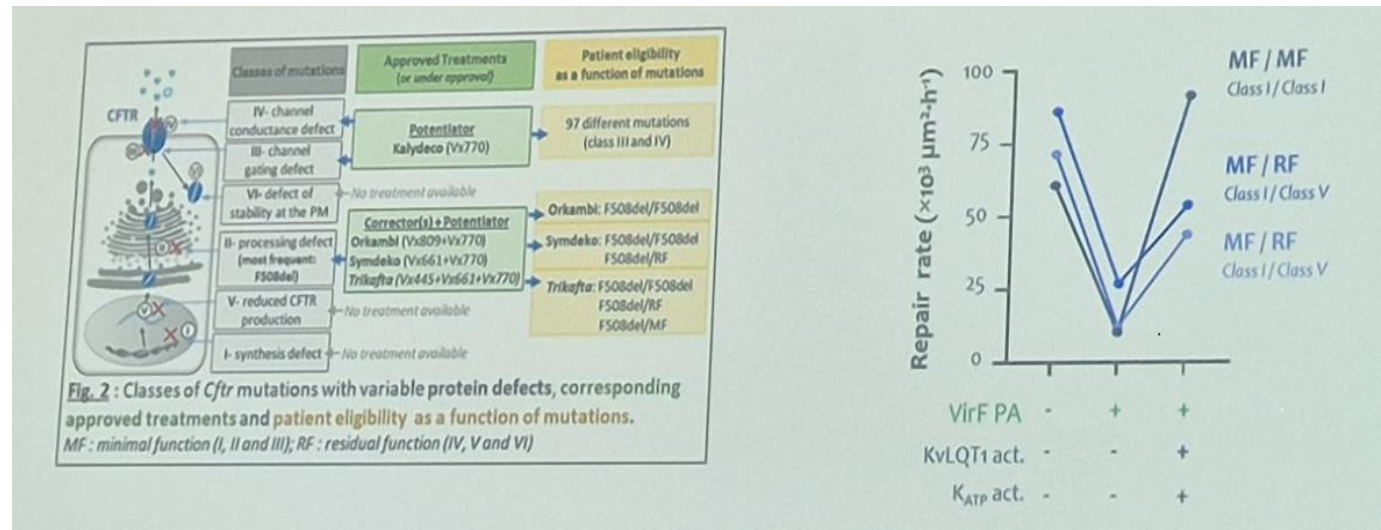
- Rôle des canaux potassiques dans les processus de réparation
- Les activateurs des canaux potassiques favorisent la migration cellulaire, la prolifération et la réparation des plaies
- Réparation plus rapide des cultures des voies respiratoires à l'interface air-liquide avec Orkambi + activateurs des canaux potassiques, malgré la présence d'infection.



D.Adam
Unpublished, preliminary data

Partie 4 - Meilleures stratégies combinées pour la réparation épithéliale des voies respiratoires

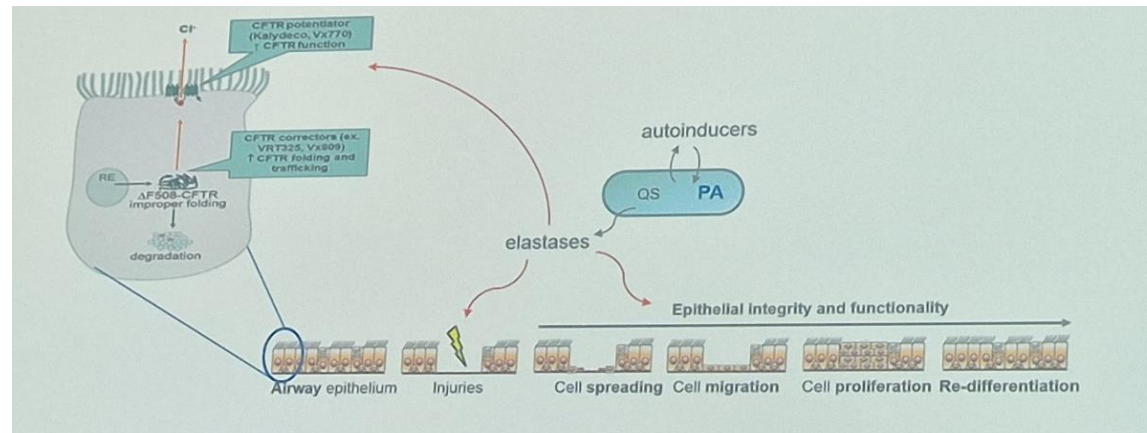
Canaux K⁺ pour les patients inéligibles



- Stratégies alternatives nécessaires pour les patients atteints de mucoviscidose inéligibles aux modulateurs CFTR
- Amélioration de la réparation des cultures CF avec des mutations de classe I/I ou de classe I/V avec des modulateurs de canaux k⁺ en présence de PA VirF

Unpublished, preliminary data

Conclusion - Médecine de précision avec des stratégies spécifiques au patient



- Médecine de précision avec des stratégies spécifiques au patient
- Stratégies de précision, adaptées aux mutations des patients, avec modulateurs CFTR & Canaux K+ interférant avec la virulence bactérienne
- Améliorer l'efficacité des traitements ciblés CFTR et favoriser l'intégrité épithéliale des voies respiratoires.

45th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE
8 – 11 JUNE 2022 | ROTTERDAM, THE NETHERLANDS



Les modulateurs CFTR modifient-ils le traitement des infections et les résultats cliniques ?

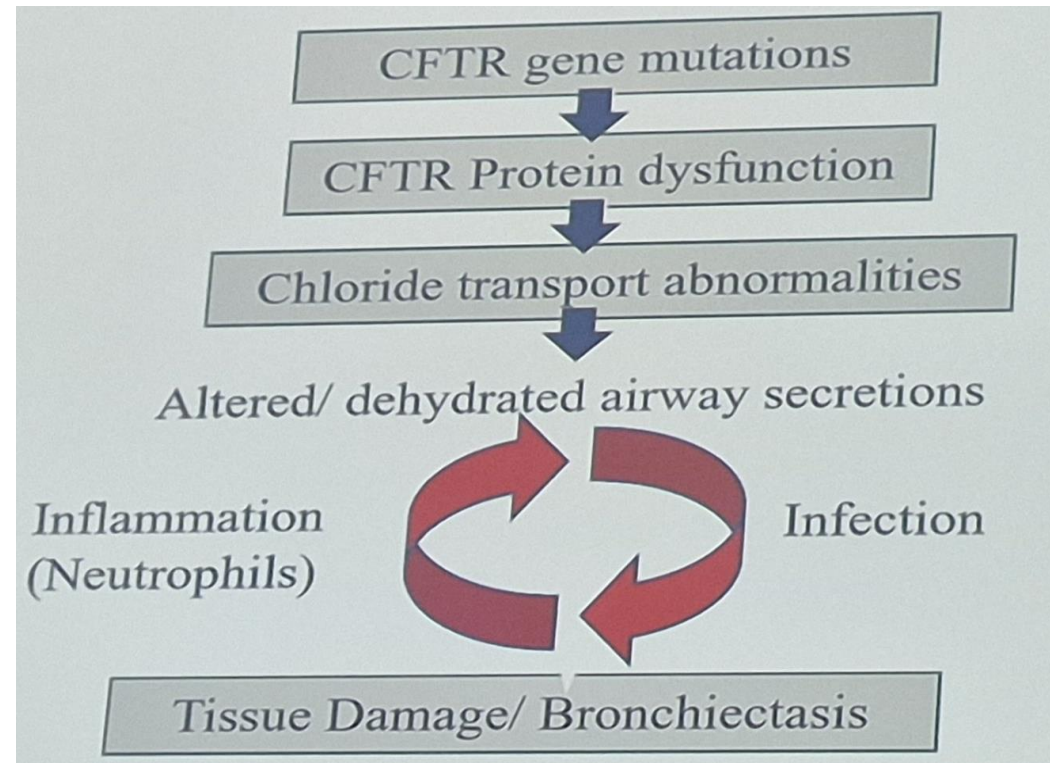
EDITH Zemanick, MD MSCS, Colorado (Etats Unis)

Traduit en Français par Sahar AWADA

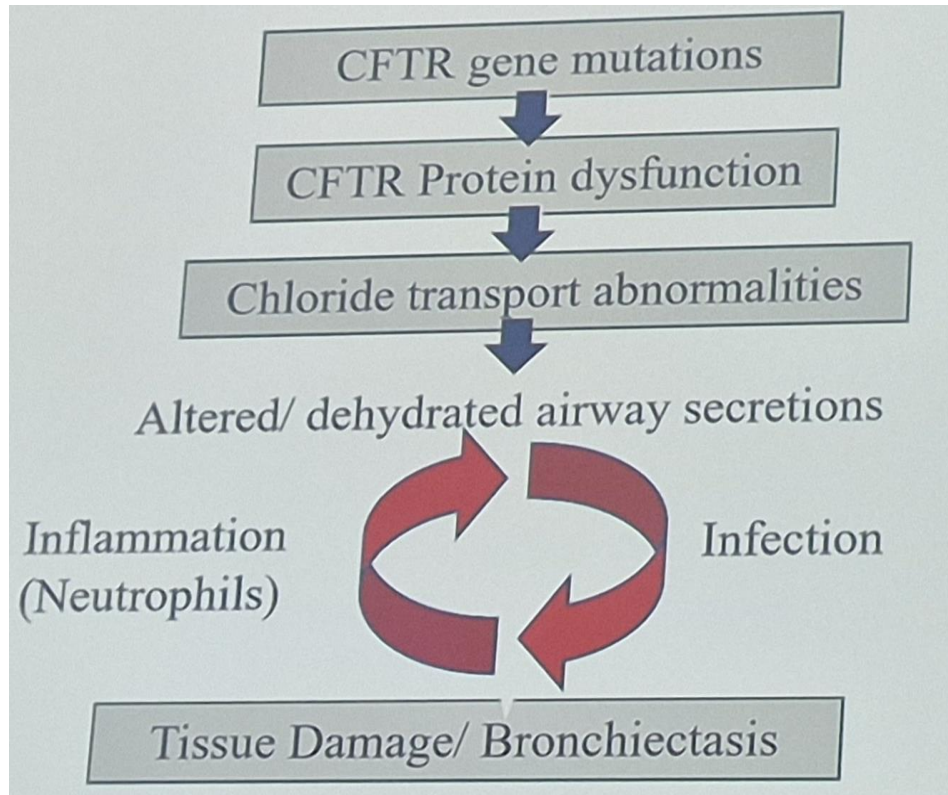
Objectifs

- Discuter l'impact des modulateurs CFTR sur les infections des voies respiratoires (La majorité des données sur l'Ivacaftor)
- Envisager des changements potentiels dans la prise en charge des infections des voies respiratoires dans le cadre des modulateurs CFTR
- Mettre en évidence les orientations et les défis futurs de la recherche

L'infection des voies respiratoires dans la mucoviscidose est une conséquence de l'absence ou du dysfonctionnement de la protéine CFTR



La restauration de l'activité CFTR a le potentiel de réduire l'infection des voies respiratoires



Modulateurs CFTR :

- Augmentation de la clairance mucociliaire
- Modifications du liquide de surface des voies respiratoires (ex, pH, mucines)
- Changements dans la réponse des cellules immunitaires
- Interactions CFTR-Pathogène

La restauration (ou la restauration partielle) du CFTR peut encore être associée à une infection

Modulateurs CFTR

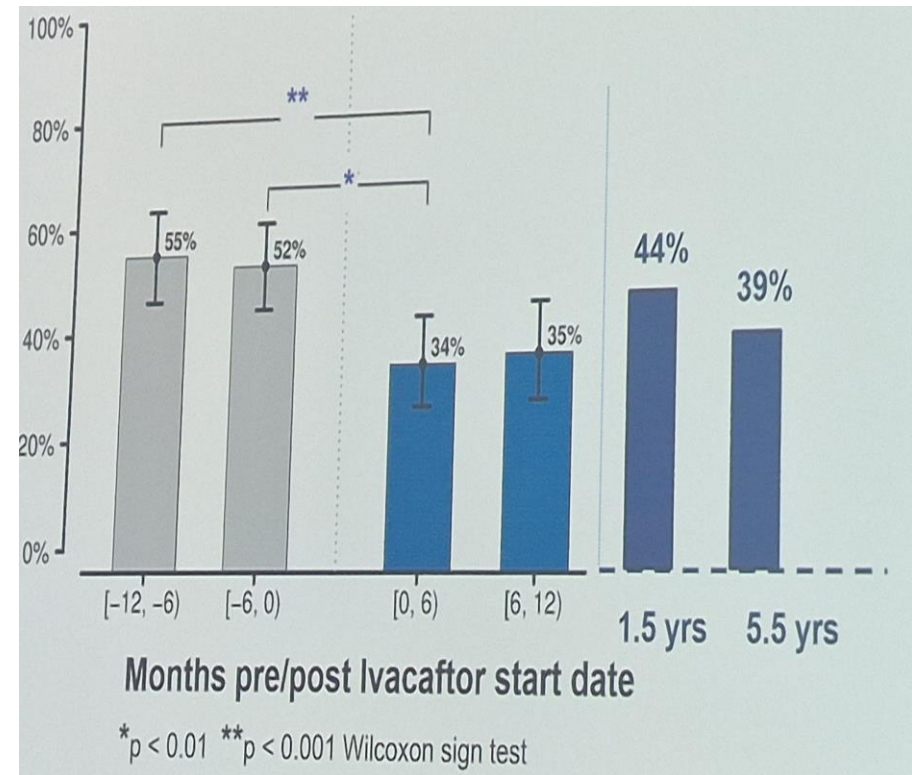
- Transport de chlorure partiellement corrigé
- Les dégâts des voies respiratoires peuvent continuer le cycle de mauvaise clairance mucociliaire -> infection -> inflammation
- Une infection chronique peut avoir un impact sur la fonction de la protéine CFTR

Ivacaftor réduit mais n'élimine pas les infections des voies respiratoires : GOAL et GOAL-e2

- Étude longitudinale, 28 centres, 151 participants traités par l'Ivacaftor, 96 inscrits à GOAL-e2
- Patients âgés de ≥ 6 ans avec au moins une copie de la mutation G551D CFTR
- Mesures de base de l'étude : fonction pulmonaire, hospitalisations, *P aeruginosa* ou autres agents pathogènes, état nutritionnel, Test de la sueur et qualité de vie
- Ces mesures ont été effectuées avant le début de l'Ivacaftor à l'instauration du traitement, 1 mois, 3 mois, 6 mois (GOAL) et ensuite annuellement jusqu'à 5,5 ans (GOAL-e2)

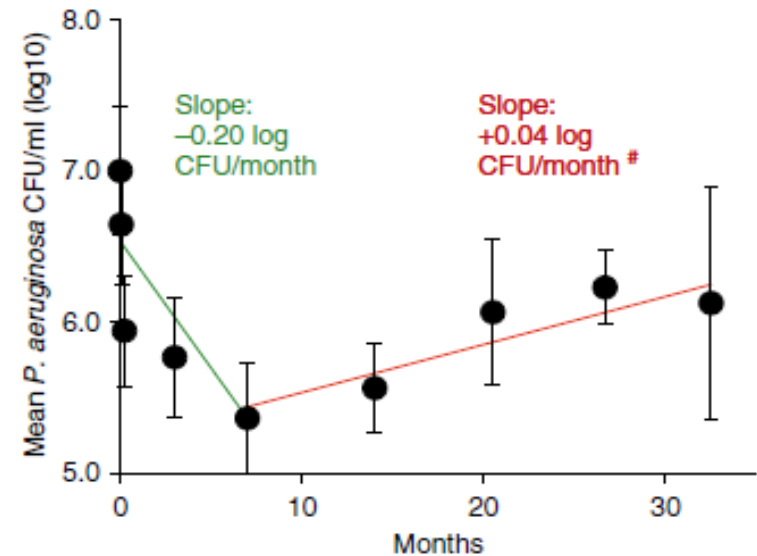
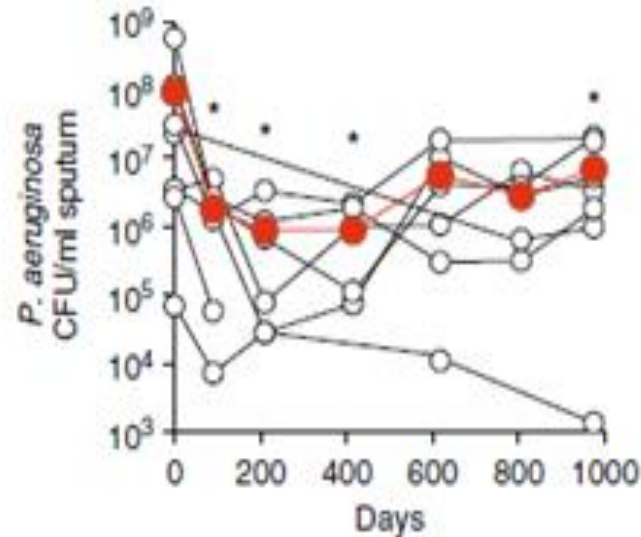
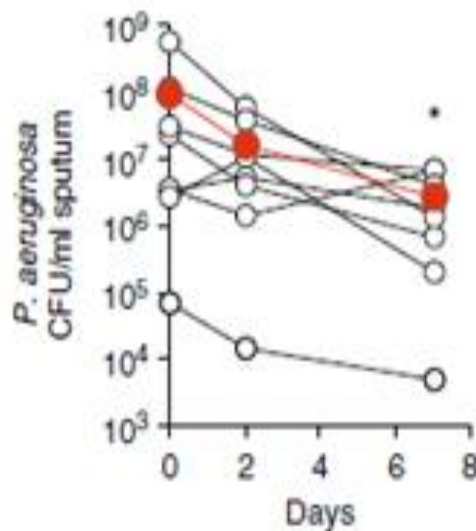
Diminution du taux de positivité de la culture de *P. aeruginosa* après traitement par Ivacaftor

- Une réduction de la détection de *P. aeruginosa*, à 6 mois du traitement, et s'est poursuivie pendant 5,5 ans
- Une réduction significative de la détection de *P. aeruginosa* (de 55 % au départ à 44,1 % dans les 0,5 à 1,5 ans après le début de l'Ivacaftor et à 38,9 % dans les 4,5 à 5,5 ans du traitement ($p < 0,001$))
- Réductions significatives des taux de positivité ont été observées chez les adultes et les enfants



En cas d'infection chronique, Ivacaftor a réduit rapidement PA mais les quantités bactériennes ont augmenté après la première année

8 adultes atteints d'une infection chronique à PA ont commencé Ivacaftor



HISERT, AJRCCM 2017

Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) semble également réduire l'infection : PROMISE

- Étude observationnelle prospective
- 487 personnes atteintes de mucoviscidose âgées de 12 ans ou plus et présentant au moins un allèle F508del recevant l'ETI
- Mesures de base de l'étude : fonction pulmonaire, état nutritionnel, test de la sueur, qualité de vie et résultats microbiologiques (préliminaires)

L'ETI a nettement diminué la quantité de bactéries cultivées

UFC/gramme crachat (log)

Diminution moyenne des UFC après

1 mois :

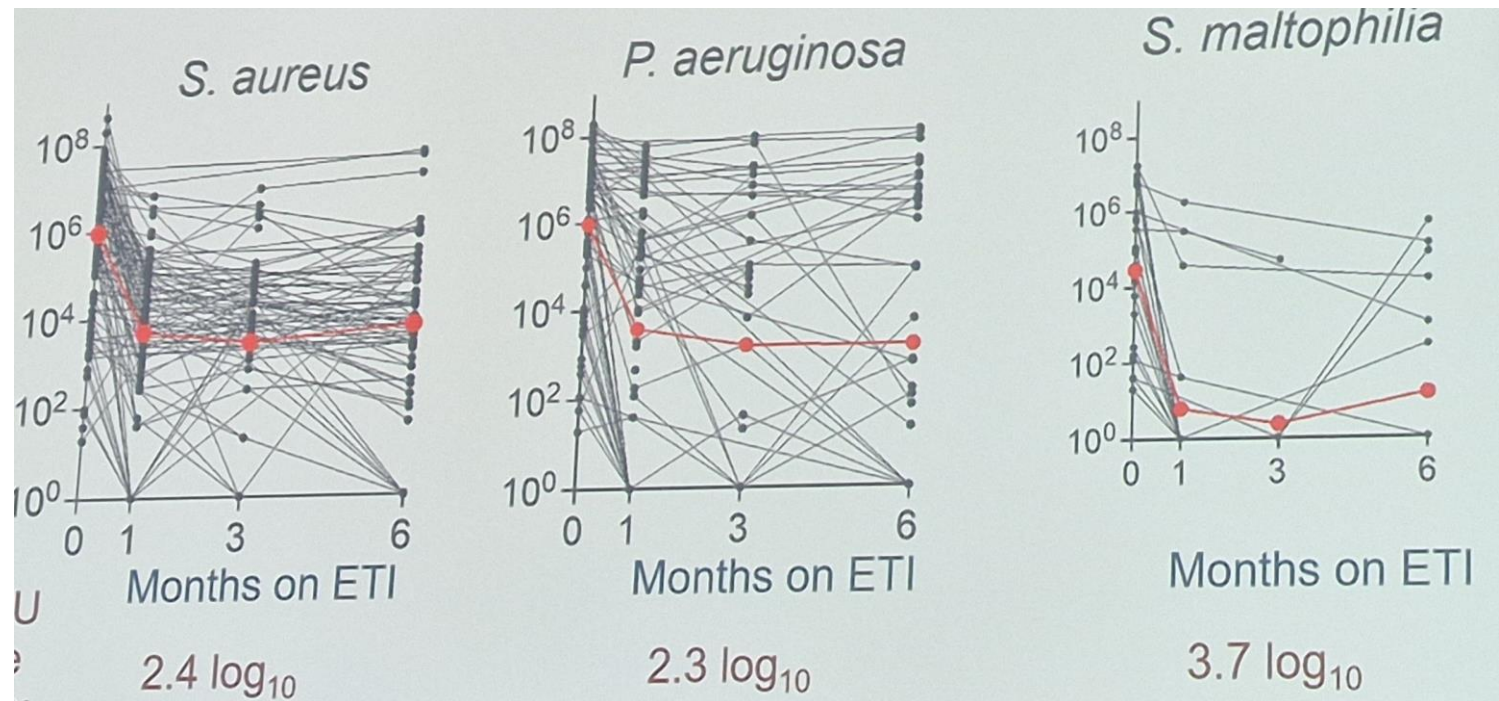
2,4 log₁₀ pour SA

2,3 log₁₀ pour PA

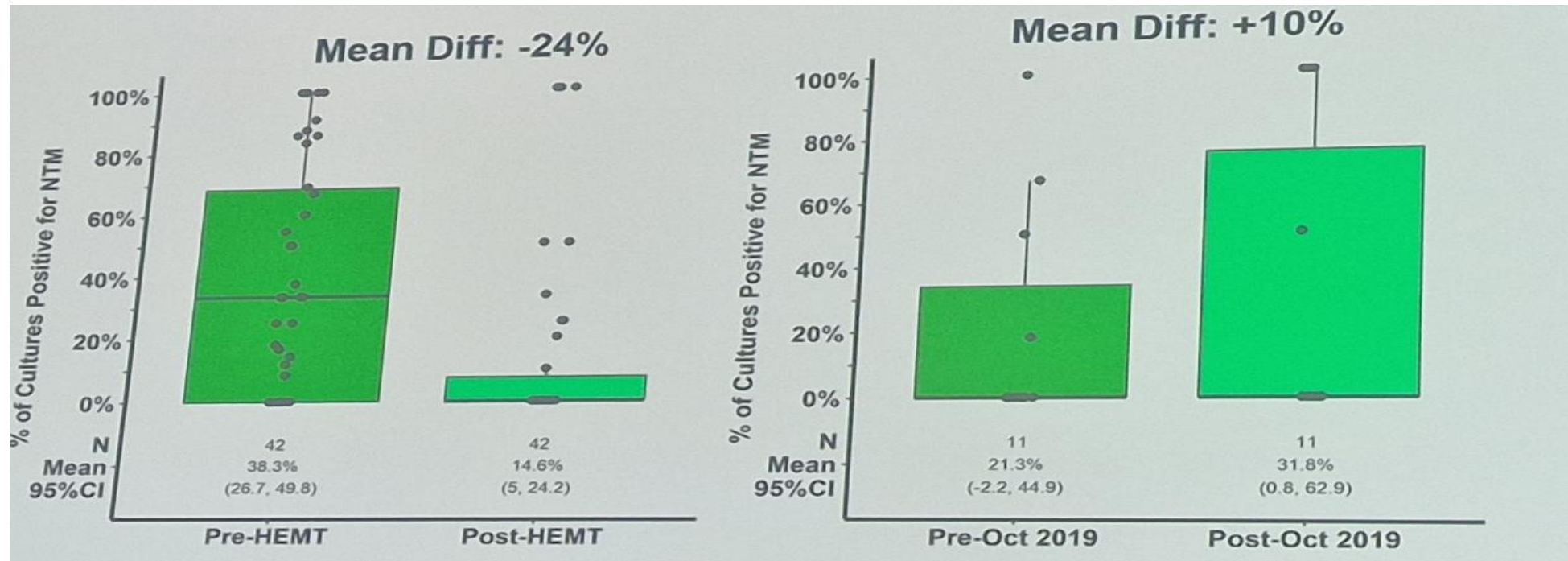
3,7 log₁₀ pour *S. maltophilia*

Diminutions similaires observées pour *Achromobacter* et *Burkholderia*

Toutes les diminutions sont significatives par rapport à mois 0 (P<0,001)



La positivité des cultures à Mycobactérie non tuberculeuse est également diminuée après le traitement par ETI



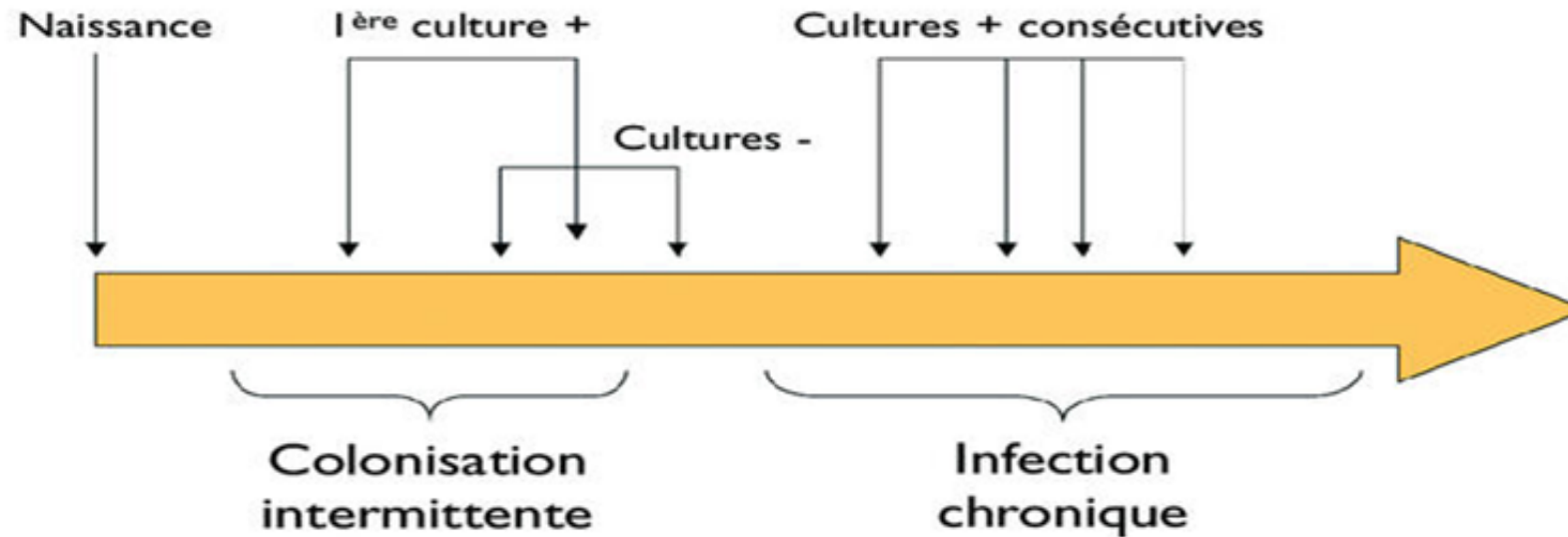
HEMT (n=88)

pas d'HEMT (n=81)

Objectifs

- Discuter l'impact des modulateurs CFTR sur les infections des voies respiratoires (La majorité des données sur l'Ivacaftor)
- Envisager des changements potentiels dans la prise en charge des infections des voies respiratoires dans le cadre des modulateurs CFTR
- Mettre en évidence les orientations et les défis futurs de la recherche

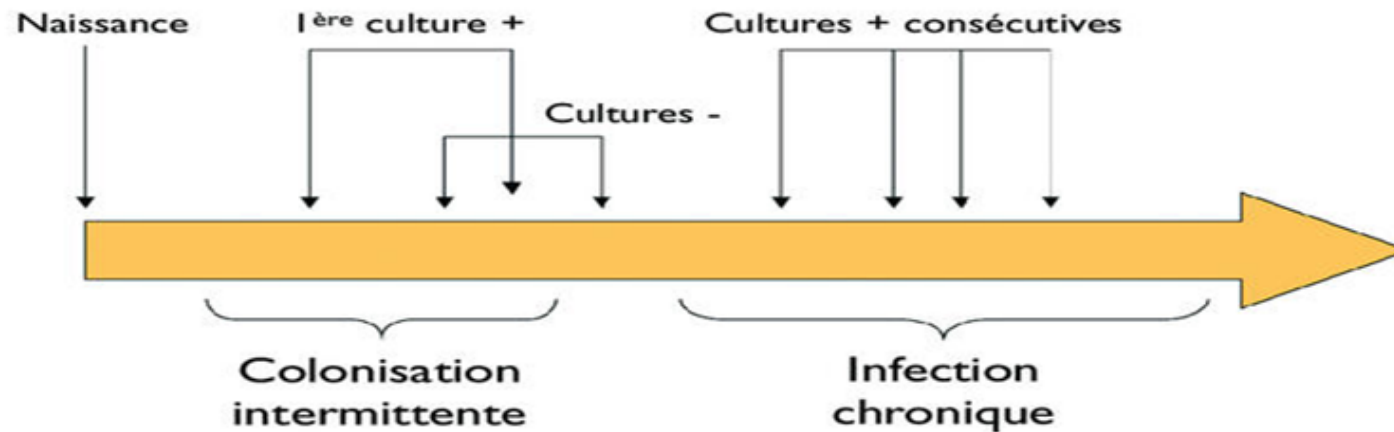
Développement longitudinal de l'infection à *Pseudomonas aeruginosa* dans la mucoviscidose



Evolution naturelle de l'atteinte à *P. aeruginosa* dans la mucoviscidose

Développement longitudinal de l'infection à *Pseudomonas aeruginosa* dans la mucoviscidose avec des modulateurs CFTR

Quels facteurs augmentent le risque d'infection chronique ?



Quel est le risque d'infection initiale par Pa ?

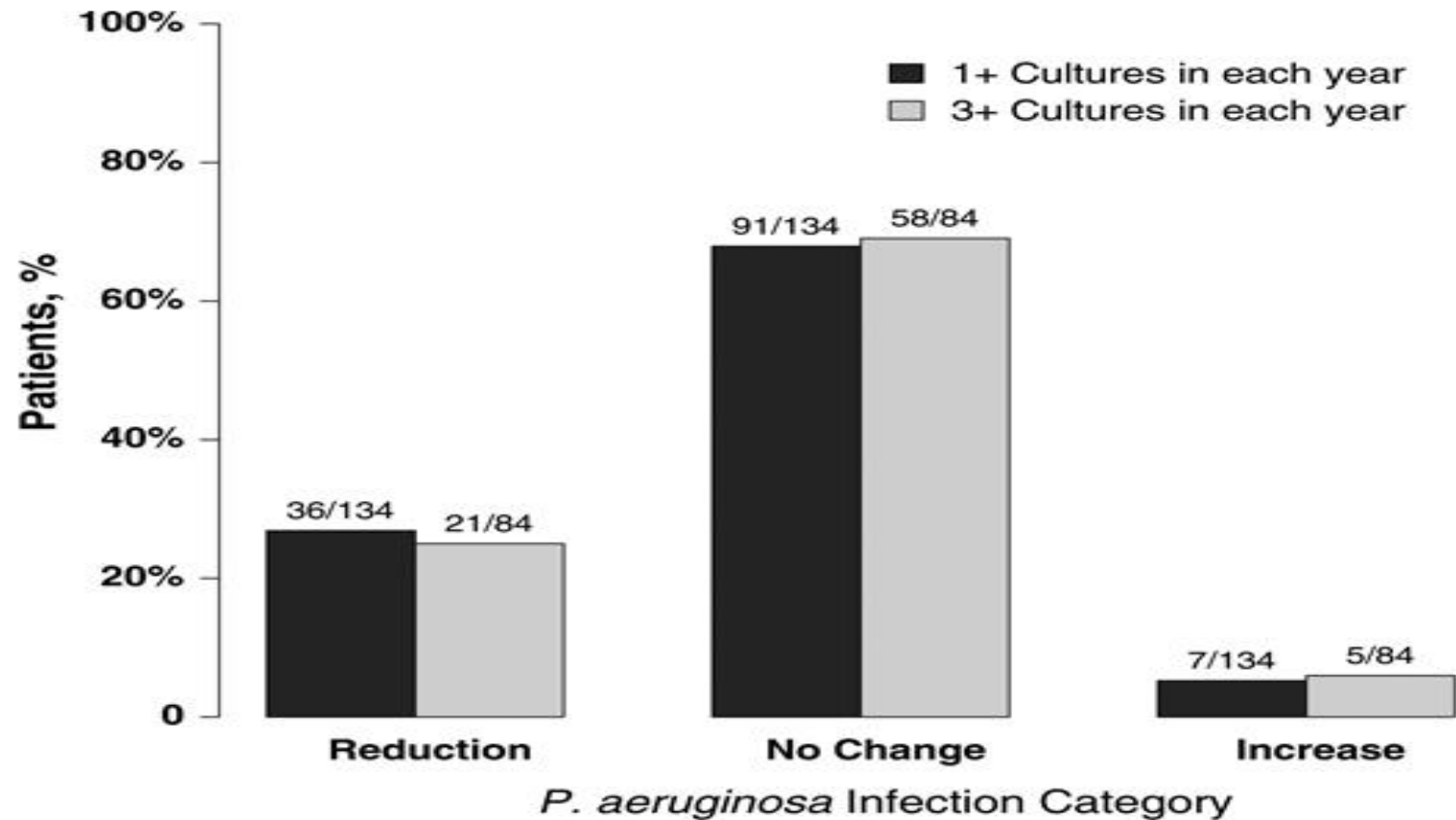
Quel est le risque d'une nouvelle infection à *P. aeruginosa*?

- Cohorte utilisant le registre UK CF de 2011 à 2016
- Prévalence déterminée des agents pathogènes de la mucoviscidose chez les patients sous Ivacaftor par rapport aux groupes de comparaison contemporains.
- Le risque d'acquisition de *P. aeruginosa* était plus faible dans le groupe Ivacaftor (37%) par rapport au groupe de contrôle (49%)
- *Aspergillus* et *Staphylococcus aureus* ont également diminué
- Cette étude a également montré une amélioration de la clairance chez les personnes précédemment infectées (38% sous Ivacaftor vs 23% dans le groupe de contrôle)
- Les informations sur l'ETI sont nécessaires

Quels facteurs augmentent le risque de persistance ?

- Les données de l'lvacaftor suggèrent qu'un nombre important de personnes sont encore infectées de manière persistante (Heltshe, 2014; données sur la diapositive suivante)
- Relation entre l'activité CFTR et l'infection à *P. aeruginosa*
 - Génotype, concentration de chlorure dans le sueur associé au risque Pa (pré-modulateur; McKone et al., JCF 2015)
 - En cours : Étude CHEC-SC
- Quel est le rôle de la maladie structurelle sous-jacente et de l'infection?
 - Peu clair, peut-être responsable de certaines données contradictoires

Changement du statut infectieux Pa (chronique → intermittent ou → libre) chez les patients GOAL sur un an

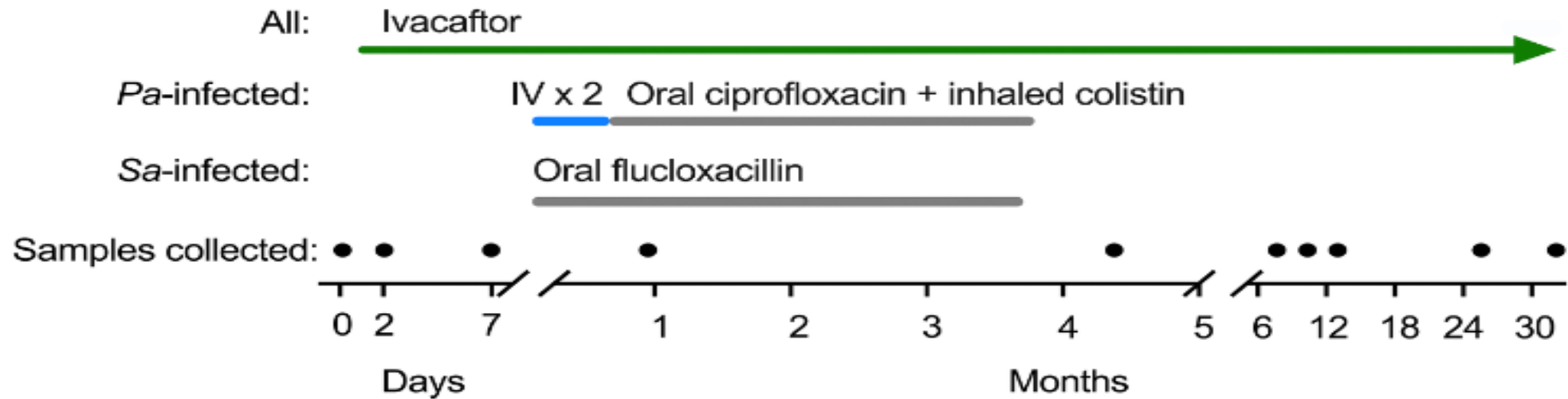


Quels sont les bénéfices de la thérapie suppressive chronique ?

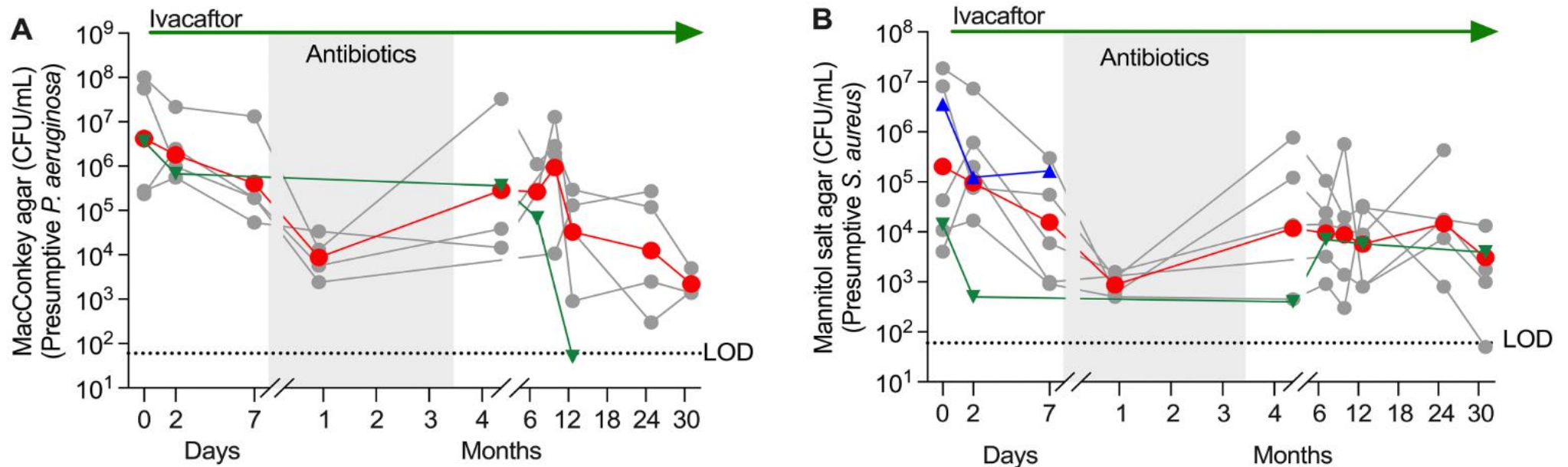
- Dans le cadre de l'amélioration de la fonction pulmonaire et de la réduction des exacerbations pulmonaires, quel est l'avantage supplémentaire des thérapies anti-Pseudomonas inhalées alternés un mois sur deux ?
- L'étude SIMPLIFY évalue si la solution saline hypertonique ou Pulmozyme peut être poursuivie en toute sécurité chez les personnes sous ETI
- Envisager la nécessité d'évaluer les anti-Pseudomonas inhalés (et l'Azithromycine chronique) chez les personnes sous ETI
- Existe-t-il des leçons tirées de la bronchiectasie hors mucoviscidose qui peuvent être appliquées à la mucoviscidose? (Wilson et al., Resp Med, 2016)

Approche alternative : Association Ivacaftor + antibiotiques intensifs pour éradiquer les infections chroniques

13 participants porteurs de la mutation R117H ont commencé l'Ivacaftor avec une infection chronique à *P. aeruginosa* et/ou *S. Aureus*



Association Ivacaftor + antibiotiques intensifs n'a pas permis d'éradiquer les pathogènes pour la plupart des patients



Une personne a éliminé Pa et une a éliminé Sa (test de la sueur le plus bas du groupe, autres facteurs non différents)

Objectifs

- Discuter l'impact des modulateurs CFTR sur les infections des voies respiratoires (La majorité des données sur l'Ivacaftor)
- Envisager des changements potentiels dans la prise en charge des infections des voies respiratoires dans le cadre des modulateurs CFTR
- Mettre en évidence les orientations et les défis futurs de la recherche

Impact de l'ETI sur les infections des voies respiratoires

- PROMISE et PROMISE pédiatrique (US)
- Can-IMPACT CF (Canada)
- RECOVER (Royaume-Uni, Irlande)
- Etude BEGIN (ETI chez les enfants de 2 à 5 ans, US)

Approches de détection et de surveillance des infections des voies respiratoires

- La réduction de la disponibilité des crachats est un défi
- Des approches alternatives sont nécessaires
 - Tests sanguins
 - Exhaled breath
 - Breath volatiles
 - Marqueurs urinaires

Élaboration des mesures de résultats pour les études sur la gestion des infections

- Spirométrie (VEMS) probablement pas assez sensible
- Les exacerbations pulmonaires peuvent être trop peu fréquentes
- Cultures quantitatives difficiles à obtenir
- Autres options potentielles
 - Indice de clairance pulmonaire
 - Imagerie : IRM, CT
 - Surveillance des infections avec des alternatives aux crachats
 - Surveillance à distance pour permettre des tests plus fréquents (spirométrie, moniteurs de toux, appareils portables)

Prise en charge des exacerbations pulmonaires sous ETI

- Accent mis sur les exacerbations ambulatoires
- Étude STOP-PEDS 5 (Projet pilote récemment terminé ; Sanders)
 - Comparaison de l'initiation précoce des antibiotiques à un traitement ciblé chez les enfants présentant une exacerbation pulmonaire légère à modérée
- Surveillance à distance
- Rôle de l'infection virale dans les exacerbations de mucoviscidose

Conclusions

- Ivacaftor et ETI (données préliminaires) réduisent mais n'éliminent pas l'infection des voies respiratoires par les agents pathogènes de la mucoviscidose
- Réduction des agents pathogènes de la mucoviscidose probablement avec une meilleure restauration du CFTR et une initiation précoce du traitement
- Les approches actuelles de détection et de traitement des infections des voies respiratoires devront peut être reconsidérées chez les patients sous ETI
- Des nouvelles méthodes sensibles aux changements dans les maladies bénignes, sont nécessaires pour les études cliniques.

45th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE
8 – 11 JUNE 2022 | ROTTERDAM, THE NETHERLANDS



Symposium 8 - Surveillance de la mucoviscidose en 2022 - Outils de recherche ou prêts pour la clinique ? Lung Clearance Index (indice de clairance pulmonaire)

Jeudi 9 juin à Rotterdam A1, de 10h30 à 12h00

Rapporteur: Prof Michael FAYON (CHU de Bordeaux)



L'indice de clairance pulmonaire est-il prêt pour la pratique clinique de routine ?

Oui/Non

POUR Alex Horsley, Manchester, GB

CONTRE Sanja Stanojevic, Halifax, Canada

L'indice de clairance pulmonaire dans la MCV

Arguments Pour (Alex Horsley)

- Techniquement prêt
- LCI selon les groupes d'âge
 - La pédiatrie est bien couverte !
 - Une bonne expérience chez les adultes
 - Adultes plus âgés (>40 ans) = moins bien couverts.
 - Les nourrissons constituent le principal défi
- Le LCI est un biomarqueur utile de l'atteinte des voies respiratoires
- Bien adapté à l'ère post-modulatrice
- Réalisé avec beaucoup plus de précision qu'auparavant
- Le kit est largement répandu
- Un test rapide est possible
- Identifie :
 - Les patients à risque de déclin respiratoire
 - Une progression infra-clinique de la maladie
 - Une réponse incomplète au traitement
- C'est nécessaire chez les patients dont le VEMS est bien conservé
- **Doit faire partie des examens de routine/Bilan annuel/Registres de patients**



Arguments Contre... (Sanja Stanojevic)

Pas prêt, mais on en a néanmoins besoin

Points à améliorer:

- Un test plus court
- Un protocole réalisable
- Une automatisation du contrôle de la qualité
- Des stratégies d'interprétation standardisée
- Des équations de référence pour toutes les tranches d'âge
- La réduction des erreurs

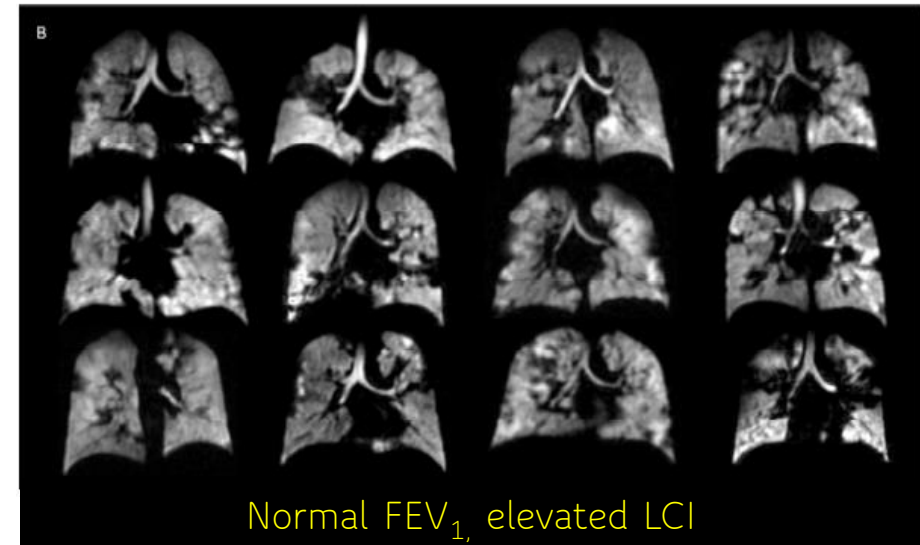
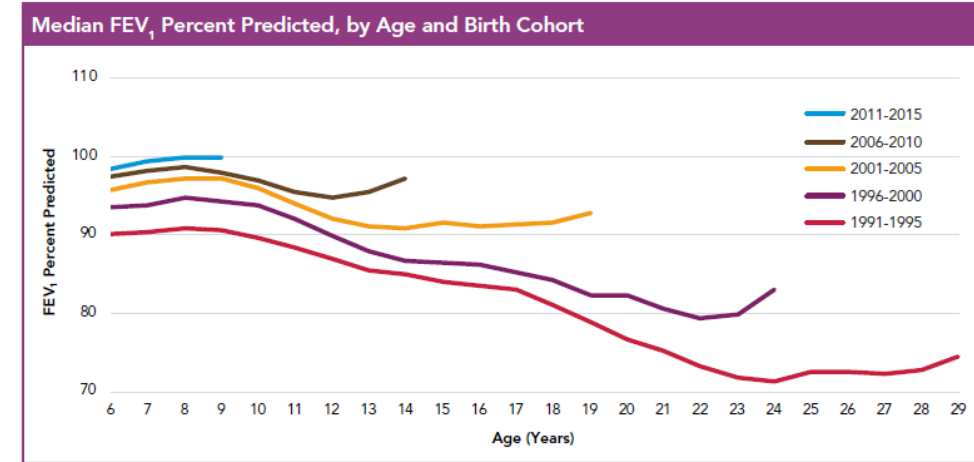
Multiple Breath Washout is ready for routine use across the age groups

Prof Alex Horsley

University of Manchester

Manchester Adult CF Centre

- FEV₁ not useful in those with mild disease¹
- Sub-clinical disease in CF is very common²
 - FEV₁ within “normal” range despite significant airway obstruction
 - LCI much more sensitive to early change
- Going to be more of a problem post-modulators
 - Slower disease progression
 - Complacency?



1: CFF Registry report 2020

2: Smith et al, ERJ 2018; 52: 1800821

- Exhalysers device most commonly used
 - Long washouts
 - Reproducibility issues
 - Does not make physiological sense
- CO₂/O₂ cross-talk¹
- Has now been corrected in software²
 - Have to reanalyse all old data
- Now have a more accurate system
- Other devices are also available



Exhalysers nitrogen washout

1: Horsley et al, J Appl Physiol, 2015;119(12):1513-4
2: Wyler et al, J Appl Physiol, 2021; 131(3):1148-1156

- We don't know the MCID for FEV₁ in CF
 - Accept 10% for a fall in FEV₁
 - Comes from 1994 Fuchs et al DNase trial (from 1991 ATS statement)
 - Trial showed 5.8% improvement in FEV₁
- We do know how repeatable LCI is
 - Good data in controls and stable CF
 - "15% threshold for LCI is reasonable to detect clinically meaningful change in CF"¹
 - Similar data seen from Manchester study (adults and children)²
- We have some knowledge of how LCI responds to therapies
 - Modulators^{3,4}
 - Mucolytics⁵

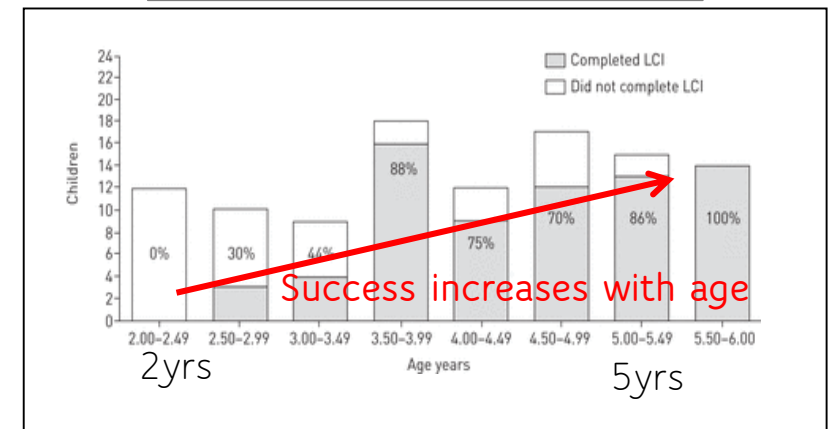
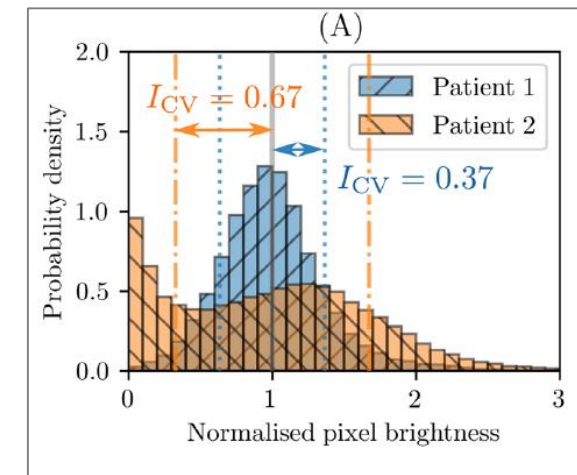
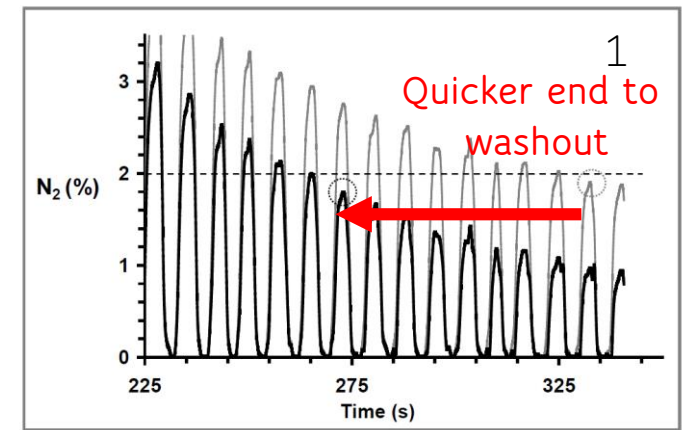


1: Perrem, Stanojevic et al, Thorax, Apr 15 2022 (online)
2: Horsley et al, Thorax, 2022; 77: 357-363
3: Davies et al, Lancet Resp Med 2013; 1: 630-638
4: Milla et al, AJRCCM 2017, 195(7): 912-920
5: Amin et al, ERJ 2011; 37(4): 806-812

- 3 repeat tests to get 2 repeatable values
 - Can take up to 45mins per repeat in severe COPD

But.....

- Now Exhalysers errors fixed – washout quicker^{1,2}
- Other devices can provide rapid washin
 - Total test time <20mins³
- Probably don't need that third LCI repeat
- Maybe use alternative MBW outcomes? ⁴
- High success rates at all ages down to 3 years⁵
- Not a suitable test for those with severe disease



1: Sandvik et al, J Appl Physiol, 2021. 131: 107-118

3: Horsley et al, Thorax, 2022; 77: 357-363

103919

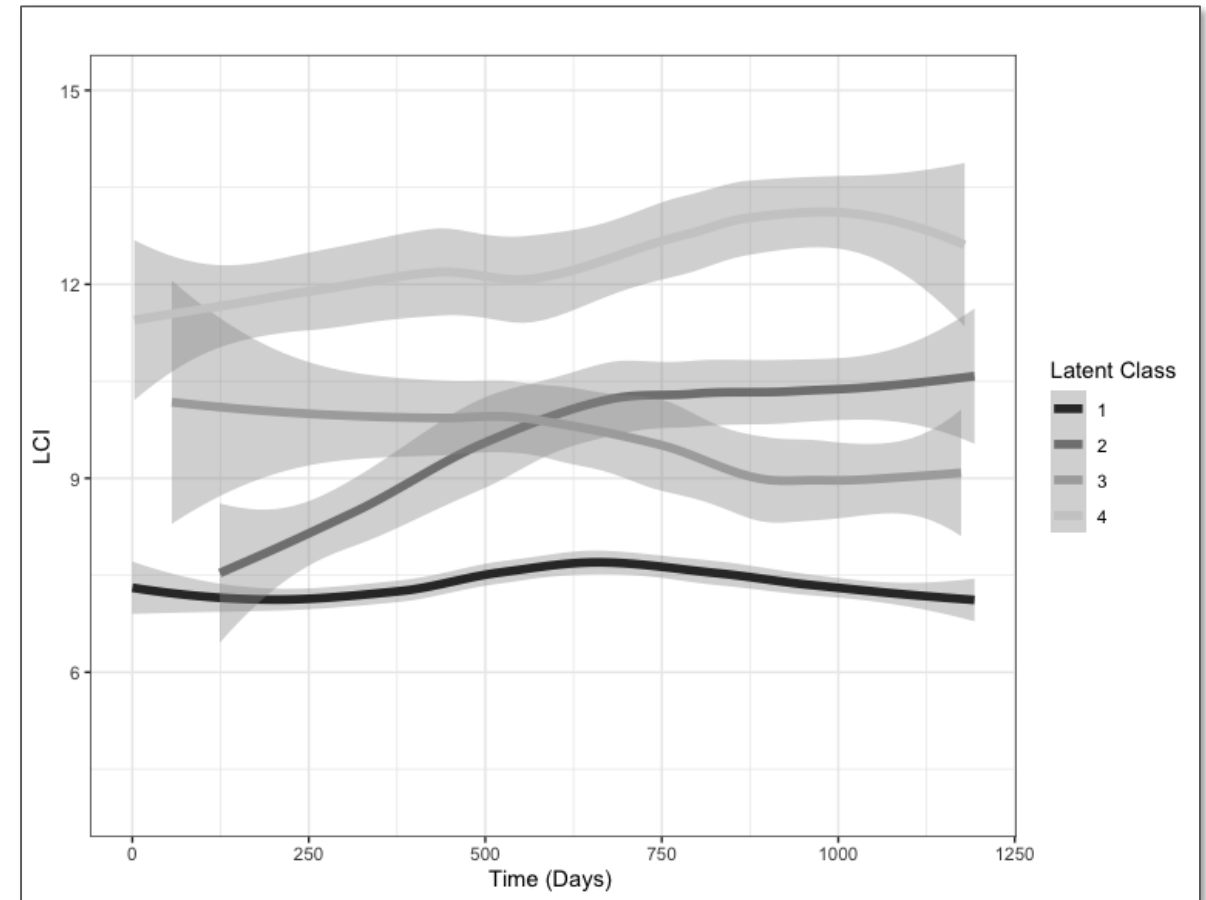
5: Downing et al, ERJ 2016; 48: 1074-1080

2: Wyler et al, J Appl Physiol, 2021; 131(3):1148-1156


4: Whitfield et al, J Resp Physiol Neurobiol, 2022; 302:

- 112 patients, 913 LCI assessments¹
- LCI at routine clinic appointments over 3 years
- **Well patients**
 - Mean FEV₁ z-score -1.2
 - Drawn from non-Pseudomonas clinics
 - 40% pancreatic sufficient
- Portable Innocor LCI system

- LCI trajectories clustered into 4 groups
- Strongest factor associated with trajectory was **baseline LCI**
 - Pseudomonas status
 - Number of courses of IV abx
- Clinical impact assessed in 27 cases: 30% = “partial impact”, 19% = “strong impact”



1: Horsley et al, Thorax, 2022; 77: 357-363



Multiple Breath
Washout is **NOT**
ready for routine
clinical practice

Sanja Stanojevic PhD
Dalhousie University
Halifax, Canada



Equipment Validity

	Eco Medics infants	Eco Medics preschool and older	ndd EasyOne Pro LAB*	Innovision Innocor
Method	SF ₆	N ₂	N ₂	SF ₆
Flow/volume measurement	Ultrasonic flowmeter;	Ultrasonic flowmeter	Ultrasonic flowmeter	Pneumotachometer
Tracer gas measurement	indirect via molar mass mainstream	Indirect via O ₂ and CO ₂ measurement	Indirect via molar mass, O ₂ and CO ₂ measurement	Direct via photoacoustic spectroscopy, gas reservoir bag
Gas concentration	4% SF ₆	100% O ₂	100% O ₂	SF ₆ mixture: 0.1% or 0.2% SF ₆ (27.6% O ₂ , 0.35% N ₂ O)
Validation studies	Lung model Schmidt [29], Gustafsson [30]	Lung model and <i>in vivo</i> Singer [31]	-	<i>In vivo</i> Horsley [10] Lung model and <i>in vivo</i> Gonem [32]
Methodological studies	Anagnostopoulou [33], Latzin [34]	Jensen [35], Summermatter [36]	-	Horsley [37], Downing [38], Grønbæk [39], Gonem [25], Gonem [32], Nielsen

• Measurement Accuracy (?)

J Appl Physiol 131: 1286–1287, 2021.
First published September 16, 2021; doi:10.1152/jappphysiol.00581.2021

american physiological society

JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY.

EDITORIAL

Better late than never: correcting the error in the Exhalyzer nitrogen washout system

✉ **Alexander Horsley¹** and ✉ **Chantal Darquenne²**

¹Division of Infection, Immunity and Respiratory Medicine, Faculty of Biology, Medicine and Health, University of Manchester, Manchester, United Kingdom and ²Department of Medicine, University of California, San Diego, La Jolla, California

J Appl Physiol 131: 1148–1156, 2021.
First published August 5, 2021; doi:10.1152/jappphysiol.00338.2021

american physiological society

JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY.

RESEARCH ARTICLE

Correction of sensor crosstalk error in Exhalyzer D multiple-breath washout device significantly impacts outcomes in children with cystic fibrosis

✉ **Florian Wyler,^{1*}** ✉ **Marc-Alexander Oestreich,^{1,2*}** ✉ **Bettina S. Frauchiger,^{1,3}** ✉ **Kathryn A. Ramsey,^{1*}** and ✉ **Philipp Latzin^{1*}**

¹Division of Paediatric Respiratory Medicine and Allergology, Department of Paediatrics, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Switzerland; ²Graduate School for Health Sciences, University of Bern, Bern, Switzerland; and ³Graduate School of Cellular and Biomedical Sciences, University of Bern, Bern, Switzerland

american physiological society

JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY.

J Appl Physiol 131: 107–118, 2021.
First published May 27, 2021; doi:10.1152/jappphysiol.00129.2021

RESEARCH ARTICLE

Improved agreement between N₂ and SF₆ multiple-breath washout in healthy infants and toddlers with improved EXHALYZER D sensor performance

✉ **Rikke M. Sandvik,¹** ✉ **Per M. Gustafsson,^{2,3}** ✉ **Anders Lindblad,^{3,4}** ✉ **Paul D. Robinson,^{5,6}** and ✉ **Kim G. Nielsen^{1,7}**

¹Danish Paediatric Pulmonary Service, Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark; ²Department of Paediatrics, Central Hospital, Skövde, Sweden; ³Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden; ⁴Gothenburg CF Centre, Queen Silvia Children's Hospital, Gothenburg, Sweden; ⁵Department of Respiratory Medicine, The Children's Hospital at Westmead, Westmead, New South Wales, Australia; ⁶The Discipline of Paediatrics and Child Health, The University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia; and ⁷Department of Clinical Medicine, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

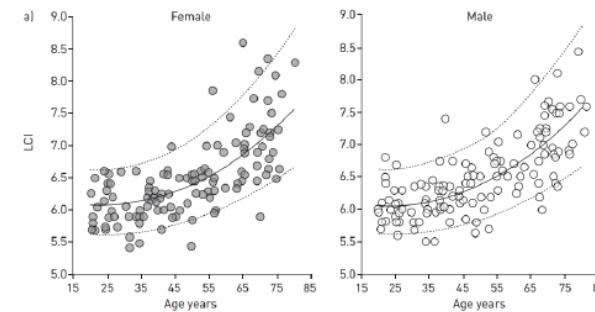
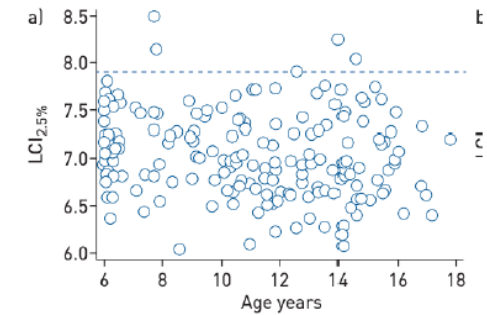
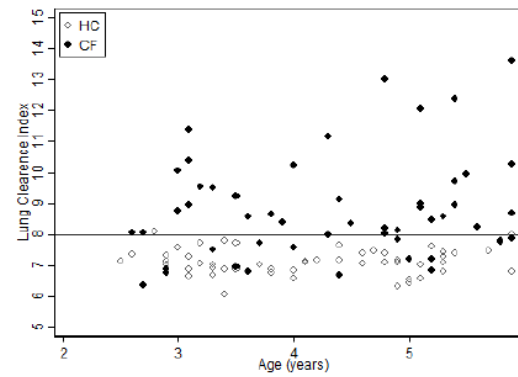
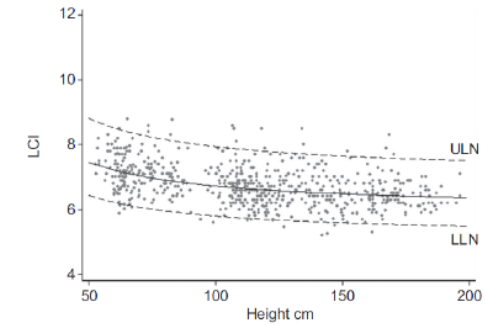
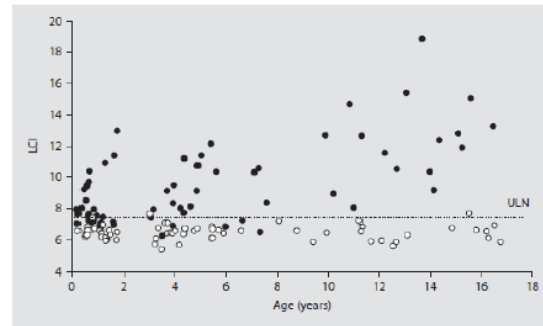
Large ✘

Representative ✘


All-age ✘

Equipment agnostic ✘



Clinically relevant ✘



Verbanck et al., ERJ 2016; Lum et al., ERJ 2013; Anagnostopoulou et al., ERJ 2019



How much change is clinically relevant?



A 1-unit change at 7 LCI units does not mean the same thing as a 1-unit change at 15 units



LCI is more variable in disease than in health



LCI is more variable at higher values



Changes in LCI are sensitive to outliers

45th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE
8 – 11 JUNE 2022 | ROTTERDAM, THE NETHERLANDS



Symposium 8 - Surveillance de la mucoviscidose en 2022 - Outils de recherche ou prêts pour la clinique ?

Jeudi 9 juin à Rotterdam A1, de 10h30 à 12h00

Rapporteur: Prof Michael FAYON (CHU de Bordeaux)



Le scanner est-il prêt pour la pratique clinique de routine ?

Oui/Non

POUR Harm Tiddens, Rotterdam, Pays-Bas

CONTRE Patrick Flume, Charleston, États-Unis

Scanner thoracique



Arguments Pour (Harm Tiddens)

- Technique ancienne, connue – en amélioration constante
- Scores validés (Pragma Score, etc.)
- Une radiographie thoracique n'induit pas ou peu de modifications thérapeutiques
- Le scanner thoracique est a été validé pour étudier l'effet d'interventions thérapeutiques (p;e; SHIP-CF:: Serum salé hypertonique inhalé) et dans d'autres projets de recherche (Recover, Modul-CF, iABC, etc...)
- Le diagnostic de DDB est automatisé par de l'IA - notamment sur les coupes expiratoires
- Le niveau d'irradiation lié à cet examen a été nettement réduit (-80 %)

Arguments Contre... (Patrick Flume)

... le Scanner *en routine clinique*

- Pas nécessaire pour décider de débuter un traitement précoce
 - Beaucoup de traitements sont largement prescrits à l'heure actuelle, sans scanner
- La prescription de modulateurs du CFTR dépend des critères génétiques
- Pas indispensable pour réaliser une fibroscopie bronchiques avec LBA
- Nécessité d'une sédation chez les jeunes enfants
- Risques d'irradiation
- Coût.
- Rapport bénéfique/risk-coût défavorable

CT IS READY FOR ROUTINE CLINICAL PRACTICE PRO

Harm Tiddens, MD, PhD.

*Chairman ErasmusMC Lung Imaging Group
Director ErasmusMC LungAnalysis laboratory*

*Department of Pediatric Pulmonology and Allergology
Department of Radiology and Nuclear Medicine
Erasmus MC-Sophia*

Chief Medical Officer Thirona (>01-04-2022)



Erasmus MC
University Medical Center Rotterdam



Impact of chest CT or CXR on clinical management of CF lung disease

Methods

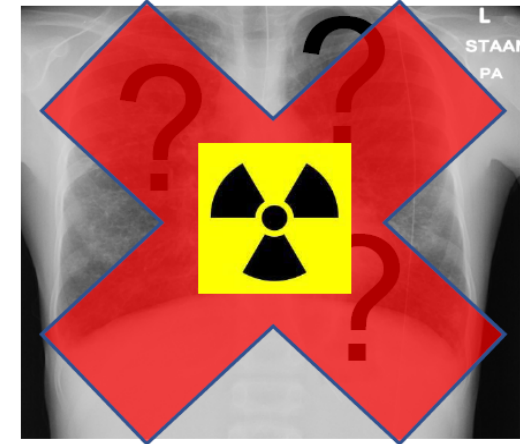
- Random selection of cases (n=36), 2 CF centers
- Patients 8-18 years
- Web based presentation of clinical cases to clinicians
- Clinicians (n=44) assessed each 8 cases at two occasions
- Randomized cross over design
- Each case presented in random order +/- CT or +/- CXR

Results

- 143 cases +/- CT, 167 cases +/- CXR

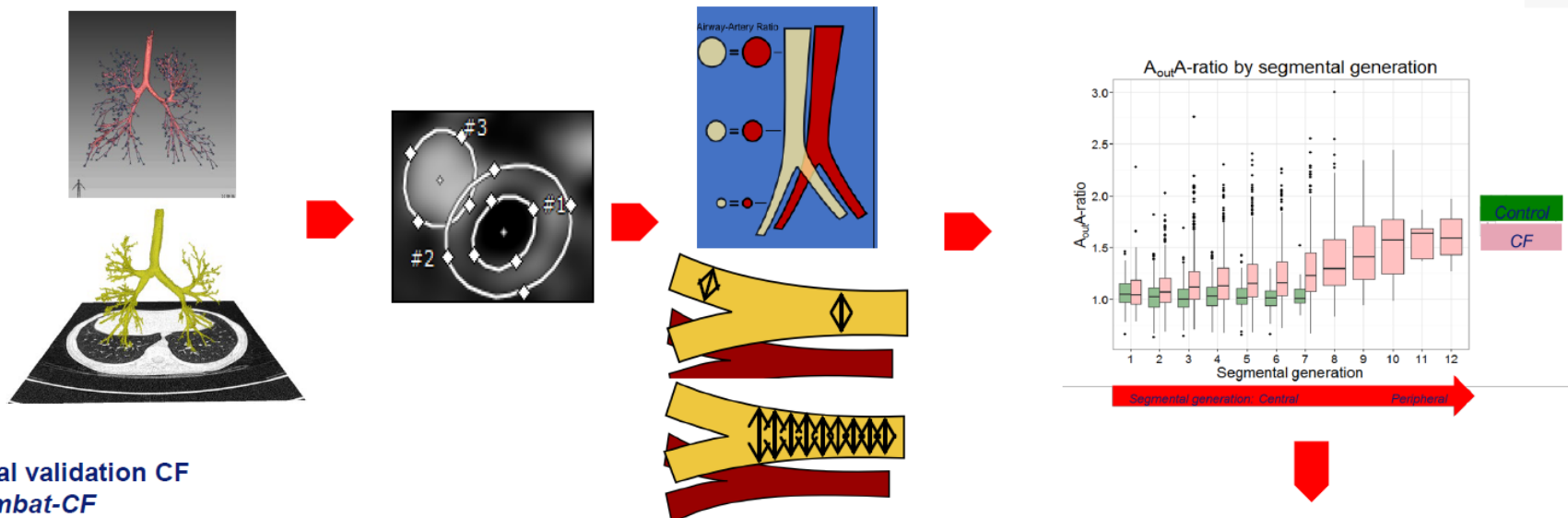
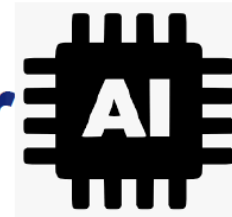
Conclusion

- CT but not CXR resulted in changes in treatment/diagnostic testing



Bortoluzzi et al, *J Cyst Fibros* 2019

Airway-Artery method: Roadmap for AI

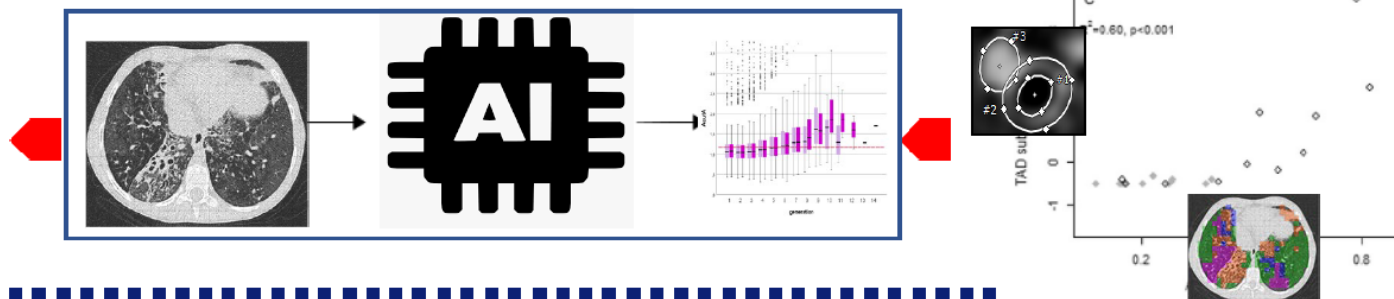


External validation CF

- *Combat-CF*
- *SHIP-CT*
- *Copenhagen*
- *ACFBAL*
- *Ataluren*

Other cohorts

- *Asthma*
- *PCD*
- *COPD*
- *BPD*



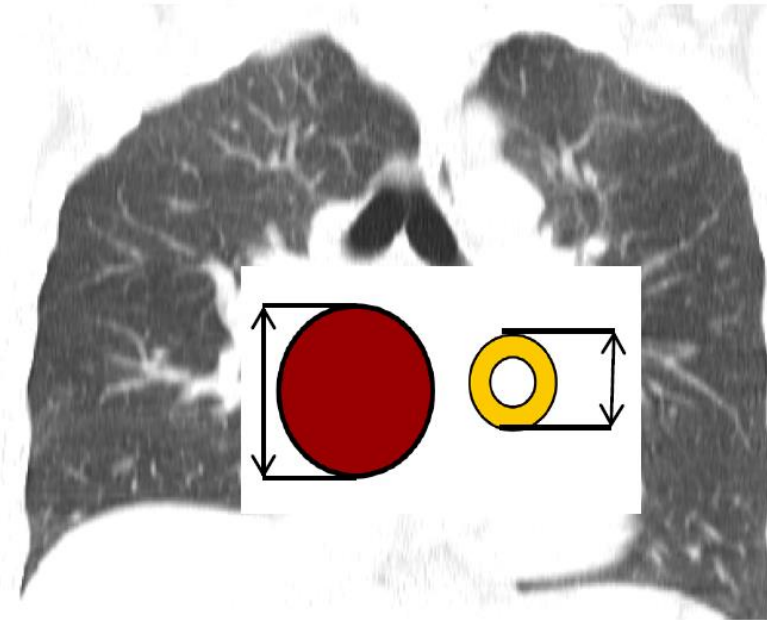
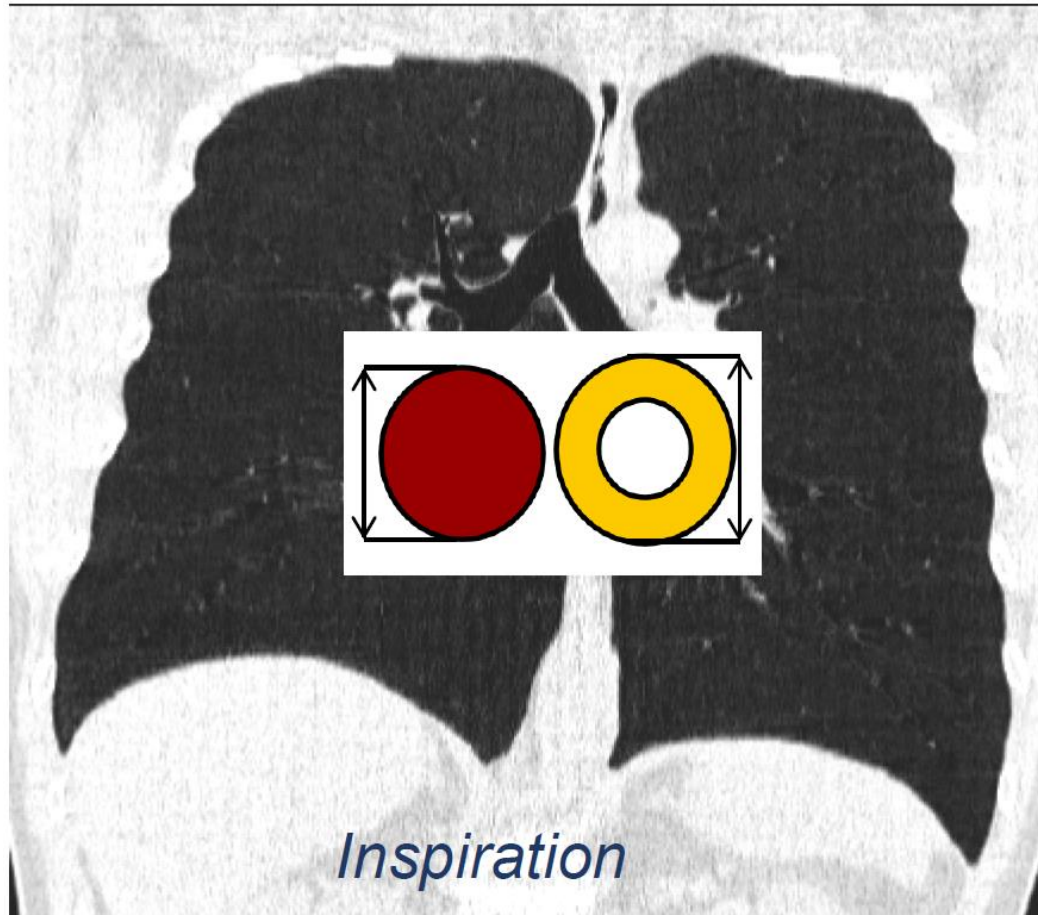
Erasmus MC



Perez-Rovira et al. *Med Phys* 2016; Kuo et al. *Pediatr Pulmonol* 2017; Kuo et al. *Eur Radiol* 2017; Kuo et al *Eur Radiol* 2020



Chest CT: Standardize lung volume



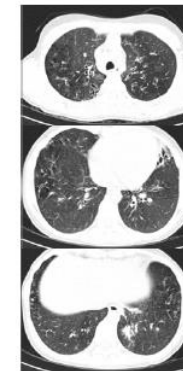
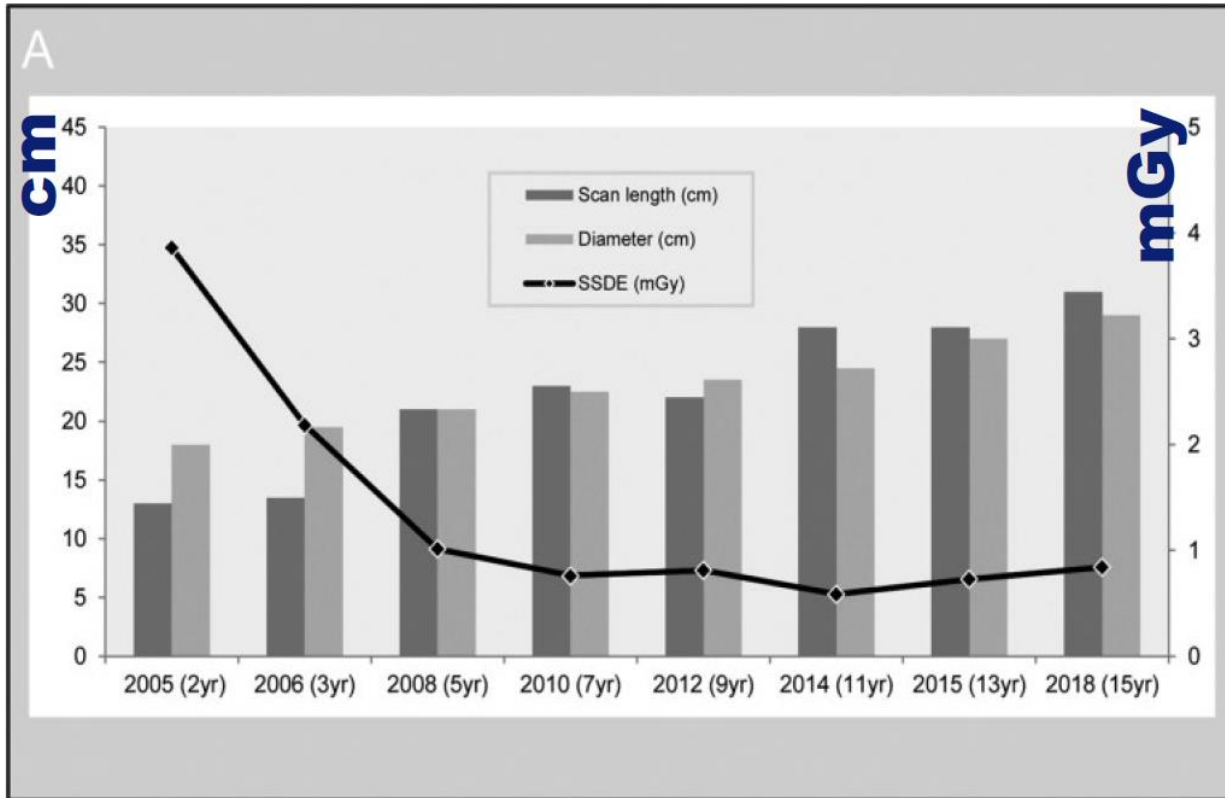
Expiration



F Long et al. Radiology 1999 T. Robinson et al. J Pediatr 2001 K. Mueller et al. Pediatr Radiol 2010 E. Salomon et al. Pediatr Pulmonol M. van Straten et al. J Cyst Fibros. 2020

Risk – Benefit ratio

Size specific dose estimate reduced by 80%



Kuo et al, *AJRCCM* 2014; Straten et al *J Cyst Fibros* 2019; Booij et al, *Eur J Radiol* 2020; Joyce et al, *Radiography* 2020; Carey et al, *Pediatr Radiol* 2021.....

CT scan should not be a routine procedure for cystic fibrosis patients

Patrick A. Flume, M.D.

Medical University of South Carolina

Scanner ou pas de Scanner ?

Ce que je ne contesterai pas

Les images scannographiques fournissent plus de données que les Radiographies pulmonaires

Les images scannographiques peuvent détecter les manifestations précoces de la maladie (plus tôt que les RP)

Les images scannographiques sont utiles dans les situations aiguës

Les images scannographiques sont utiles pour répondre aux questions de recherche

Tests de routine = surveillance

- Pas la même indication que pour la cause
- La surveillance implique que vous avez une intervention qui peut inverser ou ralentir la progression de la maladie.
 - *Échantillonnage périodique de l'oropharynx à la recherche de bactéries.*
 - *La découverte de Pseudomonas conduit à un traitement antibactérien visant à "éradiquer" l'agent pathogène pour retarder l'apparition d'une infection persistante.*
 - *Les antibiotiques inhalés ne sont pas autorisés, mais ils sont devenus la norme en matière de soins.*

Où les thérapies pourraient s'adapter aux résultats radiologiques

Therapy	Air trapping	Airway wall Thickening	Nodules	Bronchiectasis Cysts Consolidation
Airway clearance	X	X	X	X
CFTR modulators	X	X	X	X
Dornase alfa	X	X	X	X
Hypertonic saline	X	X	X	X
Inhaled antibiotics	If cultures positive for Pseudomonas			
Macrolides	If having exacerbations, and NTM negative			
Bronchodilators	X	X		X

Quand utiliser ces interventions ?

Thérapies de désobstruction des voies respiratoires

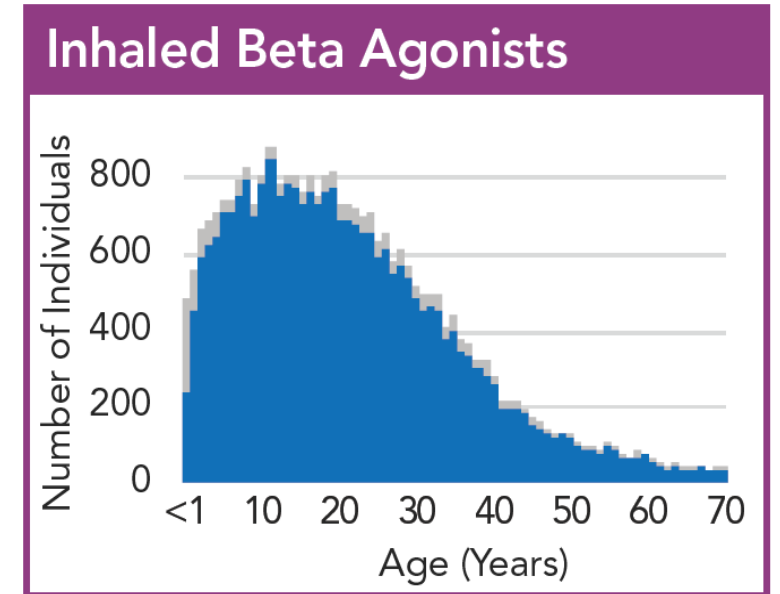
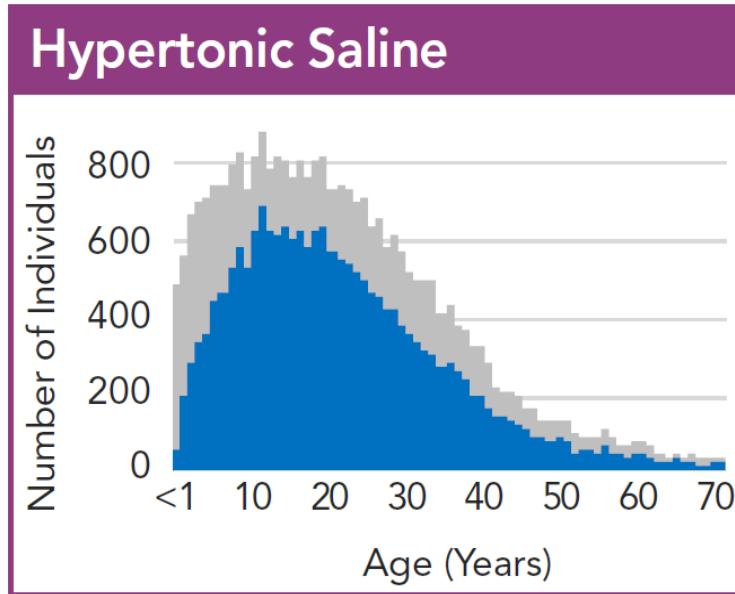
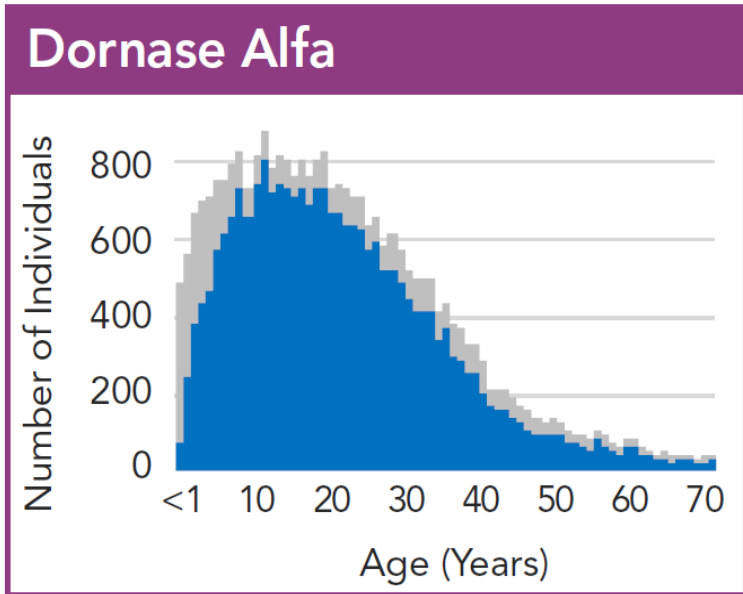
Quelqu'un retiendrait-il ces traitements jusqu'à ce qu'il y ait des preuves de la progression de la maladie ?

Modulateurs de la CFTR

L'indication est basée sur les mutations génétiques

Qui ne les utiliserait pas le plus tôt possible ?

Quand utiliser ces interventions ?



■ Tous les patients

Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry, 2020 Annual Data Report

Quand utiliser les interventions ? antibiotiques inhalés

Indication : suppression des Pseudomonas

Standard de soins : éradication des Pseudomonas précoces.

Sommes-nous censés utiliser le scanner comme outil de dépistage pour savoir quand procéder à une bronchoscopie ?

Quel est le coût (global) d'un scanner thoracique ?

Risques potentiels

irradiation (pas vraiment un problème)

Sédation (peut-être dans quelques cas seulement)

Coûts financiers

Frais pour le système de santé

Frais pour la famille

Coût du scanner et de la sédation (si nécessaire)

Conclusion

Il n'y a aucun doute sur le fait que le scanner thoracique peut fournir des informations importantes sur la maladie pulmonaire de la MCV.

Cependant, la question porte sur l'utilité de la tomographie thoracique comme test de routine dans la surveillance de la maladie pulmonaire de la MCV.

À l'heure actuelle, les avantages de disposer de données provenant du scanner thoracique ne sont pas supérieurs aux coûts/risques relatifs du test.

Satandardisation de l'Imagerie dans la MCV

Appel à participation

Groupes de travail

K.Hayes@qub.ac.uk

Questionnaires en ligne

K.Hayes@qub.ac.uk

ECFS CTN Standardisation Committee Update: Steering Committee Meeting Rotterdam ECFS 8th June 2022

Isabelle Sermet: Paris
Kate Hayes: Belfast



Imaging Special Interest Group:

Group comprised of radiologists, medical physicists, pulmonologists (Paed and Adult), CTN and CF Europe representatives & statistician meet monthly

Monitoring strategies for CT:
guidelines for CT examination: Paediatric & Adult
(in partnership with ERS colleagues)
Leads: Michael Fayon, Bordeaux, France & Barbara Messori, Torino, Italy

Defining core sets of MRI sequences for use in a clinical setting:
Leads: Jens Vogel-Claussen, Hannover, Germany & Pierluigi Ciet, Rotterdam, Netherlands

Defining low dose CT:
"Should we go low & how low should we go?"
Lead: Michael Maher, Cork, Ireland

CF ADULT OR PAEDIATRIC CLINICIAN OR RADIOLOGIST?

Answer our surveys on CT and MRI Imaging in CF:

<https://www.surveymonkey.co.uk/r/AdultCT>



<https://www.surveymonkey.co.uk/r/PaedCT>



https://www.surveymonkey.co.uk/r/MRI_in_CF



Contact:
Kate at ECFS CTN:
k.hayes@qub.ac.uk



45th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE
8 – 11 JUNE 2022 | ROTTERDAM, THE NETHERLANDS



Stopping trials in CF patients on CFTR modulators

Gwyneth Davies (United Kingdom, London)



Qu'est-ce que les « stopping trials » ?

Définition

Les « Stopping trials » sont les essais évaluant les arrêts de traitements.

Exemple historique : « CF WISE »

CF WISE : Essai randomisé multicentrique évaluant l'arrêt des corticostéroïdes inhalés chez les patients atteints de mucoviscidose.

Résultats : aucune différence dans le délai avant la première exacerbation entre les patients sous fluticasone et le groupe placebo (Hazard ratio de 1,07 (IC 95% : 0,68 - 1,70)

Balfour-Lynn, I.M., et al., Am J Respir Crit Care Med, 2006.

« *Stopping trials* » à l'aire des modulateurs de CFTR

- Les « *Stopping trials* » et la charge thérapeutique ont été identifiés comme des priorités de recherche^{1,2}
- Intérêt accru depuis la disponibilité des traitements modulateurs très efficaces dans les soins de routine :
 - Ivacaftor
 - Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor (ETI)
- Les essais cliniques de phase III des modulateurs ont été conduits en soins courants

"Et il DOIT y avoir des recherches sur la façon d'enlever les choses. Je déteste quand de nouveaux médicaments sortent maintenant [parce que] cela signifie simplement que nous devons faire plus de choses. Nous avons besoin de plus de choses couplées ensemble. Nous avons besoin que les traitements soient priorités pour nous."

Parent d'un enfant atteint de mucoviscidose

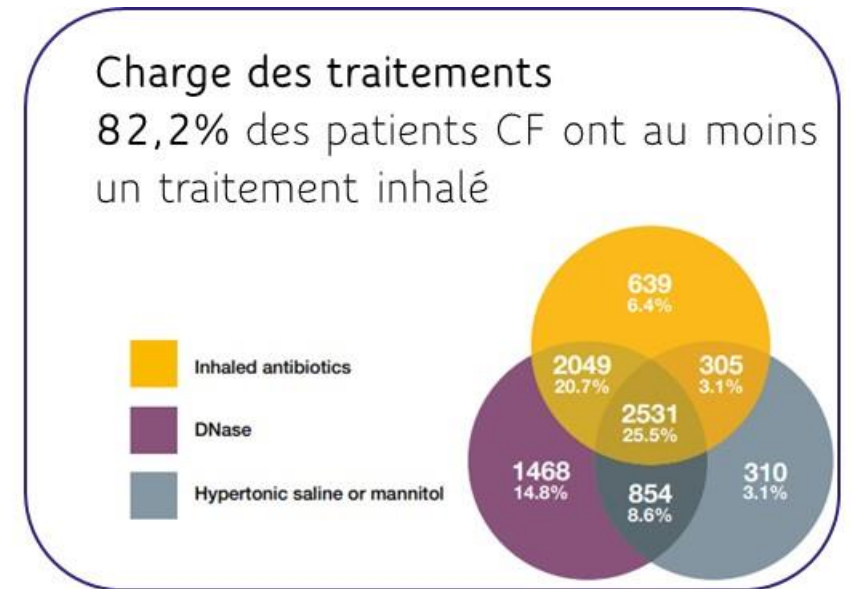
1. Davies, G., et al., Characterising burden of treatment in cystic fibrosis to identify priority areas for clinical trials. *J Cyst Fibros*, 2020. 19(3): p. 499-502.

« 80% (541/675) des répondants de la communauté CF et 95% (206/218) des cliniciens ont déclaré qu'un essai de simplification des traitements devrait être réalisé dans le cadre des traitements par modulateurs hautement efficaces ».

2. Gifford, A.H., et al., Answering the call to address cystic fibrosis treatment burden in the era of highly effective CFTR modulator therapy. *J Cyst Fibros*, 2020. 19(5): p. 762-767.

Modulateurs de CFTR dans le contexte de la charge thérapeutique élevée

- Les traitements journaliers prennent ~2 heures par jour¹
- En 2018 il a été observé une médiane de 10 traitements quotidiens²
- Les techniques de désobstruction des voies respiratoires et les traitements nébulisés (notamment les antibiotiques) sont les plus lourds^{2,3}
- Top des priorité selon la «James Lind Alliance CF priority setting partnership»⁴ :
« Quels sont les moyens efficaces de simplifier la charge des traitements des chez les patients ? »

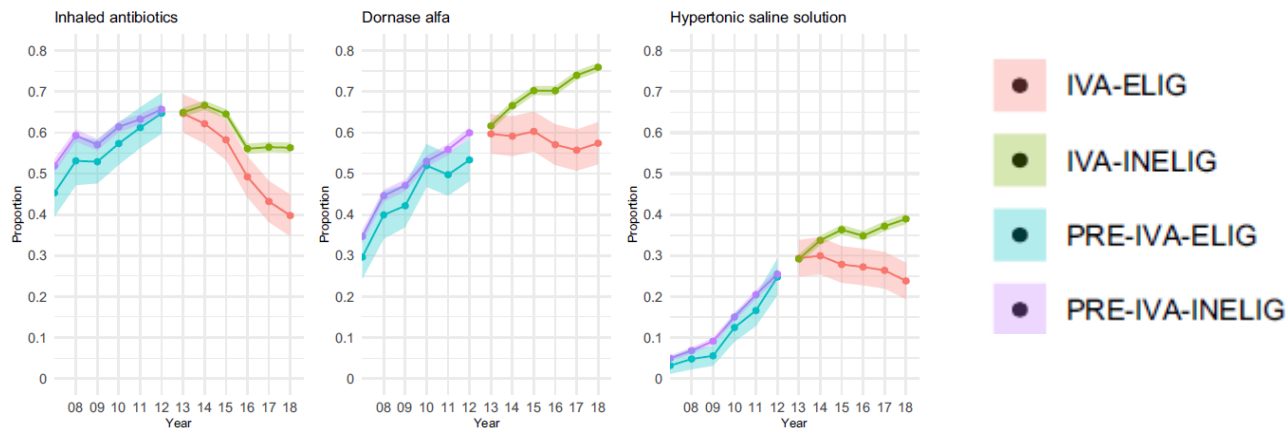


2020 UK CF Registry Annual Report, <https://www.cysticfibrosis.org.uk/>

1. Sawicki, G.S., et al., J Cyst Fibros, 2009; 8(2): p. 91-6; 2. Davies, G., et al., J Cyst Fibros, 2020. 19(3): p. 499-502; 3. Gifford, A.H., et al., J Cyst Fibros, 2020. 19(5): p. 762-767; 4. Rowbotham, N.J., et al., Thorax, 2018. 73(4): p. 388-390.

Pourquoi ne pouvons-nous pas juste laisser tout les patients arrêter ?

- Évolution des profils des traitements chroniques post-modulateurs
- Besoin d'informations pour guider la prise de décision et les recommandations de traitement
- Nécessité de générer des preuves en temps utile :



Granger, E., G. Davies, and R.H. Keogh, Treatment patterns in people with cystic fibrosis: have they changed since the introduction of ivacaftor? J Cyst Fibros, 2022. 21(2): p. 316-322

Les résultats intermédiaires de l'étude PROMISE, suggèrent une évolution d'arrêts des traitements similaire sous ETI (Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor)

Nichols, D.P., et al., Am J Respir Crit Care Med, 2022. 205(5): p. 529-539)

Approches pour simplifier les traitements à l'aire des modulateurs

- 2 essais randomisés de type « *stopping trials* » en cours et évaluant le rôle de 2 traitements nébulisés muco-actifs : solution saline hypertonique et dornase alpha

CF STORM
CLEARING THE AIR

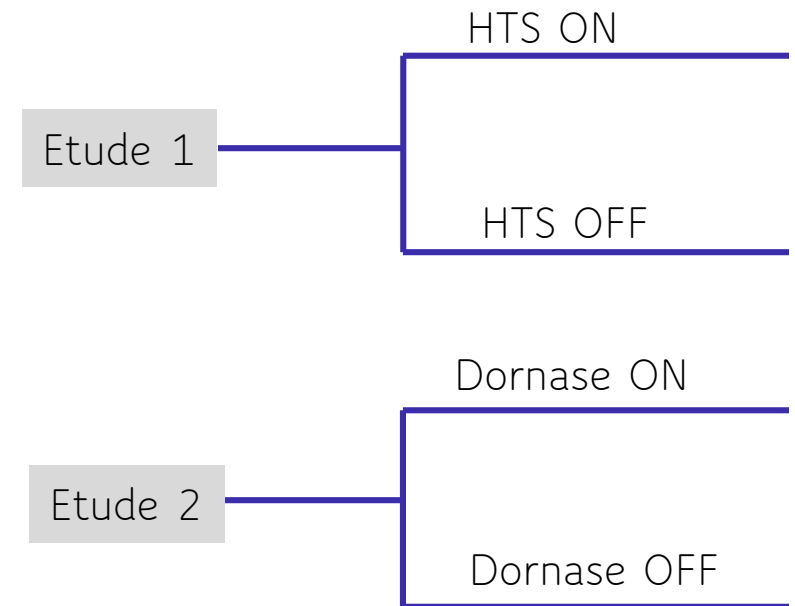
simplify.

- Etudes observationnelles



Etude simplify?

- **Design** : essai parallèle randomisé, de l'arrêt de la solution saline hypertonique (HTS) et de l'alpha dornase
- **Objectif** : déterminer s'il y a des changements cliniques qui se produisent après l'arrêt des thérapies chroniques chez les patients CF âgés de plus de 12 ans et sous Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor
- **Critères** : VEMS (% prédit), sécurité, événements rapporté par les patients, LCI, clairance mucociliaire
- **Investigateurs** : David Nichols, Nicole Hamblett, Alex Gifford



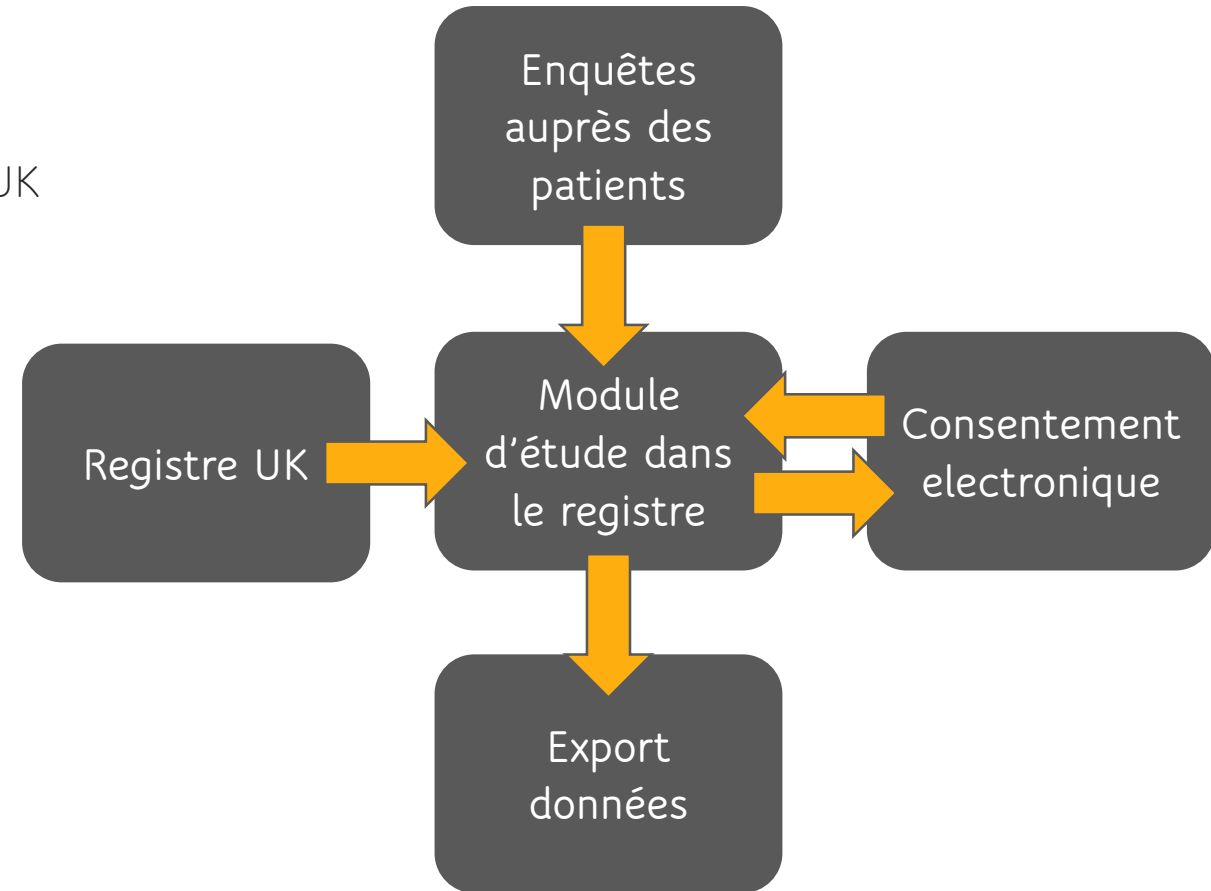


- **Design** : essais contrôlé randomisé basé sur le registre CF au Royaume-Uni, multicentrique
- **Population** : traité par ETI (Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor), âge ≥ 12 ans, VEMS (% prédit) ≥ 40 , traitement quotidien par alpha dornase et/ou solution hypertonique saline
- **Intervention** : arrêts des traitements nébulisés muco-actifs (alpha dornase et/ou solution hypertonique saline)
- **Comparaison** : soins courants
- **Critère de jugement** : VEMS (% prédit)
- **Durée de suivi** : 12 mois
- **Investigateurs** : David Southern et Gwyneth Davies

« Les patients sous ETI peuvent-ils arrêter les médicaments muco-actifs nébulisés sans baisse significative de la fonction respiratoire à 12 mois ? »

CF STORM : un essai « *stopping trials* » aligné sur les visites de suivi de routine

- Implication de la communauté
- Elaboration de nouveaux module dans le registre UK
 - e-consentement
 - Variables d'analyse spécifiques
 - Enquêtes électroniques
- Possibilité de participer à l'essai à distance (spirométrie à domicile si impossible à l'hôpital)
- Pas de visites cliniques additionnelles



Essais SIMPLIFY et CF STORM

Caractéristiques communes

	SIMPLIFY	CF STORM
Population	Age ≥ 12 ans Sous ETI DNase quotidiennement et/ou HTS	Age ≥ 12 ans Sous ETI DNase quotidiennement et/ou HTS
Critère de jugement primaire	Changement absolu moyen de VEMS	Changement absolu moyen de VEMS
Marge de non-infériorité	3%	3%

Différences

	SIMPLIFY	CF STORM
Paramètres	Visites spécifiques à l'essai	Alignés sur les soins cliniques courants
Compliance	Seuil minimum 70% pour ePRO et ETI /DNase/ HTS	Mesure objective de la compliance si collectée en routine
Éligibilité selon le VEMS (% prédit)	$\geq 70\%$ si < 18 ans $\geq 60\%$ si ≥ 18 ans	$\geq 40\%$
Intervention (traitement interrompu pour l'essai)	HTS ou DNase (possibilité de participer de manière séquentielle)	Traitements nébulisés muco-actif (HTS +/- DNase)
Recueil du critère de jugement	Spirométrie hospitalière uniquement, LCI dans les centres si disponible	Spirométrie hospitalière préférable mais à domicile acceptée également. Exacerbations au cours de la 1ère année, changement longitudinal de VEMS(% prédit)
Durée de participation	6 semaines	12 mois

Mise à jour de l'état d'avancement

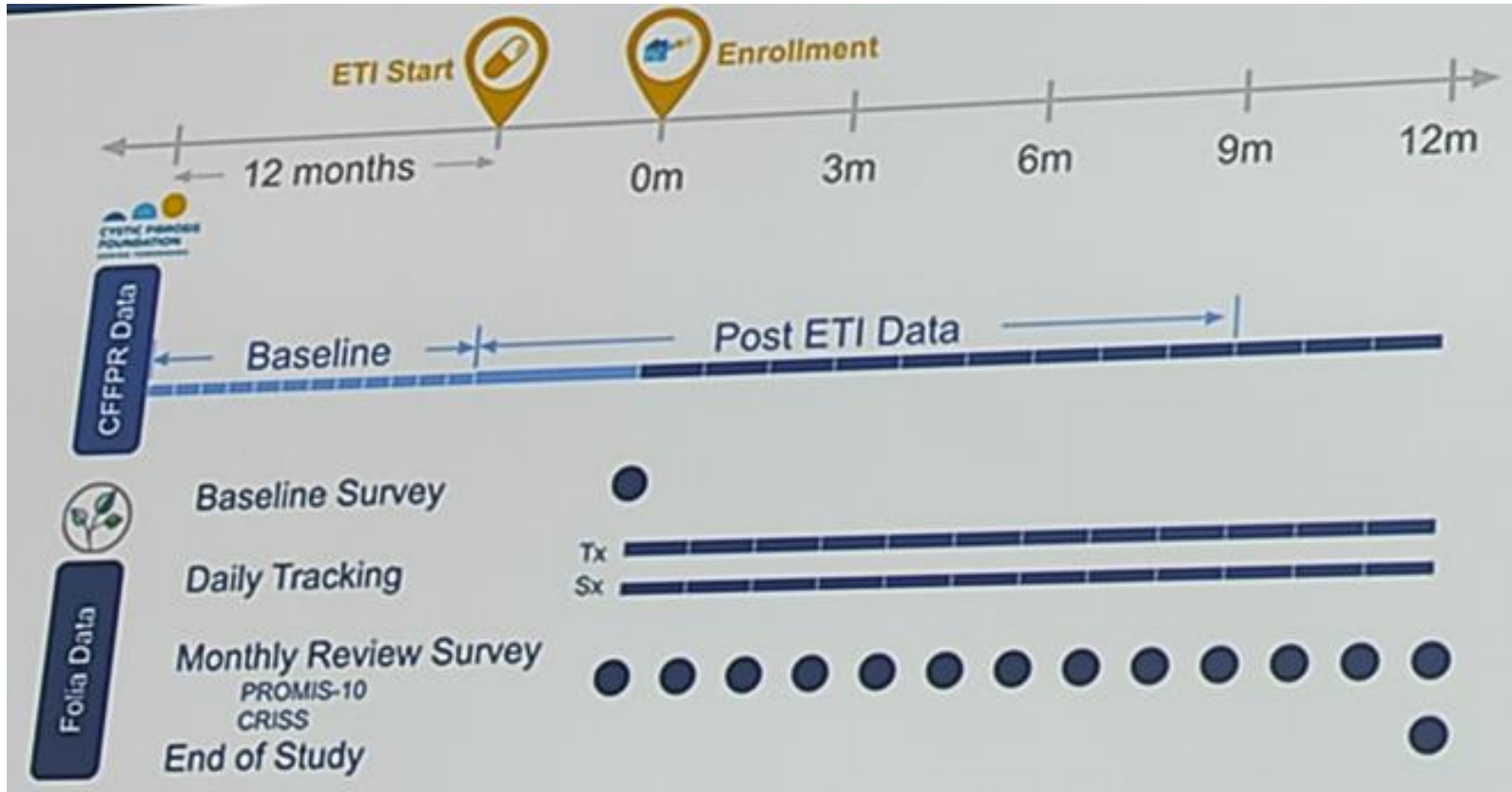
- Premier site activé pour recrutement : aout 2020
- Recrutement complet : mai 2022
- Visite du dernier patient : juin 2022
- Les résultats d seront présentés à la NACFC 2022

simplify?

- Ouverture du recrutement : été 2021
- 30 centres de CF ouverts à travers le Royaume-Uni
- Près de 200 patients inclus à ce jour
- Objectif d'inclusion : 764 patients

CF STORM
CLEARING THE AIR

Etude

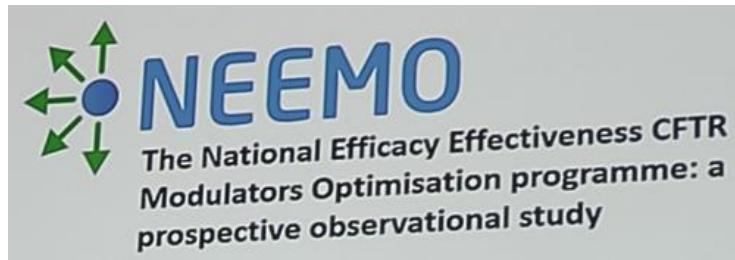


Key endpoints

- Proportion de patients qui ont changé leur thérapeutiques chroniques
- Changement en VEMS (% prédit)

CFFPR : Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry ; CRIS : chronic Respiratory Infection Symptom Score ; ETI : Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor ; PROMIS : patient-Reported Outcomes Measurement Information System

Etude



- **Objectif** : étudier l'efficacité réelle du traitement Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor (ETI), chez les patients adultes
- **Contexte** : centre CF pour adultes participant au programme « CFHealthHub » au Royaume-Uni
- **Design** : étude observationnelle prospective
- **Méthodes** : exploitation des données des nébuliseurs à puce pour la mesure objective de l'observance.
- L'étude NEEMO évalue :
 - l'évolution de l'observance aux thérapies inhalées chez les adultes CF
 - l'impact potentiel de l'observance aux thérapies inhalées sur un changement d'efficacité-efficience
 - l'impact potentiel du ratio de nombre de médicaments sur un changement d'efficacité-efficience

Prise de décision : compromis / résultats du traitement

Etude VALU-CF

Etude VALU-CF = « VALUation » fondée sur des données probantes/faits (*evidence-based*) des résultats obtenus par les patients CF

- Un seul centre CF
- Patients : âge 18+, n=103 (âge médian 35 ans, 52% de femmes, moyenne de VEMS (% prédict) = 69%)
- Les participants ont évalué des profils hypothétiques de traitement, définis par leur impact sur des attributs tels que la qualité de vie et le temps passé sous traitement par nébulisation.
- Impact le plus important sur la préférence de traitement :
 1. amélioration de l'espérance de vie de ≥ 10 ans
 2. augmentation de 15% de la fonction pulmonaire

Les patients seraient prêts à une réduction substantielle de ces résultats pour réduire la durée ou le « poids » du traitement.

Cameron R et al; ECFS 2021 P233; manuscript under review Jun 2022 (Chest)

Stopping trials in CF patients on CFTR modulators

Prise de décision : Compromis / résultats du traitement

Etude VALU-CF

Volonté d'accepter une réduction du VEMS (%) ou en espérance de vie supplémentaire contre d'autres résultats du traitement

VALU-CF II évaluera la prise de décision et les compromis dans le contexte des traitements modulateurs à haute efficacité, chez les adultes au Royaume-Uni

Attribute	Acceptable reduction in ppFEV1 (95% CI)	Acceptable reduction additional life expectancy* (95% CI)
Excellent improvement (+20%) in Quality of Life	8.2 (5.8 to 10.7)	4.2 (3.1 to 5.4)
Able to fully stop physiotherapy	6.1 (3.6 to 8.7)	3.2 (1.8 to 4.5)
Abdominal symptoms improved and enzymes reduced	5.3 (3.3 to 7.3)	2.7 (1.6 to 3.8)
A large reduction in time spent (-50%) on inhaled medicines	4.4 (2.6 to 6.3)	2.3 (1.3 to 3.3)
Abdominal symptoms improved	4.2 (1.7 to 6.8)	2.2 (0.8 to 3.5)
Good improvement (+10%) in QoL	3.5 (1.2 to 5.8)	1.8 (0.7 to 2.9)
Time spent on physio is halved	2.7 (1.2 to 4.3)	1.4 (0.6 to 2.2)
IV days halved	2.4 (0.7 to 4.1)	1.2 (0.3 to 2.2)
Per year increase in life expectancy	1.9 (1.5 to 2.4)	-
A modest reduction in time spent (-25%) on inhaled medicines	1.9 (0.0 to 3.8)	1.0 (0.0 to 2.0)
Per 1% increase in predicted FEV1	-	0.5 (0.4 to 0.6)

*Additional life expectancy: the additional life expectancy conferred by the hypothetical treatments presented in the DCE, beyond existing life expectancy

Cameron R et al; ECFS 2021 P233; manuscript under review Jun 2022 (Chest)

Etude QUEST (Qualitative Understanding of Experiences With the SIMPLIFY Trial)

- **Objectif** : évaluer l'expérience ressentie des patients CF qui ont participé à une étude « d'arrêt de traitement »
- **Population** : sous-groupe représentatif des participant à l'étude SIMPLIFY, âge ≥ 14 ans
- Inclusion et entretien à la sortie de l'étude SIMPLIFY et 4 mois après
- **Critères de jugement primaires** :
 - Entretien n°1 Questions pour évaluer :
 - (A) les attitudes et les croyances concernant la participation à une étude « *Stopping trial* »
 - (B) les perceptions du poids des traitements dans le contexte de participation à une étude « *Stopping trial* »
 - Entretien n°2 Questions pour évaluer la perceptions des patients sur :
 - (A) les facteurs qui ont affecté la décision d'utiliser ou non la dornase alfa et/ou une solution saline hypertonique après la participation à l'essai et la satisfaction de la décision
 - (B) les facteurs qui affecteraient la prise de décision sur l'arrêt des traitements à l'avenir

Planifier l'avenir

- Possibilité de réaliser d'autres essais interventionnels : utilisation de protocoles « maîtres », tel que SIMPLIFY
- Infrastructure du registre CF UK pour héberger les essais cliniques
- Possibilité d'innover dans la conception et la réalisation des essais
- Considérer les meilleurs critères d'évaluation :
 - utilisation du VEMS (% prédit) comme critère primaire
 - participation des patients
 - inclusif
 - adapté à l'âge, à la sévérité

Hétérogénéité des patients traités par les modulateurs de CFTR

- La population traitée est hétérogène en :
 - Age
 - Sévérité de l'atteinte respiratoire
 - Pathogènes des voies aériennes
 - Comorbidités
 - Observance aux traitements
- Une approche exclusivement fondée sur les « essais contrôlés randomisés (RCT) » n'est pas envisageable :
 - Rapidité des changements dans les traitements à long terme vs durée et coût de la mise en place des essais RCT
 - Complexité des schémas de traitement et des comorbidités

Résumé

- Les « *stopping trials* » randomisés contrôlés actuels chez les patients CF sous modulateurs évaluent le rôle des traitements nébulisés muc-oactifs
- L'engagement continu de la communauté de patients CF et des professionnels est essentiel pour que les "*stopping trials*" soient entrepris dans la fenêtre de temps opportune (période suivant l'initiation des modulateurs)
- Une approche à plusieurs volets est nécessaire pour générer « une médecine basée sur les faits » afin de soutenir la prise de décision.

45th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE
8 – 11 JUNE 2022 | ROTTERDAM, THE NETHERLANDS

The value of monitoring CFTR modulator drug levels

Martin J. Hug (Germany, Freiburg)

Pharmacocinétique - le modèle LADME



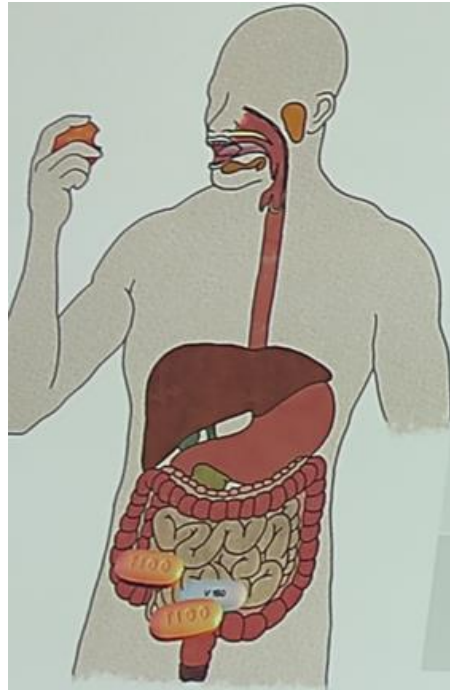
Libération

Absorption

Distribution

Métabolisme

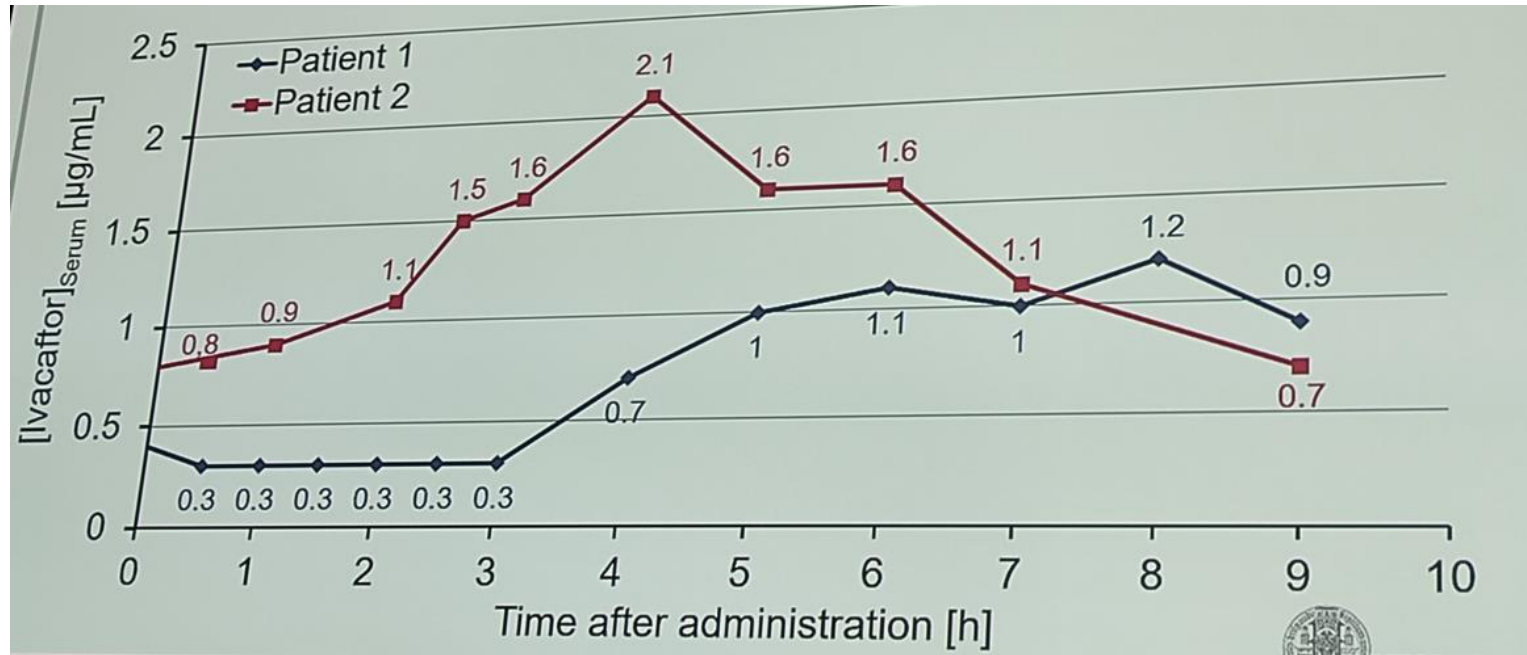
Elimination



Ivacaftor	Lumacaftor	Tezacaftor	Elexacaftor
Orale	Orale	Orale	Orale
T_{max} 3-6h	T_{max} 2-9h	T_{max} 2-4h	T_{max} 4-12h
PPB : 99%	PPB : 99%	PPB : 99%	PPB : 99%
Fécale : 87,8%	Fécale : 51%	Fécale : 72% Rénale : 14%	Fécale : 87,3% Rénale : 0,2%
$T_{1/2}$ 12h	$T_{1/2}$ 26h	$T_{1/2}$ 57h	$T_{1/2}$ 25h

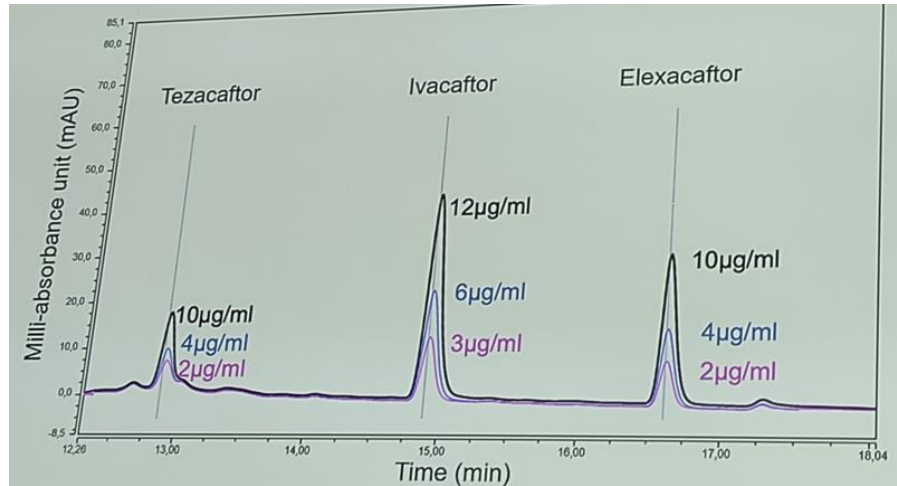
PPB : Plasma protein binding

Pharmacocinétique

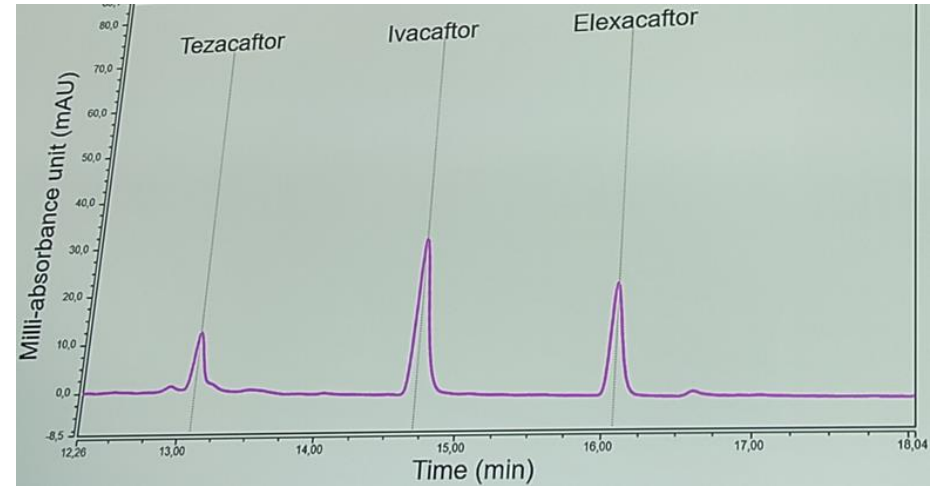


Pharmacocinétique du traitement Ivacaftor chez 2 patients

Pharmacocinétique

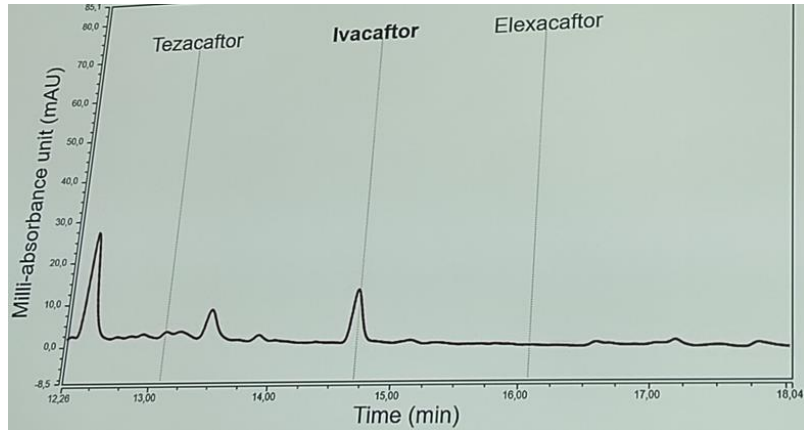


Concentrations des modulateurs de CFTR, HPLC/UV-Vis
Standard en H₂O

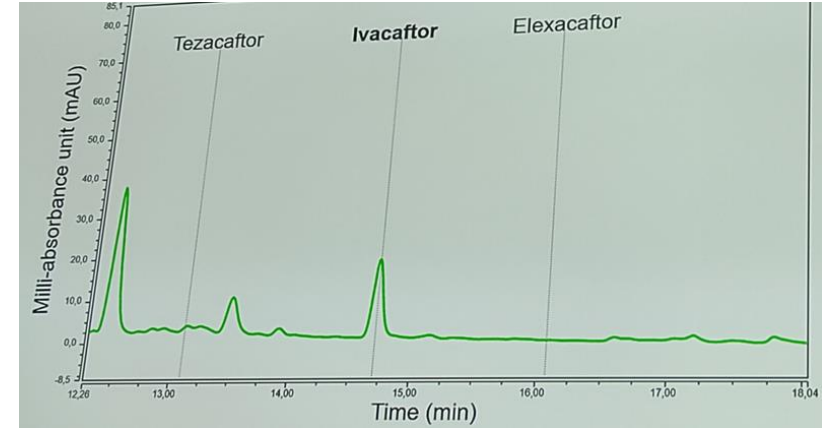


Concentrations des modulateurs de CFTR, HPLC/UV-Vis
Standard = 5 µg/ml

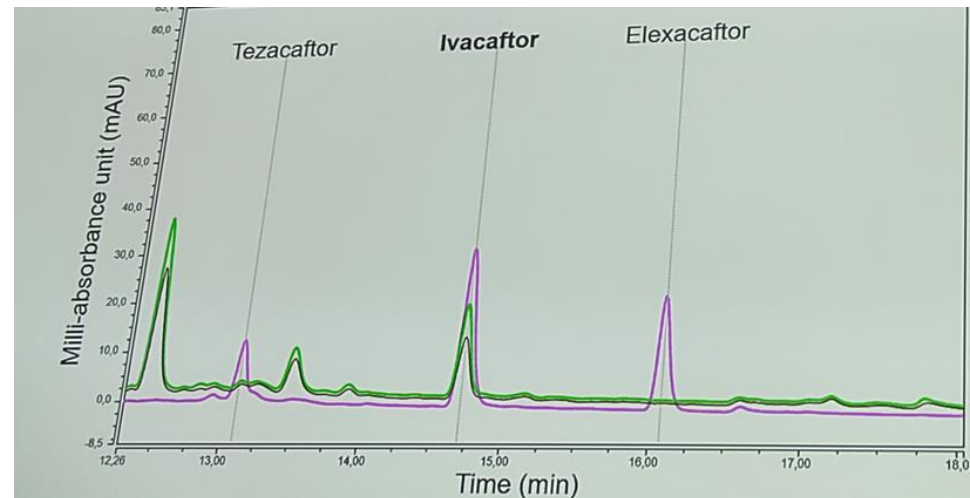
Pharmacocinétique : exemple d'un patient sous Kalydeco® 150 mg



Concentrations des modulateurs de CFTR, HPLC/UV-Vis, T0

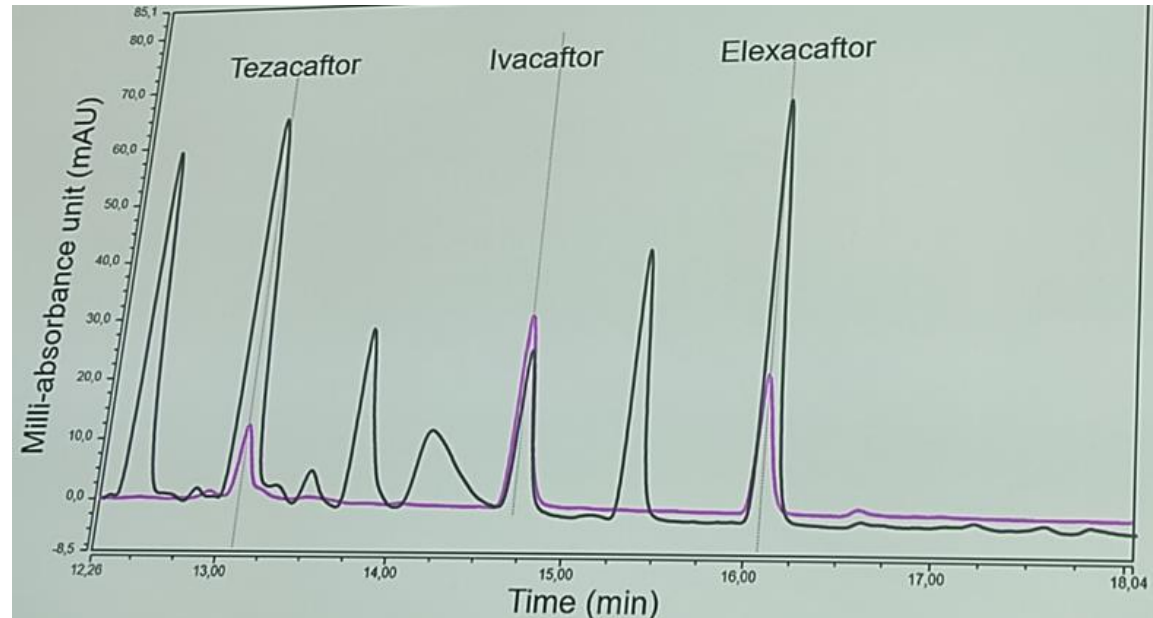


Concentrations des modulateurs de CFTR, HPLC/UV-Vis, T4



Concentrations des modulateurs de CFTR, HPLC/UV-Vis T0, T4 et comparativement au « Standard »

Pharmacocinétique : exemple d'un patient sous Kaftrio® 2-0-0 + Kalydeco® 150 mg 0-0-1

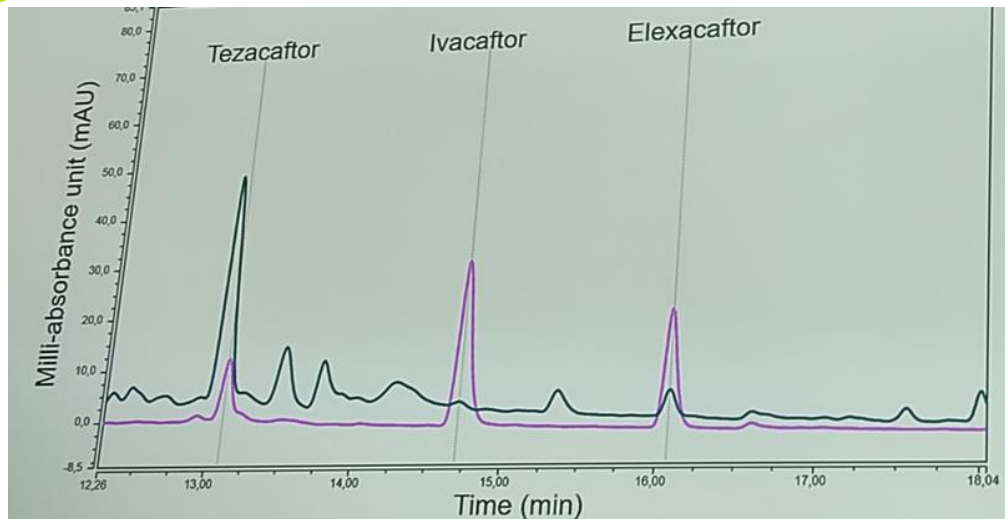


Concentrations des modulateurs de CFTR, HPLC/UV-Vis
À T4 après Kaftrio® et comparativement au « Standard »

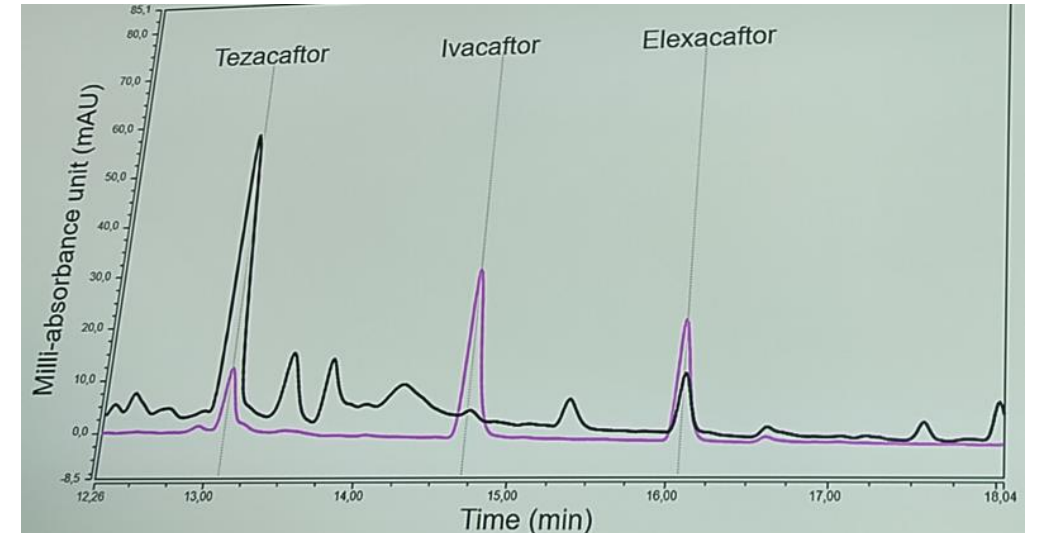
Fonction des organes : étude de cas

Femme

- Insuffisante rénale terminale
- Hémodialysée
- Transplantée hépatique (immunosuppression par Tacrolimus)
- Neuropathie périphérique avec lésions nécrotiques
- Kaftrio® 2-0-0 + Kalydeco® 150 mg 0-0-1

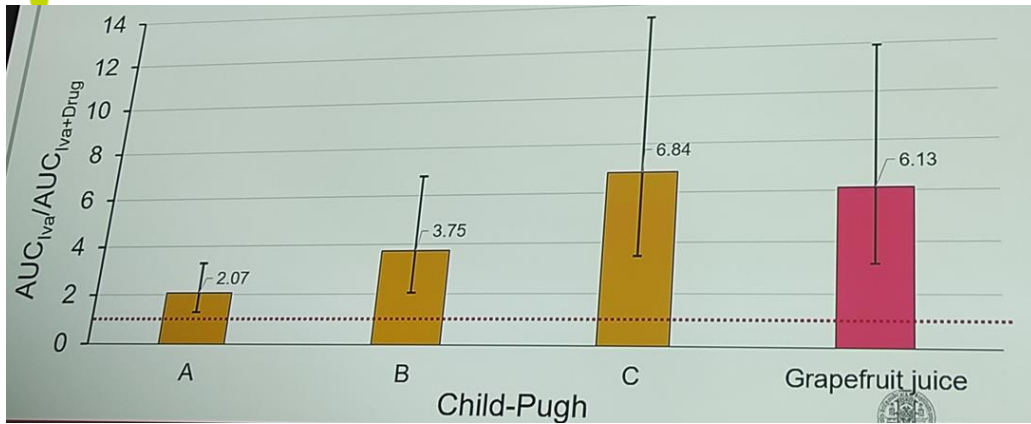


Concentrations des modulateurs de CFTR, HPLC/UV-Vis
À T0 et comparativement au « Standard »

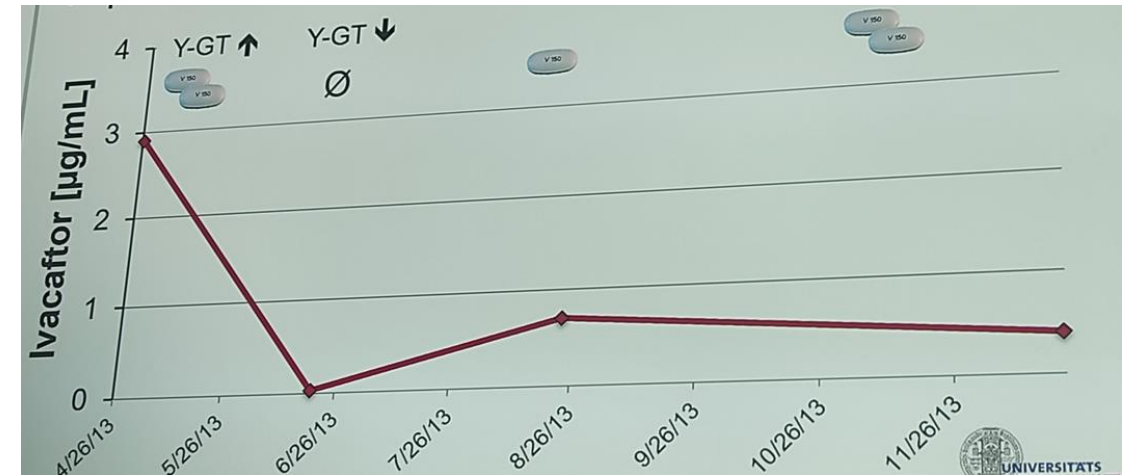


Concentrations des modulateurs de CFTR, HPLC/UV-Vis
À T4 et comparativement au « Standard »

Fonction hépatique



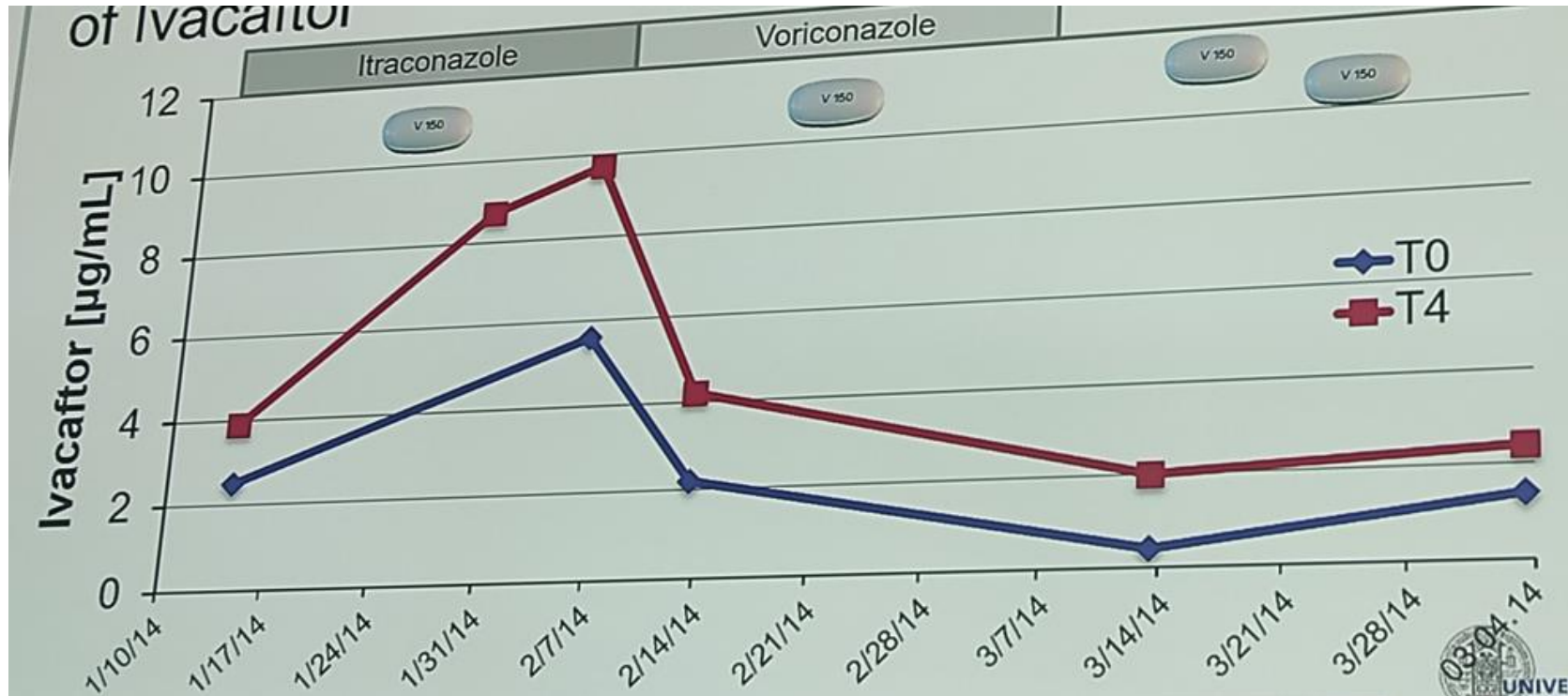
Impact de la fonction hépatique et du pamplemousse sur l'AUC_{Ivacaftor}
 Les données sont issues de : <https://www.ddi-predictor.org/predictor/ddi-cirrhosis>



Impact de la fonction hépatique sur l'Ivacaftor à T4

Interactions médicamenteuses

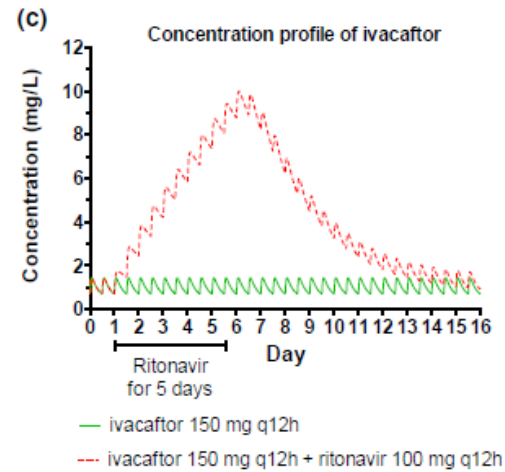
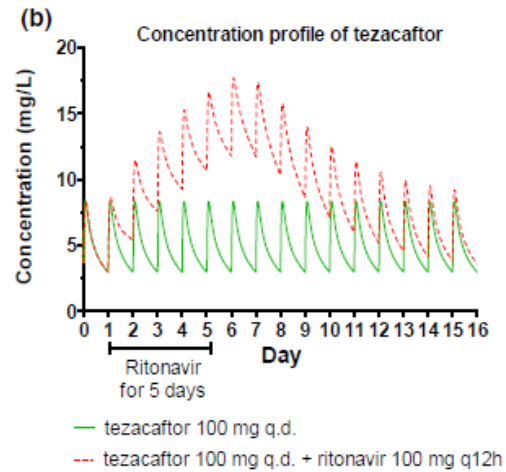
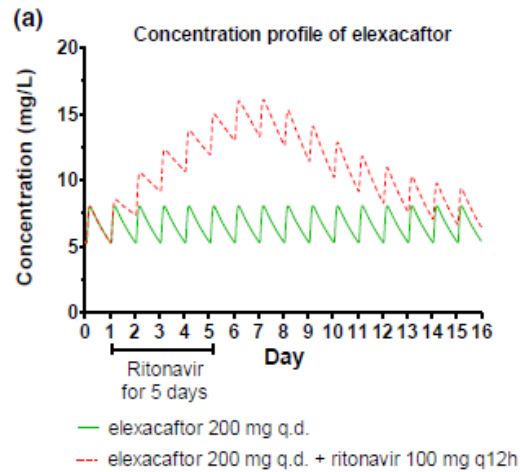
Impact des antifongiques azolés sur la concentration sérique de l'ivacaftor



The value of monitoring CFTR modulator drug levels

Interactions médicamenteuses Au cours de la pandémie de Covid 19

Interaction entre Kaftrio et Ritonavir Hong, E., et al., Clin Pharmacol Ther, 2022. 111(6): p. 1324-1333



Profil de concentration plasmatique de :

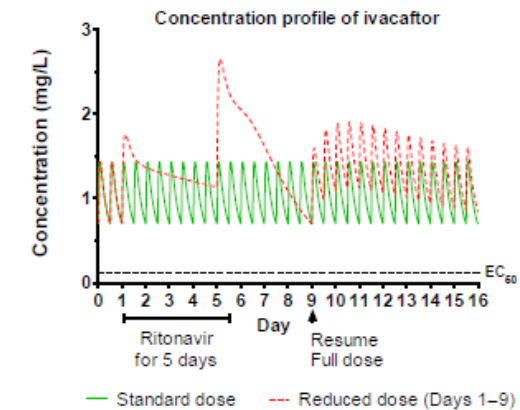
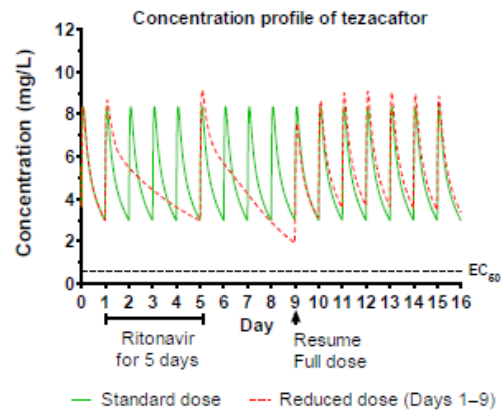
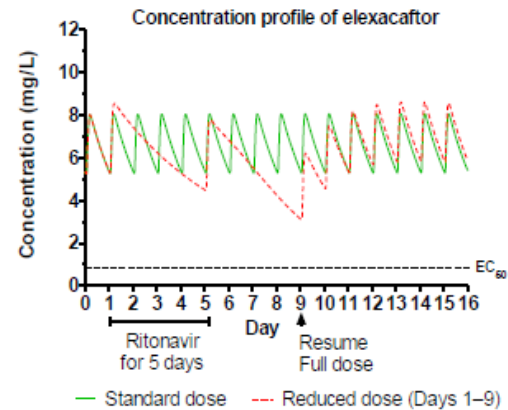
(A) Elexacaftor

(B) Tezacaftor

(C) Ivacaftor

Vert : sans ritonavir

Rouge : avec ritonavir administré du jour 1 au jour 5



Profil de concentration plasmatique du traitement elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor.

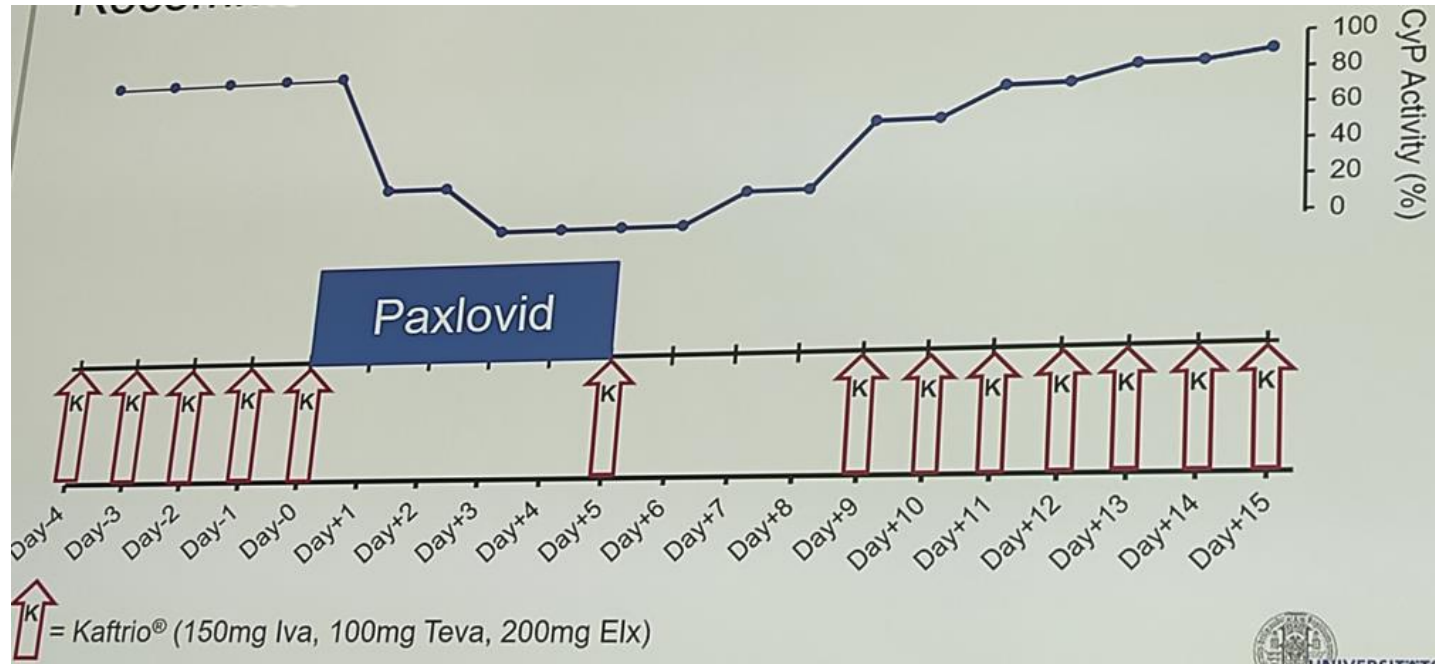
Vert : dose standard sans ritonavir

Rouge : dose réduite avec ritonavir 150 mg q12h administré du jour 1 au jour 5

The value of monitoring CFTR modulator drug levels

Interactions médicamenteuses Au cours de la pandémie de Covid 19

Schéma posologique recommandé

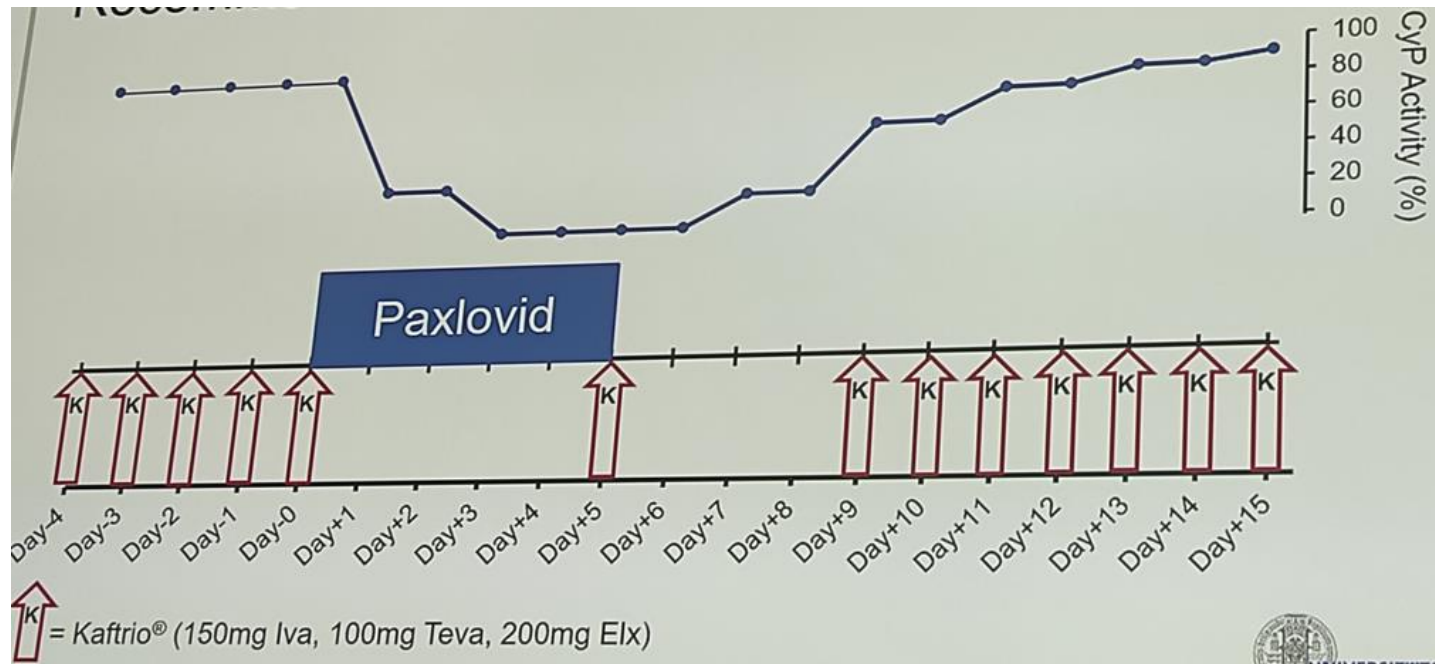


Hong, E., et al., Clin Pharmacol Ther, 2022. 111(6): p. 1324-1333

The value of monitoring CFTR modulator drug levels

Compliance et modulateurs de CFTR

Schéma posologique recommandé

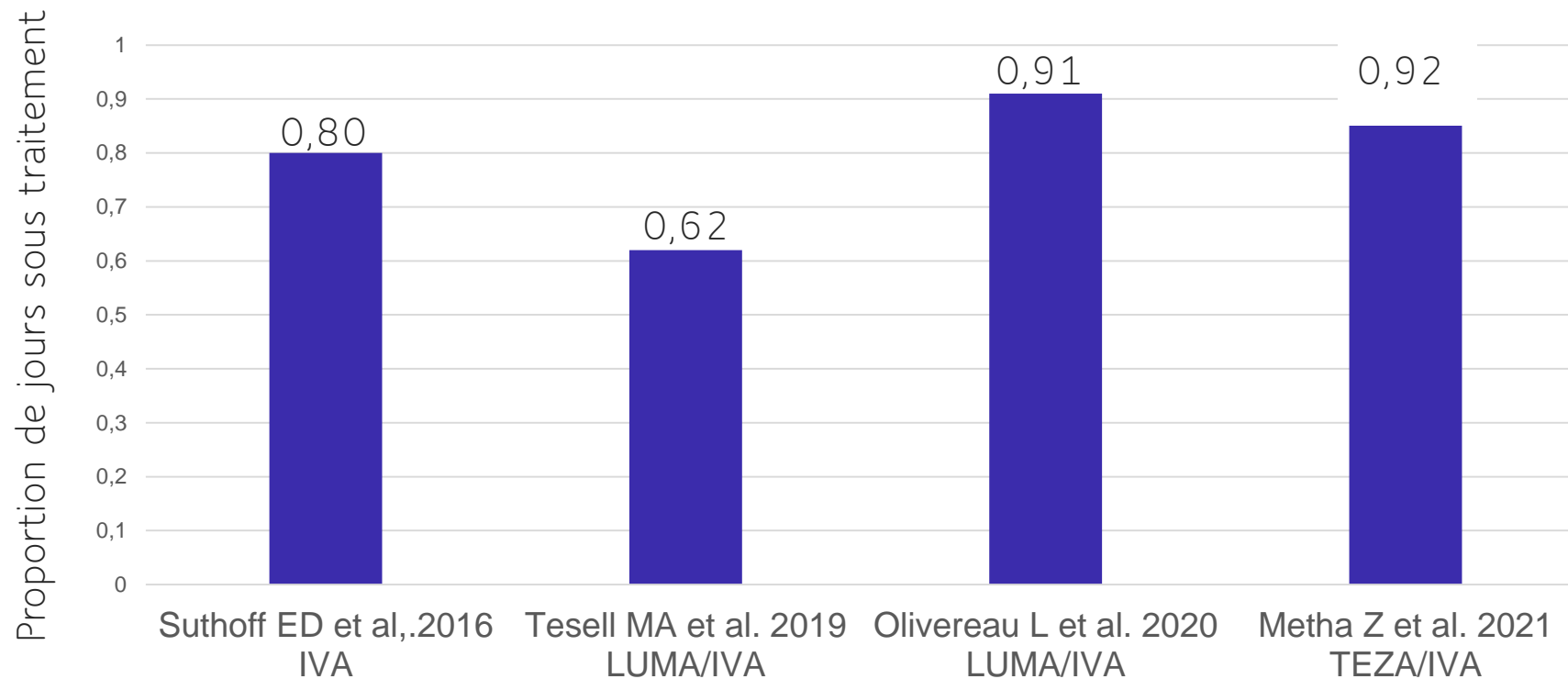


Hong, E., et al., Clin Pharmacol Ther, 2022. 111(6): p. 1324-1333

The value of monitoring CFTR modulator drug levels

Compliance et modulateurs de CFTR

Données de littérature



The value of monitoring CFTR modulator drug levels

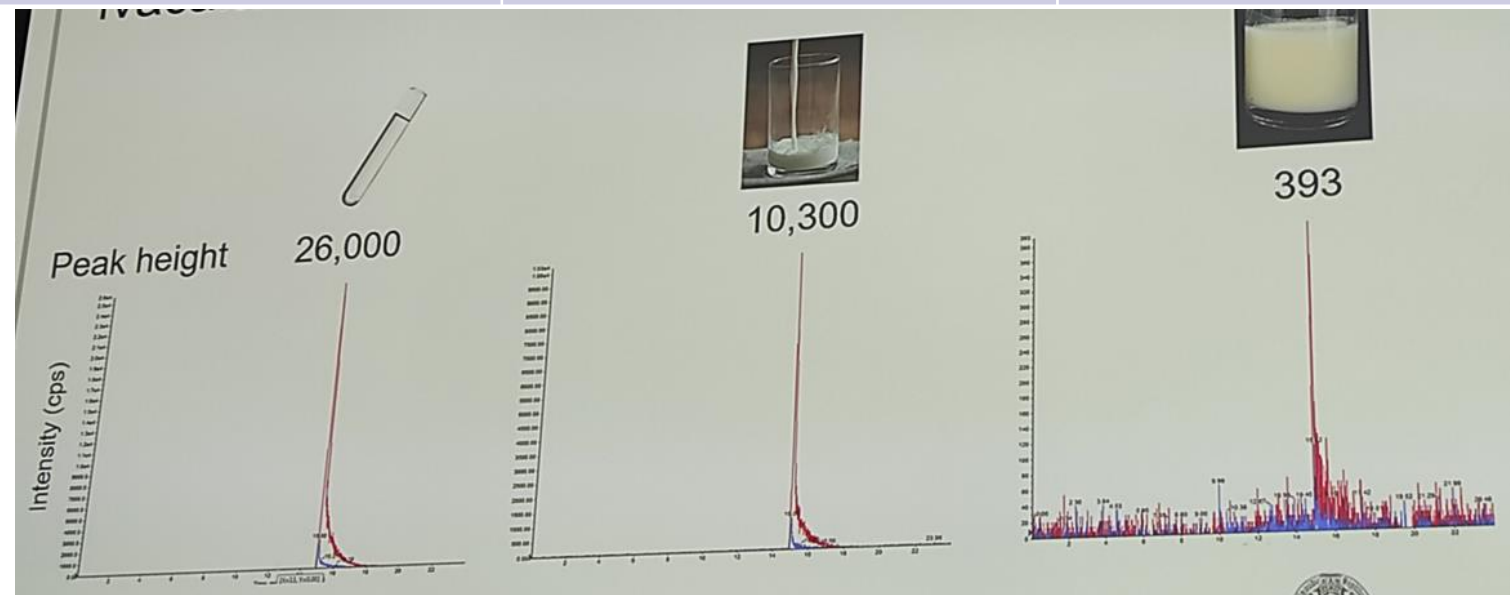
Concentration dans les échantillons non sanguins

Kaftrio®, Relevé des caractéristiques des produits :

Allaitement : On ne sait pas si l'ivacaftor, le tezacaftor ou l'elexacaftor passent dans le lait maternel. Votre médecin tiendra compte des avantages de l'allaitement pour votre bébé et des avantages du traitement pour vous, afin de vous aider à décider d'arrêter l'allaitement ou d'arrêter le traitement.

Etude de la concentration en Ivacaftor dans l'eau, le lait de vache et le lait maternel

	Eau	Lait de vache	Lait maternel
Concentration	15µg/mL	15µg/mL	Kaftrio® /Kalydeco®
Incubation	20h, 37°C	20h, 37°C	3h après traitement
Dilution	1:1 Ethanol	1:1 Ethanol	1:1 Ethanol



Résumé

Intérêts de mesurer les concentrations des traitements modulateurs de CFTR :

- Modélisation de la pharmacocinétique /pharmacodynamie individuelle et hétérogène chez les patients (non standard)
- Réduction de la toxicité
- Optimisation du dosage des modulateurs en cas de comorbidité (atteinte rénale, hépatique,...)
- Evaluer la compliance aux traitements
- Evaluer le risque en cas de grossesse et d'allaitement

45th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE
8 – 11 JUNE 2022 | ROTTERDAM, THE NETHERLANDS

Lessons from modulator studies in people with rare residual function mutations

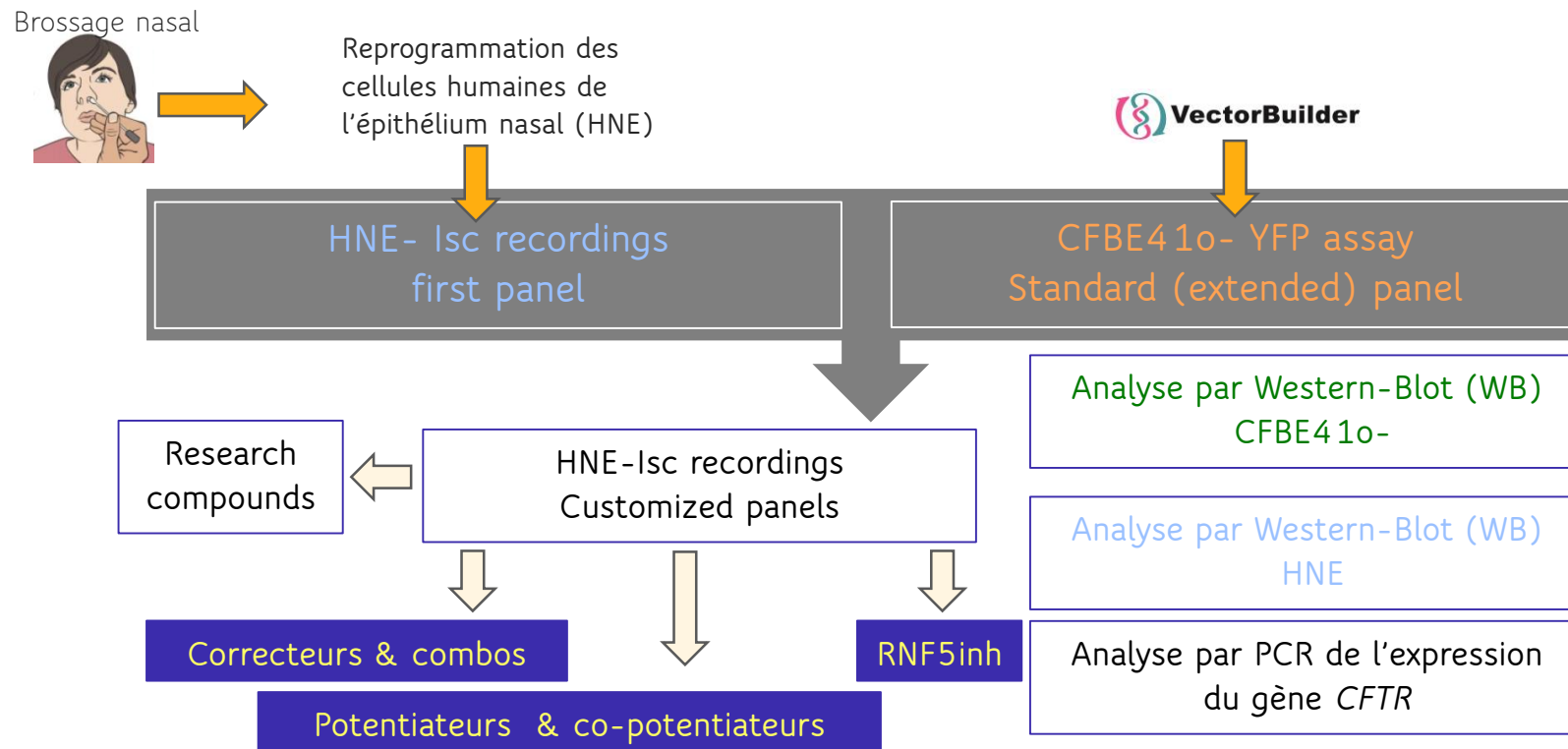
Nicoletta Pedemonte (Italy, Genoa)

Projet italien de « Theratyping »

Contexte :

En Italie, 30% des patients CF sont porteurs de "mutations orphelines" ne figurant pas parmi celles pour lesquelles les modulateurs de CFTR ont été approuvés. Certaines de ces mutations ne sont pas caractérisées, tandis que pour d'autres, il existe déjà des preuves de leur réponse aux traitements.

Workflow du projet



Exemple de patients : analyse HNE

Patients 'GE002' et 'GE003' de génotype P5L/2184insA

- Amélioration du défaut de maturation sous VX-770
- Amélioration du défaut de repliement de la protéine sous VX-661/ VX-445
- Augmentation de 50% de l'activité de CFTR

Patient 'GE004' de génotype G85E/2372del8 et 'GE072' de génotype G85E/621+1G>T

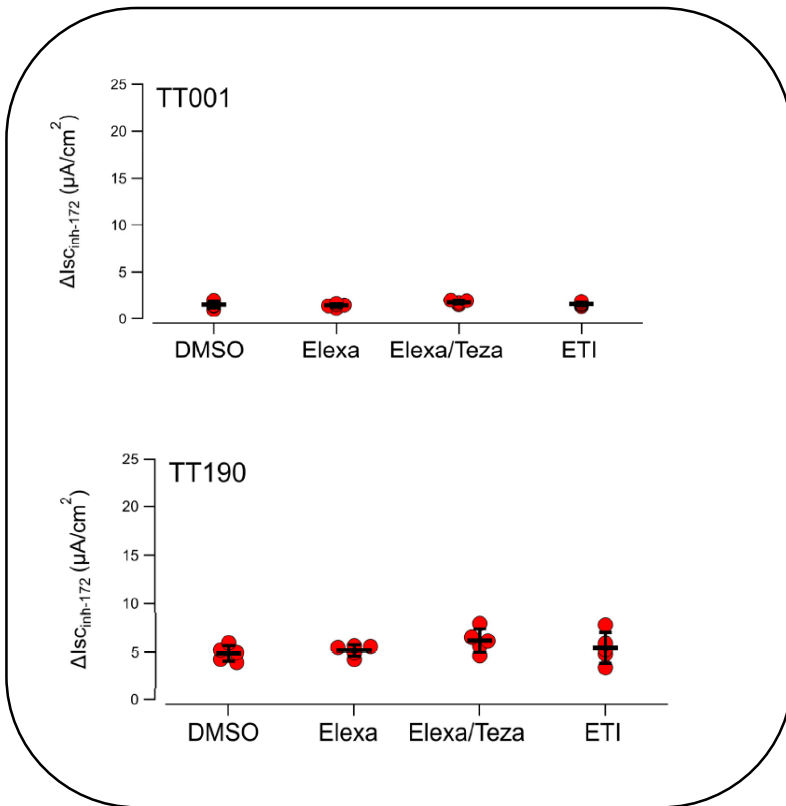
- Pas d'amélioration du défaut de maturation sous VX-770
- Amélioration du défaut de repliement de la protéine sous VX-661/ VX-445
- Augmentation de 10 à 15% de l'activité de CFTR

Patient 'GE008' de génotype T338I/N1303K et 'GE007' de génotype V317A/G542X

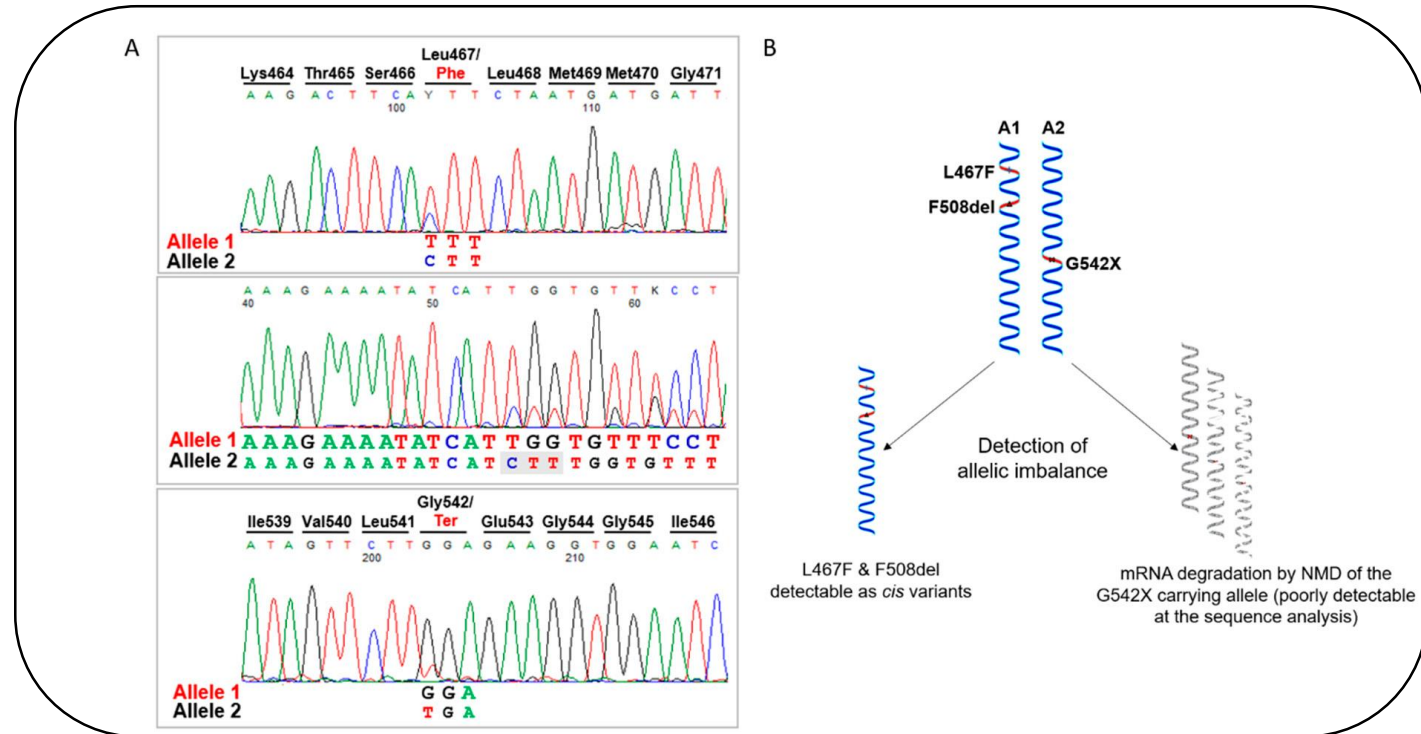
- Amélioration du défaut de maturation sous VX-770
- Pas d'amélioration du défaut de repliement de la protéine
- Augmentation de 50% de l'activité de CFTR

Elucider le mécanisme d'absence de réponse aux modulateurs de CFTR

2 patients CF (génotype F508del/fonction minimale) non répondeur au traitement ETI (Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor)



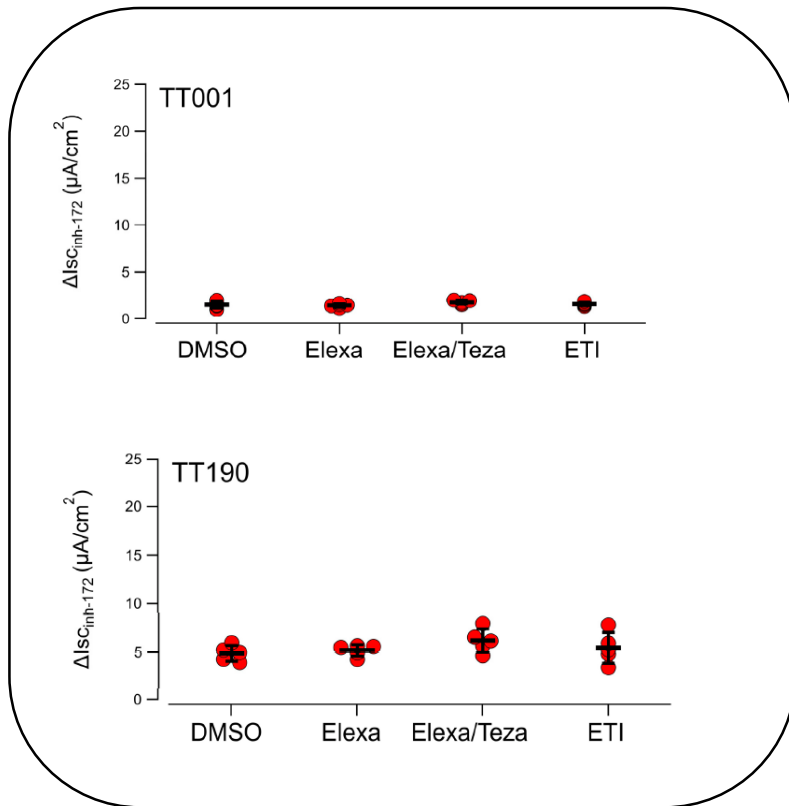
L'analyse moléculaire a identifié une 3ème substitution, la L467F *en cis* avec la mutation F508del, qui a aboli la réponse au traitement ETI



Sondo, E., et al., Int J Mol Sci, 2022. 23(6).

Elucider le mécanisme d'absence de réponse aux modulateurs de CFTR

2 patients CF (génotype F508del/fonction minimale) non répondeur au traitement ETI (Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor)



La 3ème substitution L467F *en cis* avec la mutation F508del est retrouvée chez environ 90 patients traités par ETI dans le centre CF de Gaslini.

Dans la base de données d'exome du centre de Gaslini :
1756 individus, 27 hétérozygotes pour la mutation F508del, dont 1 individu ($1/27 = 3,5\%$) porteur de l'allèle L467F-F508del

Sondo, E., et al.,. Int J Mol Sci, 2022. 23(6).



Variant G1244E

Etude de cas

'ME093' est une patiente de 35 ans porteuse du génotype 1717-1G>A/ G1244E, traitée depuis aout 2015 par Ivacaftor avec des effets minimes (pas d'amélioration du test de la sueur)

Résultats :

Les flux ioniques du canal CFTR avec le traitement elixa/teza étaient trois fois plus importants que dans les épithéliums traités par un contrôle.



Variant G1244E

Etude de cas

'ME093' est une patiente de 35 ans porteuse du génotype 1717-1G>A/ G1244E, traitée depuis aout 2015 par Ivacaftor avec des effets minimes (pas d'amélioration du test de la sueur)

Contexte :

Des études antérieures ont montré que le G1244E-CFTR présente un défaut d'ouverture du canal qui n'est pas corrigé par un seul potentiateur, mais nécessite l'utilisation d'un co-potentiateur.

Résultats :

- Les flux ioniques du canal CFTR induit par l'AMPc/ivacaftor/apigénine a augmenté après le traitement par l'association elixa/teza.
- Cependant, la fraction des flux ioniques induit par l'apigénine n'a pas été réduite par l'association elixa/teza.



Variant G1244E

Etude de cas

Résultats :

- En accord avec les résultats précédents, la protéine CFTR mature et entièrement glycosylée est la forme prédominante exprimée dans les épithéliums nasaux (dérivés de patients)
- Le traitement par correcteur augmente significativement l'expression de la protéine CFTR mature, sans changement dans l'expression de la forme immature



Variant G1244E

Variant G1244E de CFTR dans les systèmes d'expression hétérologues

Résultats 1 :

- L'effet induit par le fsk/ivacaftor était augmenté dans les cellules traitées avec des correcteurs
- L'activité CFTR totale induite par le fsk/ivacaftor/apigénine n'a pas été affectée par le traitement correcteur
- L'effet net induit par l'apigénine a diminué dans les cellules traitées par des correcteurs

Résultats 2 :

- Dans les cellules CFBE41o-, les correcteurs augmentent significativement la protéine CFTR mature
- Dans les cellules FRT, l'expression de la protéine CFTR mature et entièrement glycosylée n'était pas modifiée par les traitements correcteurs
- Dans les cellules CFBE41o-, la combinaison elexa/teza n'agit pas seulement comme un co-potentiateur mais aussi avec un second mécanisme



Variant G1244E

Taux de dégradation de CFTR muté G1244E dans les cellules CFBE41o-

Résultats

- L'expression protéique de CFTR mutée G1244E diminue significativement au cours du temps comparativement aux CFTR sauvages
- Cependant le traitement avec elixa/teza stabilise cette expression à des valeurs comparables à celle des CFTR sauvages



Variant G1244E

Expression au niveau de la membrane plasmique de CFTR muté G1244E dans les cellules CFBE41o-

Résultats

- L'expression à la membrane plasmique diminue au cours du temps (-30% à 3 heures, -38% à 6 heures)
- Le traitement par elexa/teza stabilise significativement l'expression à la membrane plasmique

Conclusions 1

Les résultats montrent un comportement particulier de la maturation et de la fonction de la protéine G1244E, avec une dépendance marquée de la sensibilité pharmacologique selon le contexte cellulaire :

Dans les lignées cellulaires :

- L'activité totale de G1244E-CFTR n'est pas augmentée par les correcteurs
- Le traitement par correcteur semble améliorer le mécanisme d'ouverture puisque l'efficacité de l'ivacaftor est augmentée alors que celle de l'apigénine est proportionnellement diminuée

Dans les cellules épithéliales nasales :

- L'effet de l'apigénine n'est pas réduit par les correcteurs, qui semblent améliorer l'activité totale
- L'efficacité de l'ivacaftor est assez modeste, ce qui prouve de manière intéressante que le mécanisme d'ouverture est également affecté par le contexte cellulaire

Conclusions 2

ME093 a débuté le traitement ETI en aout 2021 avec un bénéfice clinique (test de la sueur négatif)

Si les cellules hBE (human Bronchial Epithelial) sont considérées comme le « gold-standard » pour évaluer l'efficacité des thérapies ciblées, les hNE (human Nasal Epithelial) devraient être considérées comme leurs héritiers structurels pour progresser vers une approche personnalisée pour les patients CF

45th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE
8 – 11 JUNE 2022 | ROTTERDAM, THE NETHERLANDS



Biomarkers for the personalized assessment of a therapeutic response

Kors Van der Ent (Netherlands, Utrecht)

Les marqueurs de la réponse au traitement

Biomarqueurs

Définition : un biomarqueur est une caractéristique définie, qui est mesurée comme un indicateur des processus biologiques normaux, des processus pathogènes ou des réponses à une exposition ou à une intervention, y compris les interventions thérapeutiques.

Exemples : les caractéristiques moléculaires, histologiques, radiographiques ou physiologiques sont des types de biomarqueurs.



Un biomarqueur n'est pas une évaluation de la façon dont un individu se sent, fonctionne ou survit. Ils sont objectifs et quantifiables



Les marqueurs de la réponse au traitement

Critères d'évaluation clinique (*clinical endpoints*)

Définition :

- Variables qui représentent la santé d'un patient inclus dans une étude, ou son bien-être (selon son point de vue) ;
- Variables qui reflètent ou caractérisent la façon dont le sujet d'une étude ou d'un essai clinique « se sent, fonctionne ou survit » ;

Les critères d'évaluation cliniques sont les principaux critères (et pour certains les seuls pertinents) d'évaluation de toute recherche clinique et, en fin de compte, de toute recherche biomédicale.



Les marqueurs de la réponse au traitement

Marqueurs/ critère de substitution (*surrogate endpoints*)

Définition :

- Sous-ensemble de biomarqueurs bien caractérisés dont la pertinence clinique est bien évaluée ;
- Il doit exister des preuves scientifiques solides (par exemple, épidémiologiques, thérapeutiques et/ou physiopathologiques) qu'un biomarqueur prédit de manière cohérente et précise un critère clinique ;
- Un critère de substitution est un biomarqueur auquel on peut faire confiance pour servir de substitut, mais non de remplacement, à un critère clinique.



Les marqueurs de la réponse au traitement

Que faut-il utiliser ?

L'objectif de la pratique clinique :

- Améliorer la morbidité et la mortalité,
- et **non pas modifier** des caractéristiques quantifiables de la biochimie innée des patients (par exemple, sans effet clinique apparent)
- les patients recherchent un traitement pour leurs maladies, et non pour les mesures numériques qui présentent une corrélation fréquente (mais non parfaite) avec leurs maladies.

Critères :

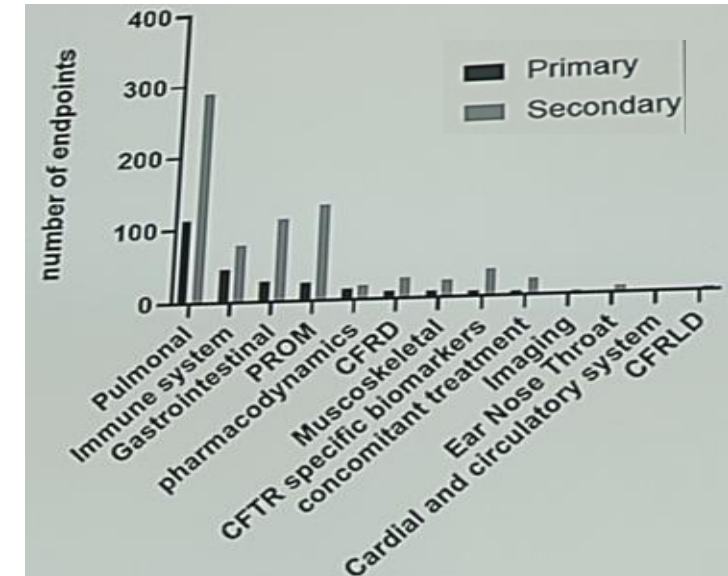
- reproductible > faible variabilité
- facile à mesurer
- pas trop cher

Qu'est-ce qui est utilisé dans les études cliniques sur la mucoviscidose ?

Revue de littérature

Résultats :

- 197 articles publiés sur la période 2017-2022
- 270 critères d'évaluation retrouvés
- Les critères relevant de la sphère pulmonaire sont les plus fréquents



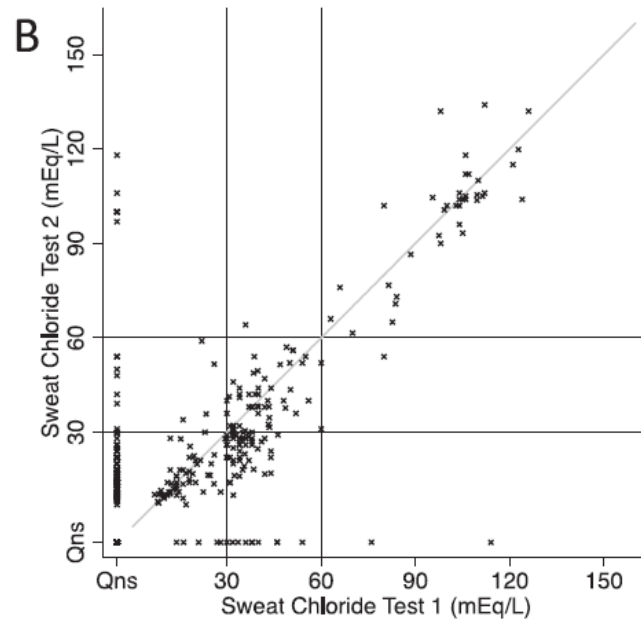
Critères d'efficacité retrouvés dans les études sur la mucoviscidose
PROM : Patient reported outcome measures

Qu'est-ce qui est utilisé dans les études de référence des modulateurs ?

Journal	Traitement	N	Critère	P-value
NEJM 2016	LUM/IVA	1122	VEMS +3,3% IMC +0,28 CFQ-R +3.1 Exacerbations pulmonaires (RR=0,70)	<0,001 <0,001 0,007 0,001
NEJM 2017	TEZ/IVA	510	VEMS +4% IMC -0,04 CFQ-R +5.1 Exacerbations pulmonaires (RR=0,65) Test de la sueur -10,1	<0,001 - - 0,005 -
Lancet 2019	ELEX/TEZ/IVA	113	VEMS +10% CFQ-R +17,4 Test de la sueur -45,1	<0,001 <0,001 <0,001

Variabilité intra individuelle ?

Corrélation des mesures répétées de tests de la sueur



Résultats :

- entre le test 1 et le test 2 la médiane de différence était de -2.0 mmol/L,
- avec des limites de répétabilité entre -18,2 mmol/L et +14,1 mmol/L

Corrélation entre des taux de chlorures sudoraux au cours de 2 tests de la sueur

Vermeulen, F., et al., Biological variability of the sweat chloride in diagnostic sweat tests: A retrospective analysis. J Cyst Fibros, 2017. 16(1): p. 30-35.



Variabilité intra individuelle ?

Autres exemples

VEMS

- Variabilité (sd) de 4,5 à 6%
- Pour un changement significatif, il faut une différence de 9-12% sur des mesures répétées

Questionnaire CFQ-R

- Pour un changement significatif, il faut une différence de 4 points sur des mesures répétées

Utilisation des biomarqueurs

Etude publiée

Muilwijk, D., et al., Prediction of Real-World Long-Term Outcomes of People with CF Homozygous for the F508del Mutation Treated with CFTR Modulators. J Pers Med, 2021. 11(12).

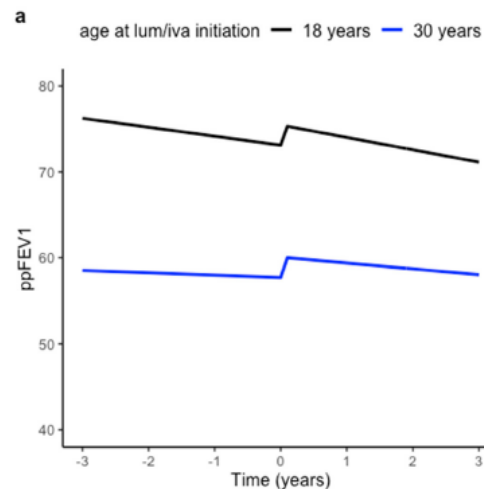
Population : 97 CF dont 55% d'hommes, moyenne d'âge 23,5 ans, traités par modulateur

Résultats :

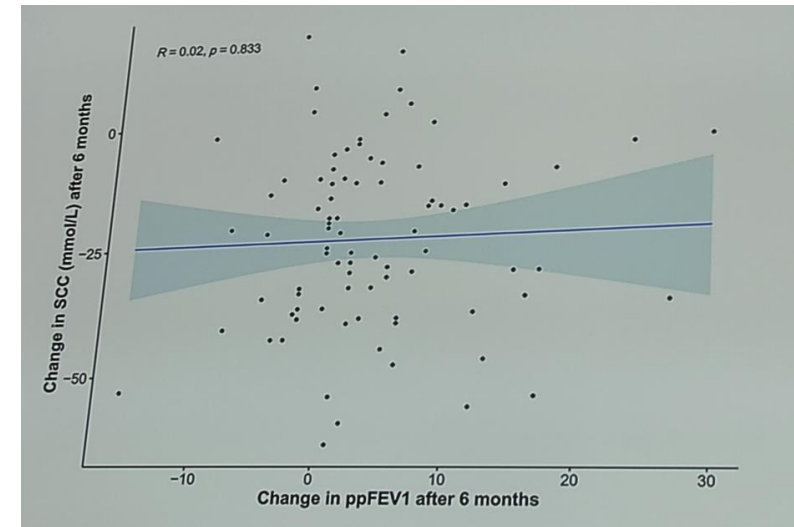
- Amélioration du VEMS (2,34 %, $p=0,03$)
- Pas de changement dans le taux de déclin du VEMS (0,11%/an, $p= 0,913$)
- Effets influencés par le sexe ($M>F$), l'âge, la valeur *baseline* au test de la sueur)
- Forte variabilité de la réponse à 6 mois

Modèle linéaire mixte multivarié du déclin du VEMS (% prédit)

	Coefficient	95% CI	p-Value
Time	-2.14	-3.77--0.51	0.012 *
CFTR modulator	2.34	0.85-3.82	0.003 *
Male sex	6.38	-0.29-13.06	0.069
Age at baseline	-1.28	-1.66--0.91	<0.001 *
SwCl at baseline	0.32	0.06-0.58	0.017 *
Number of PEx	-1.22	-2.83-0.38	0.145
FIS response to LUM/IVA	0.19	-0.42-0.79	0.554
Time: age at baseline	0.06	0.02-0.11	0.004 *
Time: number of PEx	-0.31	-0.48--0.14	<0.001 *
Time: CFTR modulator	0.11	-1.94-2.19	0.913



Déclin prédit du VEMS (% prédit) avant et après l'introduction de modulateur CFTR à différents âges



Variabilité de la réponse à 6 mois

Les biomarqueurs

Certains biomarqueurs sont compliqués à mesurer :

- Mesure de la différence de potentiel nasal
- *Ussing chamber* (mesure de l'activité chlorure / courant électrique)
- Organoïdes intestinaux (FIS)

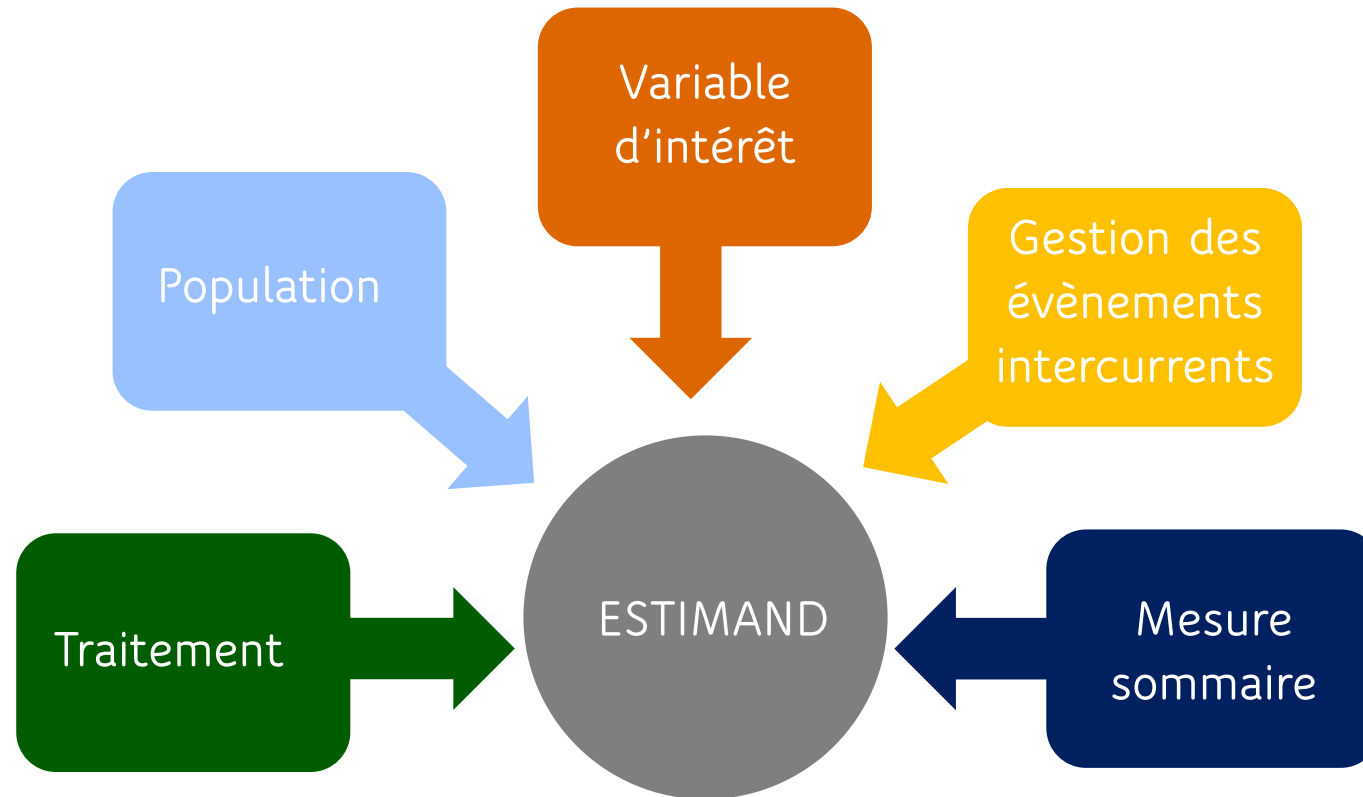
De nombreux paramètres influencent l'effet, mais nous ne les prenons presque jamais en compte :

- Poids
- Origine génétique, genre, âge
- Spécificité des organes, atteinte organique, comorbidité
- Co-médicaments
- Histoire du patient, antécédents, évènements intercurrents

Conclusion

- Un grand nombre de biomarqueurs et de critères d'évaluation sont disponibles et utilisés.
- De nombreux facteurs pertinents ne sont jamais pris en compte, alors qu'ils peuvent être très importants.
- Les critères d'évaluation actuels fonctionnent pour des groupes, pas pour des individus.

Nouvelle méthodologie à venir





La voie à suivre pour « l'individualisation » des patients

Utilisation de sources de données multiples :

- Biologie
- Fonctionnel
- PROMs : *Patient reported outcome measures*
- Histoire / Antécédents

Utilisation de données à plusieurs niveaux :

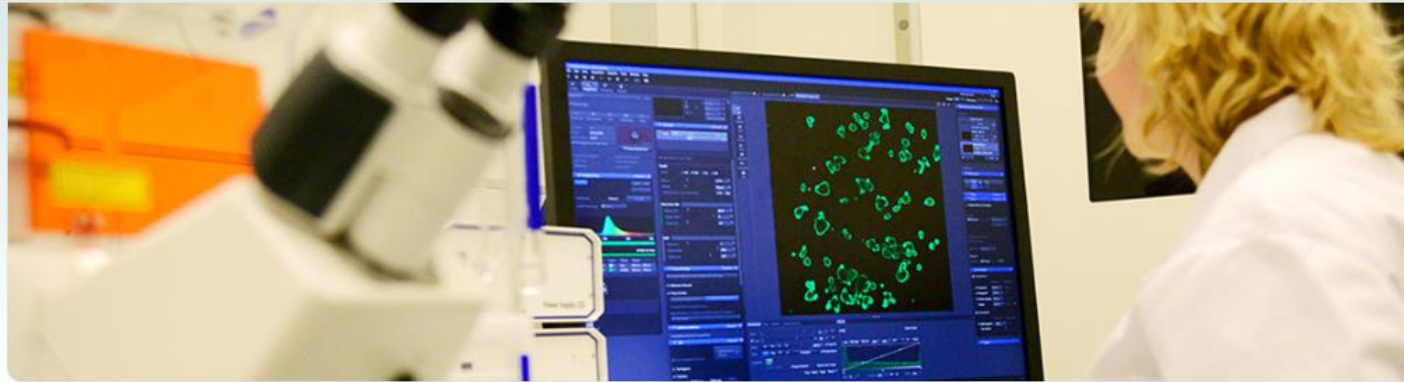
- Mesures répétées
- Suivi à long terme
- Essais cliniques répétés

Nécessité de modélisation personnelle

Pour en savoir plus : <https://www.hitcf.org/>



MAISON • POUR LES PERSONNES ATTEINTES DE FK • POUR LES MÉDECINS • POUR LES PARTENAIRES • NOUVELLES • LE CONSORTIUM
• ESSAIS CLINIQUES • CONTACT



Les préparatifs de l'essai CHOICES battent leur plein ! Rendez-vous à la newsletter de février pour connaître tous les détails.

VERS LES NEWSLETTERS

Qu'est-ce que HIT-CF Europe ?

HIT-CF Europe est un projet de recherche qui vise à fournir un meilleur traitement et une vie meilleure aux personnes atteintes de **mucoviscidose** (FK) et de mutations rares. Pour y parvenir, les candidats-médicaments de plusieurs sociétés seront d'abord testés en laboratoire sur des mini-intestins dérivés de patients (organoïdes). Deuxièmement, sur la base de la réaction dans les organoïdes, un plus petit groupe de patients sera affecté à des études (essais cliniques) avec l'un des candidats-médicaments.

Tous les centres participants font partie de l'ECFS-CTN.

A quoi servent les organoïdes ?

Les organoïdes sont des cultures cellulaires qui poussent dans une boîte de culture et ressemblent à l'organe dont ils sont dérivés. Les organoïdes intestinaux peuvent donc aussi être appelés mini-intestins. Pour fabriquer des organoïdes intestinaux pour le projet HIT-CF Europe, des échantillons de tissus rectaux (biopsies) seront obtenus. Cette procédure n'est pas douloureuse et prendra 5 à 10 minutes. Parce que les organoïdes sont fabriqués à partir de cellules souches, ils contiennent les mêmes mutations que la personne dont les biopsies sont dérivées. Les candidats-médicaments ciblent le défaut de base de la mucoviscidose, et les organoïdes seront utilisés pour tester sur quelles mutations les médicaments ont un effet positif.

45th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE
8 – 11 JUNE 2022 | ROTTERDAM, THE NETHERLANDS



Changements dans le dépistage de la mucoviscidose

Symposium 23. Résumé par M Mittaine



Optimisation de l'algorithme de dépistage aux Pays-Bas

Karin M de Winter. Utrecht. Pays Bas

2011 : début officiel du dépistage. Protocole de dépistage = TIR-PAP-ADN-Séquençage

2016 : adaptation protocole :

- *R117H 7T/9T : pas de séquençage, pas de convocation des homozygotes, chlore sudoral si mutation douteuse ou pathogène associée*
- *Diminution seuil de la PAP $1,6 > 1,2 \mu\text{gr} / \text{L}$*
- *Séquençage de sécurité si TIR $> 124 \mu\text{gr} / \text{L}$*



2020 : comparaison indicateurs avec changement de l'algorithme

Karin M de Winter. Utrecht

	2011-2016	Depuis Juillet 2016
Sensibilité (95% IF)	0,90 (0,82-0,94)	0,95 (0,89-0,98)
Spécificité	0,99996	0,99995
Valeur prédictive positive	0,77	0,77
Ratio muco/ porteur	3/1	5/1
Ratio muco/CFSPID	4/1	11/1

Conclusion : Bonne sensibilité. Performance des indicateurs meilleure qu'attendue. 5 faux négatifs.



Pannel de dépistage étendu dans les programmes de dépistage : toujours une option ?

Denise Kay. New-York. USA

- Etat de New York
- Protocole de dépistage TIR-DNA
- Comparaison pannel 23/ 39 / 39/ 139 mutations et séquençage par NGS
- Mutations fréquentes dans les minorités ethniques manquent dans les pannels (exemple de la population hispanique)

Conclusion : avec protocole TIR-DNA-Séquençage et adressage seulement si deux mutations identifiées

- ➔ Diminution des faux positifs adressés au centre muco
- ➔ Moins de faux négatifs, notamment dans les populations ethniques diversifiées
- ➔ Augmentation du dépistage des CF-SPID ...



Dépistage autour du monde : faisabilité et challenges

Marco Zampoli. Cape Town. Afrique du Sud

- 1/3 des nourrissons dans le monde sont dépistés pour au moins quelque chose.
- Pas de dépistage néonatal en Afrique du Sud
- Dépistage au Brésil a débuté en 2006 et introduit mucoviscidose 2013 TIR/TIR/ test de la sueur/ADN. Problème de l'accessibilité au chlore sudoral
- Dépistage en Turquie 2013 : seulement 28 % deltaF508
- Autres : argentine, chili, mexico, uruguay ... Une petite étude pilote en Inde
- Afrique subsaharienne : aucune donnée sur prévalence mucoviscidose

Dépistage autour du monde : en Afrique du Sud

Marco Zampoli. Cape Town.

Organisation :

- soins privé riche 30% versus public pauvre 70%.
- Origine génétique variée.
- infection HIV maternelle 30 %.
- Registre muco 2018 : 525 patients . Moyenne diagnostic 7 mois. Dénutrition précoce et mortalité en période néonatale élevée → probables décès avant le diagnostic

→ *Dépistage permettrait d'éviter des décès avant le diagnostic*

Challenges du dépistage en Afrique du Sud

Protocole qui correspondrait le mieux =
TIR/PAP/ADN

Challenges:

- Mère quitte la maternité au bout de quelques heures
- Accessibilité au dosage du chlore sudoral
- Zone éloignées
- Coût
- Influence de facteurs locaux sur résultat dosage de la PAP

45th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE
8 – 11 JUNE 2022 | ROTTERDAM, THE NETHERLANDS

Symposium spécial: prendre du temps pour l'exercice et l'activité physique

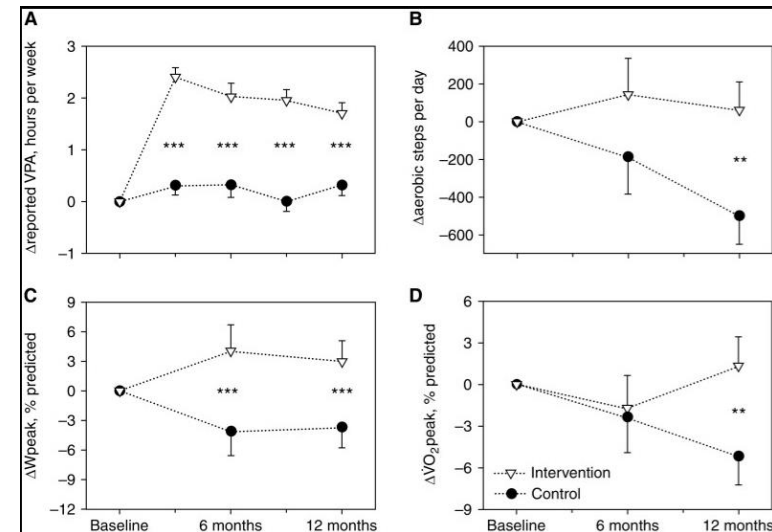
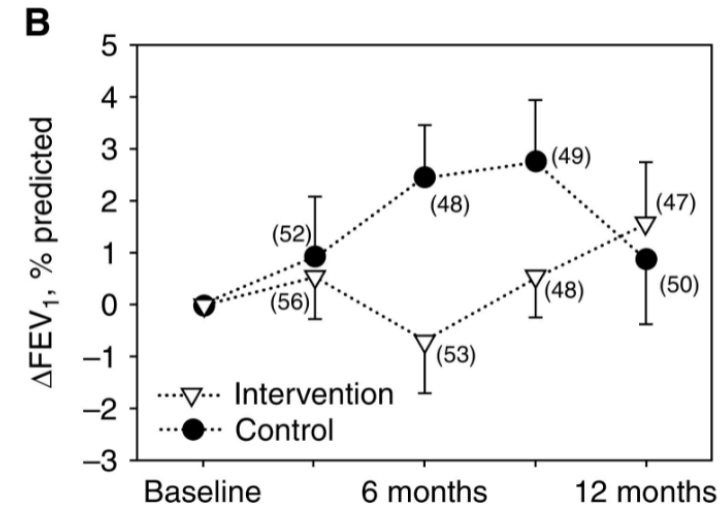
Dr Laurent MELY

Etude Activate CF et mise à jour de la revue Cochrane : nouvelles perspectives sur les bienfaits de l'exercice et de l'activité physique

Thomas Radtke, Suisse, Zurich

Etude Activate CF

Etude publiée dans Am J Respir Crit Care Med en 2022. multicentrique européenne à laquelle ont participé plusieurs centres français. L'objectif était d'évaluer les effets d'une intervention sur l'activité physique partiellement supervisée de 12 mois dans un essai contrôlé randomisé multicentrique. 117 patients relativement inactifs d'au moins 12 ans ont été randomisés. Dans le groupe intervention, ils ajoutaient 3 heures d'activité physique vigoureuse par semaine tandis que le groupe témoin a été invité à ne pas modifier son comportement. Le critère d'évaluation principal était la variation du VEMS à six mois. Paradoxalement après six mois le delta de VEMS était plus élevé dans le groupe témoin par rapport au groupe intervention; en revanche dans le groupe intervention on notait une augmentation de l'activité physique et une capacité à l'exercice plus élevée à six mois et à 12 mois. Aucun effet n'a été observée dans les autres critères de jugement secondaire



Etude Activate : quelles leçons en tirer?

Premier challenge majeur : recruter des participants pour des études sur l'activité physique et l'exercice en compétition avec les modulateurs

2e challenge majeurs choisir judicieusement ses partenaires de projet

Se méfier du groupe contrôle qui « se met à faire de l'exercice »

Augmenter progressivement l'activité physique en volume et en intensité au cours des programmes

Mise à jour de la revue Cochrane : nouvelles perspectives sur les bienfaits de l'exercice et de l'activité physique

Méta-analyse sur 24 essais randomisés contrôlés incluant 875 patients mucos.

12 essais supervisés 11 partiellement supervisés 1 non supervisé

Catégorisation des études en fonction de leur durée d'intervention : 15 six mois au moins, 9+ de six mois

Résultats « modestes »: augmentation de VO₂ pics assez faibles environ 1,6 ml/kg/min après six mois et augmentation du VEMS modérée avec parfois une légère aggravation. Peu ou pas d'effet sur la QDV mais qualité méthodologique des études limitée, VEMS peu sensible pas de MID pour amélioration de VO₂pic...

Quelles leçons en tirer ?

1. Améliorer la qualité des essais randomisés contrôlés ou
2. Trouver d'autres alternatives : études multicentriques observationnelles avec collecte de données harmonisées, se focaliser sur des objectifs centrés sur les patients, développer des études en coopération étroite avec les patients, explorer de nouvelles modalités de ré entraînement en ciblant des sous-groupes de patients

Repenser l'entraînement physique à l'ère moderne de la mucoviscidose : une étape vers l'optimisation de l'efficacité à court terme et de l'engagement à long terme

Mathieu GRUET, France , Toulon.

L'auteur rapporte les principaux résultats d'une revue très complète parue dans J Cystic Fibros en mars 2022. On retiendra entre autres :

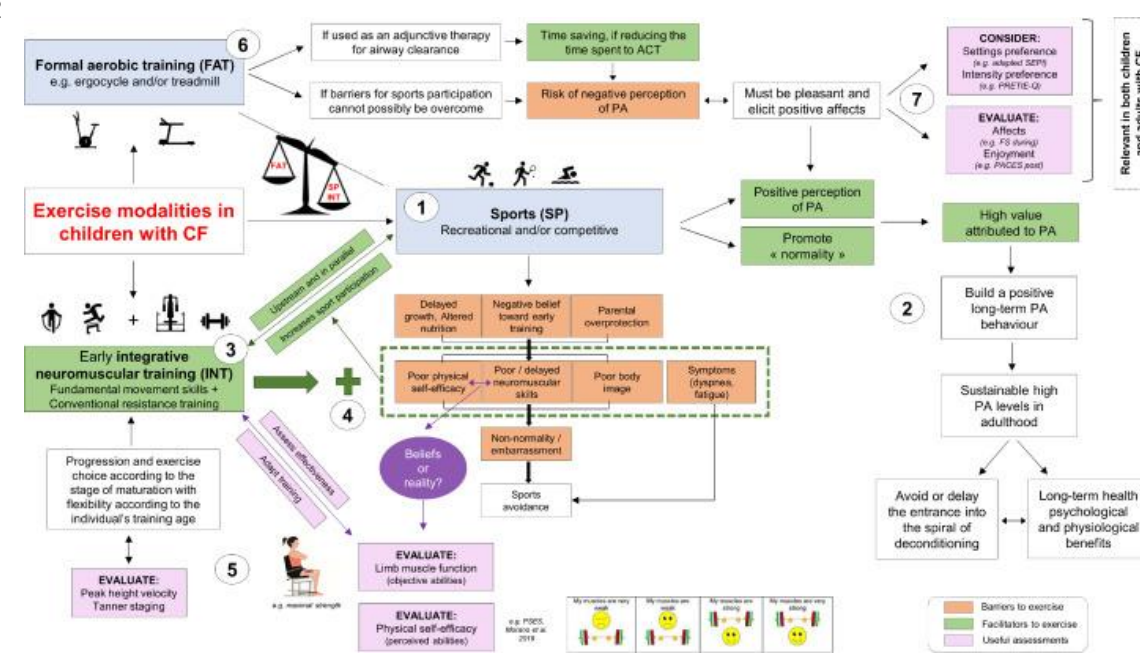
La notion de « compétences de base indispensables » chez l'enfant, pour lequel la qualité doit primer sur la quantité

Chez l'adulte une priorité : maintenir la masse musculaire

La nécessité d'une standardisation des mesures de la force et de l'endurance musculaire

Les modalités de ré entraînement « non conventionnelles » : neurostimulation, intervalle training à haute intensité, bandes élastiques, marche ou course en pente

L'individualisation des programmes de ré entraînement et la notion de plaisir



L'exercice comme technique de drainage : perspectives sur l'exercice en remplacement de la kiné

Nicola Rowbotam: UK, Nottingham

Dans le Top 10 des priorités des patients cette question apparaît en n° 7.

Questionnaires chez 288 patients atteints de mucoviscidose dont seulement 4 % ne font jamais de sport.

79 % des patients ressentent un bénéfice respiratoire à faire de l'exercice en particulier pour les exercices à Haute intensité

Top 3 des raisons pour faire du sport : santé pulmonaire 73 % bien-être général 66 % plaisir 60 %.

Top3 des raisons d'arrêter l'exercice : santé 61 % le temps 14 % la météo 6 %

Dans le top 3 des techniques de drainage bronchique (DB): l'exercice associé à une autre technique 54 %, la veste 36 %, les dispositifs oscillants 35 %.

Top 3 des techniques de DB recommandées par les professionnels de santé : l'exercice avec une autre technique 85 %, les systèmes oscillants 84 %, la PEP 78 %.

93 % des professionnels de santé prescrivent ou suggèrent l'exercice pour le drainage bronchique dont plus de 50 % en première intention et 73 % sont en faveur d'études pour remplacer en partie ou en totalité le DB par l'exercice

L'exercice en tant que technique de drainage bronchique : quelles études imaginer pour le démontrer?

Zoe Saynor, UK, Portsmouth

Répondre à cette question est une priorité pour la communauté médicale. En effet le drainage bronchique est considéré comme le 2e traitement le plus lourd pour les patients atteints de mucoviscidose .

Il a été démontré que l'exercice augmente la facilité d'expectoration et modifie la rhéologie du mucus. L'exercice pourrait même agir au niveau cellulaire.

Panel d'experts de la communauté muco Uk auxquels participaient des patients pour essayer de déterminer le type d'intensité la durée et la fréquence. Méthode Delphi.

Projet d'étude ExACT pour Exercise as an Airway Clearance Technique : essai pilote randomisé de 28 jours, drainage traditionnel vs exercice seul. 50 patients de plus de 10 ans et >40% de VEMS stables depuis 3 mois.

Une session ExACT de type aérobie doit durer plus de 20 minutes, être suffisamment intense pour entraîner 1 respiration profonde, toux et expectoration mais ne doit pas être réalisée en exacerbation.

Critère principal : LCI , critères secondaires : préférences du patient, niveau d'activité physique, qualité de vie, charge de soin, données économiques et acceptabilité.

Quelques données issues des posters sur l'effet du kaftrio sur la capacité à l'effort et l'exercice (1)

- Amélioration très rapide du VEMS de presque 10 % et du TM 6 + 45 m après 5 jours de traitement chez les patients les plus sévères :VEMS < 40 %
- Amélioration du VEMS du DEMM et du TM6 après 3 et 6 mois de traitement +62 et +73m.
- en particulier chez les patients F/FM vs F/F
- Amélioration du VEMS de 15 % à 6 mois et de 16 % à 9 mois et amélioration modeste de la VO₂pic et du travail maximal uniquement après six mois

Quelques données issues des posters sur l'effet du kaftrio sur la capacité à l'effort et l'exercice (2)

Chez des ados > 12 ans de VEMS > 80 % amélioration du VEMS mais pas de VO₂ pic à M6

Après 26 semaines le Kaftrio améliore la QDV et la capacité à l'exercice mesurée par le Alfred Step test protocole

Après 13 semaines de traitement on note chez 38 adultes une amélioration des paramètres spirométriques avec une diminution significative des résistances spécifiques et du volume résiduel en pléthysmographie; ceci est associé à une amélioration significative du test de marche et de la QDV; l'amélioration des résistances spécifiques est très corrélée à l'amélioration du VEMS et de la distance du TM6.



Workshops

45th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE
8 – 11 JUNE 2022 | ROTTERDAM, THE NETHERLANDS



Nouveaux traitements, essais cliniques

Expanding the knowledge and use CFTR modulators

09.06.2022

Dr Anne GUILLAUMOT



Suivi à 1 an des patients traités par trithérapie: étude RECOVER

Impact of one year of treatment with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on clinical outcomes in people with cystic fibrosis in a real-world setting - the RECOVER study

McNALLY P.

. Etude multicentrique post-AMM de suivi des patients sous trithérapie (elexacaftor/ tezacaftor/ ivacaftor) pendant la 1ère année de traitement

.Critères d'évaluation: VEMS, LCI, Chlore sudoral, poids, IMC, symptômes abdominaux (score CFAbd*) qualité de vie (CFQR-RD) à l'inclusion, 3, 6 mois et 12 mois de traitement

.Résultats:

114 patients inclus: 2 groupes selon statut génétique: F508del/F508del: (FF): n=76, F508del/fonction minimale) (MF): n=38

103 revus à 6 mois, 90 revus à 1 an

VEMS: amélioration significative dès 3 mois, 6 mois qui se maintient à 1 an, plus marquée dans le groupe MF (+10,5%) que dans le groupe FF (+6,4%)

Chlore sudoral: diminution significative dès 6 mois, qui se maintient à 12 mois, comparables dans les 2 groupes (-41 mmol/l),

LCI: diminution significative à 6 mois qui se maintient à 1 an, comparable dans les 2 groupes

Poids et IMC: augmentation significative à 3-6 mois puis légère diminution à 1 an, comparable dans les 2 groupes

Qualité de vie: amélioration significative à 6 mois stable à 1 an dans le groupe MF, non significative dans le groupe FF

Symptômes abdominaux: régression significative du score total spécifique CFAbd

*MAINZ J.G et al, poster P043; Front. Pharmacol. 13: 877118



ELX2: un modulateur candidat pour les mutations non-sens? Une étude préliminaire in vitro

HIT-CF organoid screen with ELX-02 for people with CFTR nonsense mutations as a predictive tool for clinical response.

BIERLAAGH M.

.Rationnel:

modulateurs approuvés indiqués chez les patients porteur d'au moins une mutation F508del.

15% des patients porteurs de mutation rare non éligibles → nécessité de développer d'autres modulateurs

Modèle expérimental:

.les organoïdes rectaux sont des «mini-organes» reconstitués in vitro à partir de biopsie rectale de patients porteurs de mutation rare. Ils permettent de tester la réponse aux traitements. En effet, la restauration de CFTR en présence d'un modulateur se traduit par une augmentation de volume mesurable de l'organoïde.

.Modèle développé dans le cadre du projet HIT-CF, dédié à la recherche thérapeutique pour les porteurs de mutations rares.

Publication préliminaire:

Evaluation de ELX-2 sur organoïdes porteurs d'une mutation non-sens G524 (CRAWFORD et al; Journal of Cystic Fibrosis 20 (2021) 436-442)

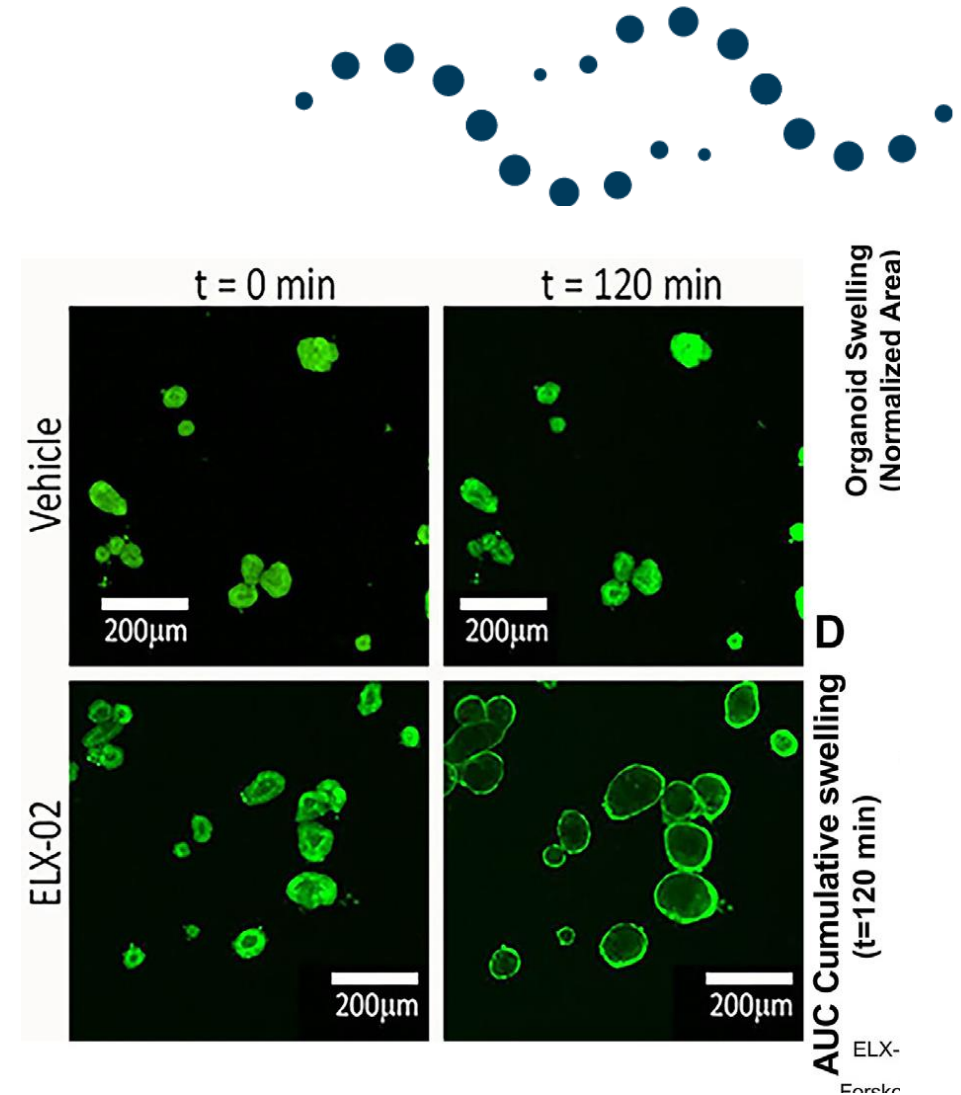
Objectif de l'étude: étudier la variation de volume d'organoïdes rectaux en présence du modulateur ELX-02 après stimulation par la forskoline, comparativement à des organoïdes témoins porteurs de G542X/G542X.

Résultats:

n=221 organoïdes issus de biopsie rectale de patients homo- ou hétérozygote pour une mutation non-sens

Augmentation significative de taille observée dans 50%, des organoïdes, supérieure à la réponse des organoïdes G542 dans 50% des cas

Conclusion: résultats probants justifiant la mise en place d'un essai clinique sur des patients



Augmentation de volume d'organoïdes G542/GG542 en présence d'ELX-2
CRAWFORD DK et al, Journal of Cystic Fibrosis 20 (2021) 436-442

De nouvelles associations de modulateurs étudiées in vitro pour les mutations G85E et N1303K

Novel CFTR modulator combinations maximise functional rescue of G85E and N1303K in rectal organoids.
ENSINCK M.



Rationnel: les mutations G85E et N1303K sont réfractaires à ivacaftor, tezacaftor et lumacaftor. D'autres modulateurs doivent être testés

Objectif: évaluer la fonction CFTR d'organoïdes rectaux G85E et N1303K en présence de différentes associations de correcteurs et de potentiateurs comparativement à des organoïdes contrôles

Méthode: organoïdes G85E et N1303K incubées 24H en présence de correcteurs (luma-, teza-, corr4a, elexacaftor puis de potentiateurs (ivacaftor, apigenin, elexacaftor) puis analysées en présence de forskaline

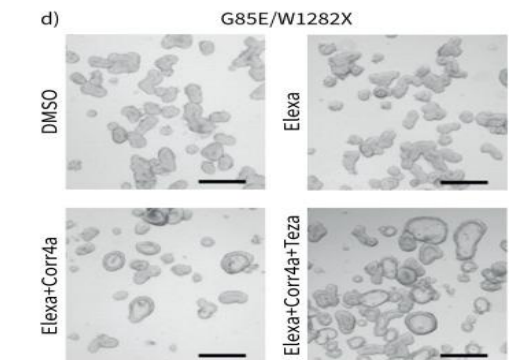
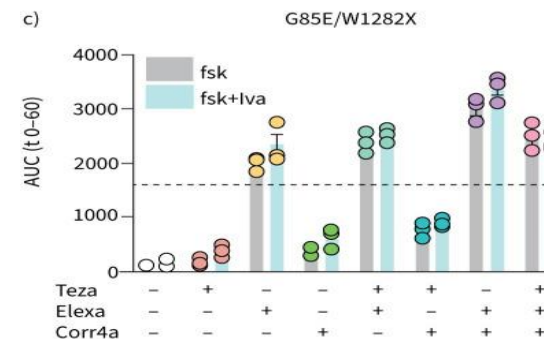
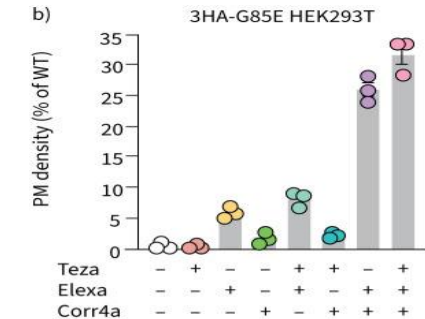
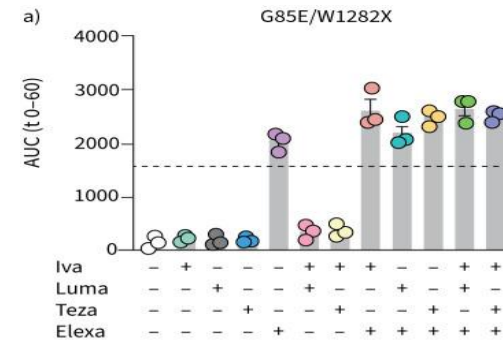
Résultats:

.Pour la mutation G85E: restauration maximale de la fonction CFTR obtenue avec l'association elexacaftor/corr4a.

.Pour la mutation N1303K, avec quadruple association elexa-/teza-/ivacaftor/apigenin : restauration de fonction CFTR similaire à l'effet d'ivacaftor sur F508del.

.La restauration de CFTR n'est possible qu'en présence d'association de modulateurs de mécanismes différents, agissant en synergie

Conclusion: de nouvelles associations de modulateurs améliorent la fonction CFTR des organoïdes G85E et N1303K in vitro



M. ENSINCK, ERJ Open Res 2022



Impact de la trithérapie sur les fonctions épithéliales respiratoire et digestive

Effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy on CFTR function in patients with cystic fibrosis and one or two F508del alleles

GRAEBER S.Y.

Rationnel: La trithérapie elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) améliore les symptômes, la fonction respiratoire, et augmente le chlore sudoral chez les patients porteurs d'au moins une mutation F508del. L'impact de ETI n'a pas été évaluée au niveau des fonctions épithéliales respiratoires et digestives.

Etude clinique observationnelle prospective multicentrique en vie réelle chez des patients porteurs d'au moins une mutation F508del âgés de +12 ans

Objectif principal: évaluer l'impact de ETI sur les fonctions épithéliales

Objectifs secondaires:

comparer l'impact de ETI à bithérapie teza-/ivacaftor préalablement reçue par la majorité des patients du groupe homozygote

étudier les corrélations entre biomarqueurs et VEMS

Critères de jugement: VEMS, chlore sudoral, DDP nasal, CCC (mesure du courant de court circuit transépithélial intestinal)

avant trithérapie, puis à 8 et 16 semaines.

Résultats: n =107: 52 F508del/F508del ; 55 F508del/fonction minimale

Dans le groupe hétérozygote, ETI améliore la fonction CFTR au niveau des épithéliums respiratoire et digestif de 40-45%

Dans le groupe homozygote, ETI améliore la fonction CFTR des épithéliums respiratoire et digestif de 45-50% vs 10-15% sous bithérapie

Bonne corrélation entre biomarqueurs et VEMS

Trithérapie et transport ionique épithélial

Trikafta-mediated bicarbonate transport correction in F508del primary cell cultures

LEPISSIER A.

Objectifs de l'étude:

évaluer la fonction CFTR en présence de modulateurs, par l'étude du transport ionique transépithélial de Cl^- et HCO_3^-
Impact de l'inflammation sur la correction de CFTR

Méthode :

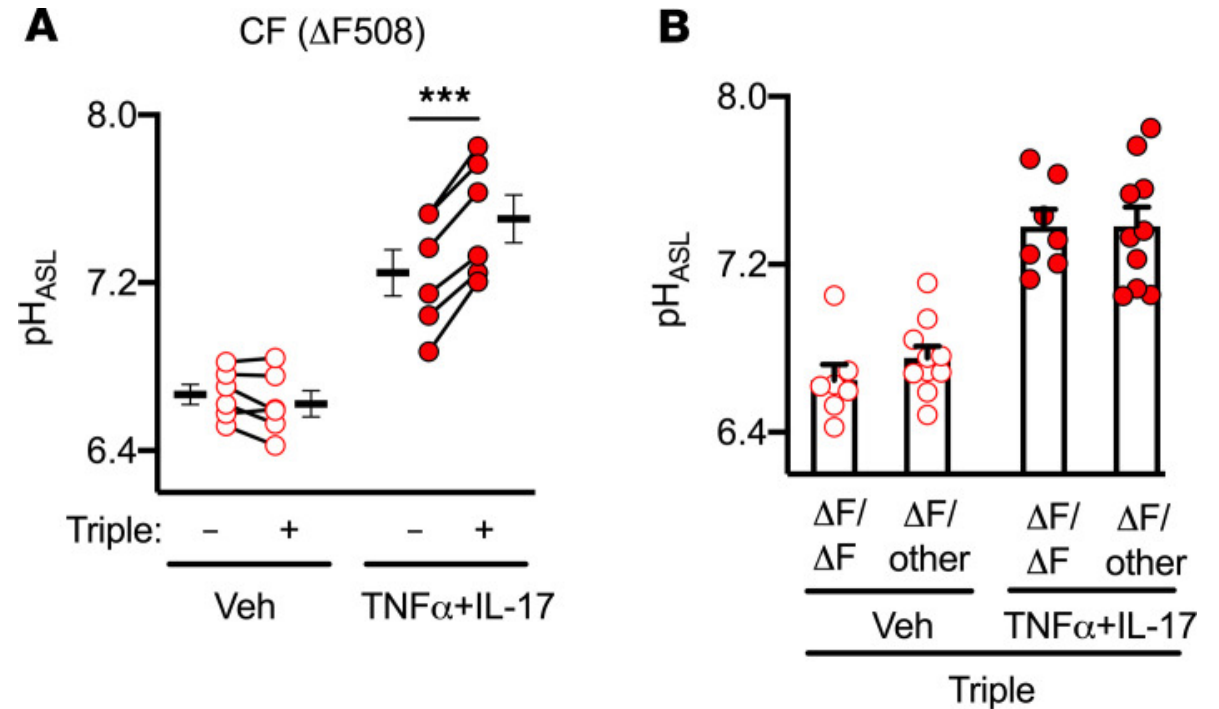
Modèle: cultures de cellules épithéliales nasales et bronchiques de patients F508del/F508del en présence ou non $\text{TNF}\alpha$, incubées par modulateurs (elixa-, teza-et ivacaftor)

Critères:

Mesure de courant de circuit court transépithélial (transport ionique épithélial)

Mesure du pH du liquide de surface épithélial

Resultats: en présence de modulateurs: augmentation du transport ionique de Cl^- et HCO_3^- alcalinisation du liquide de surface épithéliale (figures de l'étude non disponibles, figure ci-joint montrée dans la présentation)



REHMAN J Clin Invest 2021

Un test urinaire pour suivre la fonction CFTR?

The cystic fibrosis urine bicarbonate challenge test

BERG P.



Rationnel: la dysfonction CFTR entraîne une diminution de l'excrétion urinaire de bicarbonates (EUB)

Objectifs : Valider l'intérêt d'un test de charge en bicarbonates pour étudier l'association entre phénotype clinique et fonctionnel et EUB, et l'impact des modulateurs sur EUB

Critères: génotype, EUB après test de charge, VEMS, chlore sudoral, fonction pancréatique, incidence des infections à pyocyanique

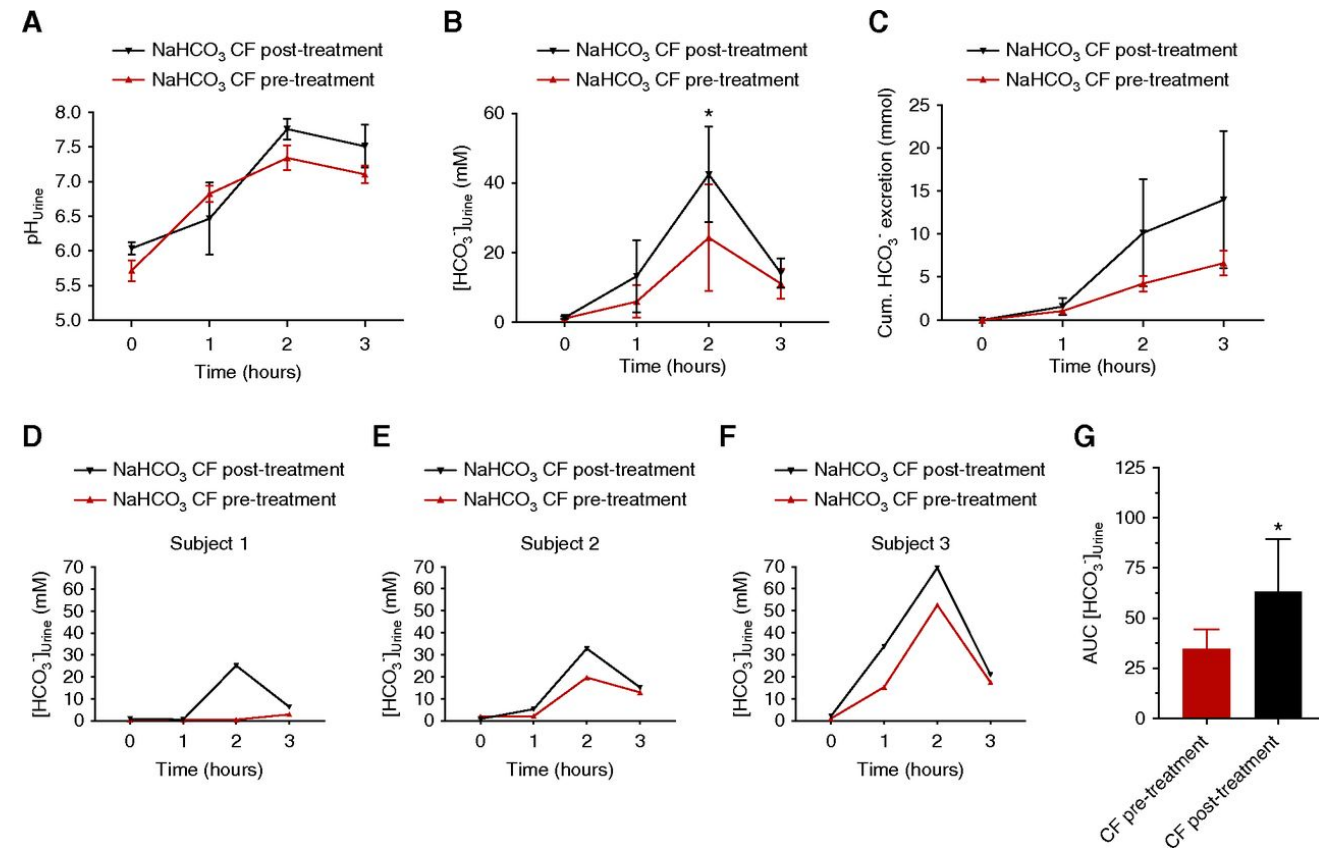
Méthode: test de charge en bicarbonates avant puis après 6 mois de traitement par modulateurs

Resultats: N=50 patients
corrélation entre VEMS et EUB

EUB élevée associée à moindre risque d'infection à pyocyanique
augmentation de EUB sous modulateurs

Conclusion:

la mesure de EUB après test de charge standardisé pourrait être un outil simple, non invasif et peu coûteux pour évaluer les conséquences biologiques de la dysfonction CFTR et l'impact des modulateurs



BERG P. J Am Soc Nephrol 2020

45th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE
8 – 11 JUNE 2022 | ROTTERDAM, THE NETHERLANDS



Compte rendu de la session WS07: Facteurs influençant la fonction respiratoire et la survie

45th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE
8 – 11 JUNE 2022 | ROTTERDAM, THE NETHERLANDS



Effets de la combinaison dornase alpha / solution salée hypertonique sur la fonction respiratoire des personnes atteintes de mucoviscidose

Emily Granger, Londres, Royaume Uni



Introduction

Au Royaume Uni

- Dornase alpha est le mucolytique le plus souvent prescrit
- En fonction du statut clinique des patients déjà sous Dornase alpha (DNase), parfois switch ou ajout de solution saline hypertonique (HS)
- L'effet des 2 traitements combinés n'est pas connu.

But de cette étude

Chez les enfants de plus de 6 ans atteints de mucoviscidose déjà traités par DNase, l'ajout de HS a-t-il un effet sur la fonction respiratoire ?



Patients et méthodes

Critères d'inclusion et d'exclusion

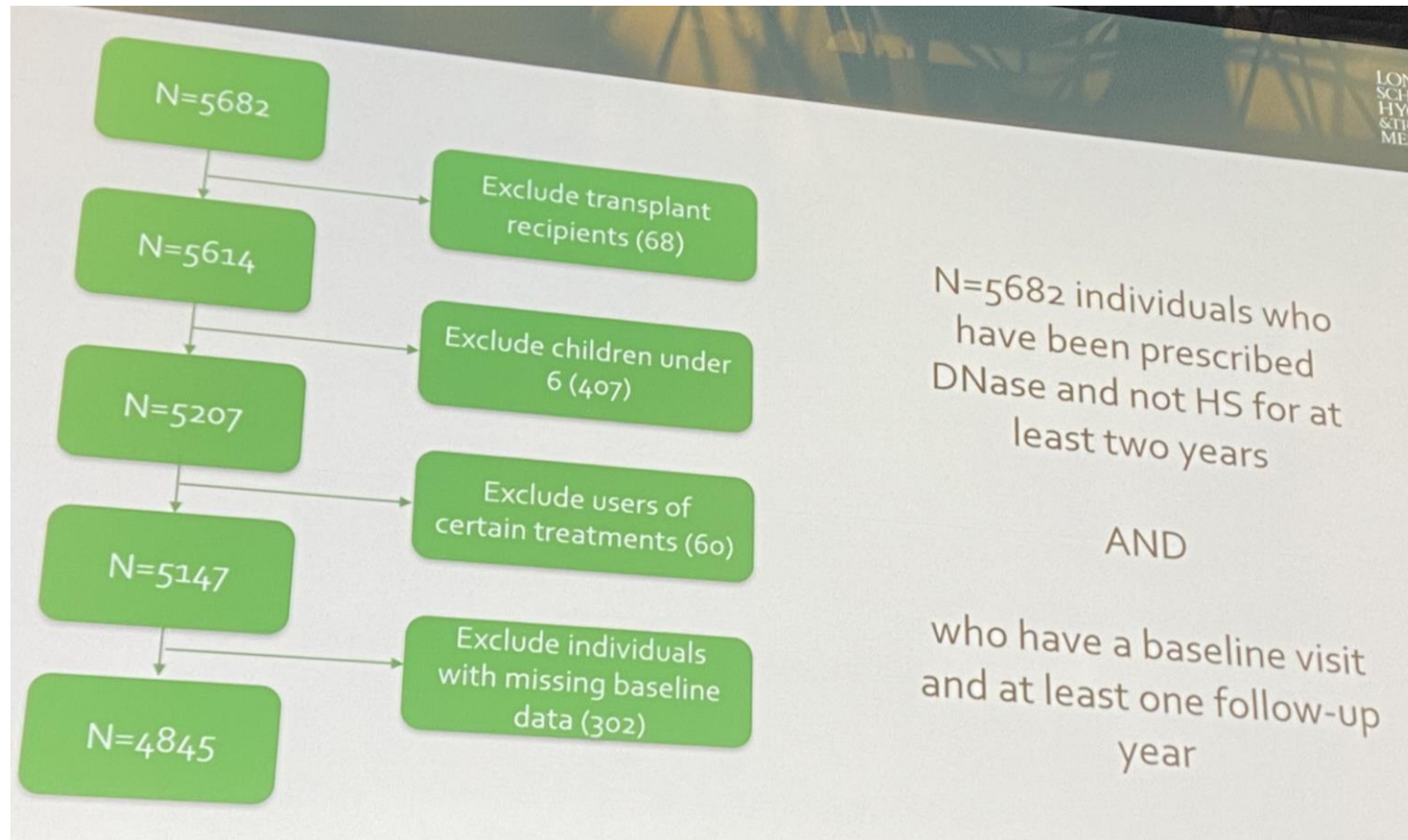
- Inclusion : Traitement par DNase et pas par HS depuis plus de 2 ans
- Exclusion : < 6 ans ; transplantés ; traitement par modulateur de CFTR

Randomisation en 4 bras

- 1) continue DNase sans commencer HS
- 2) continue DNase et commence HS
- 3) arrête DNase sans commencer HS
- 4) arrête DNase et commence HS


5 ans de suivi de la fonction respiratoire (VEMS) et des cures antibiotiques intraveineuses : données du registre anglais entre 2007 et 2018

Résultats



Effets de la combinaison la dornase alpha / solution salée hypertonique sur la fonction respiratoire des personnes atteintes de mucoviscidose

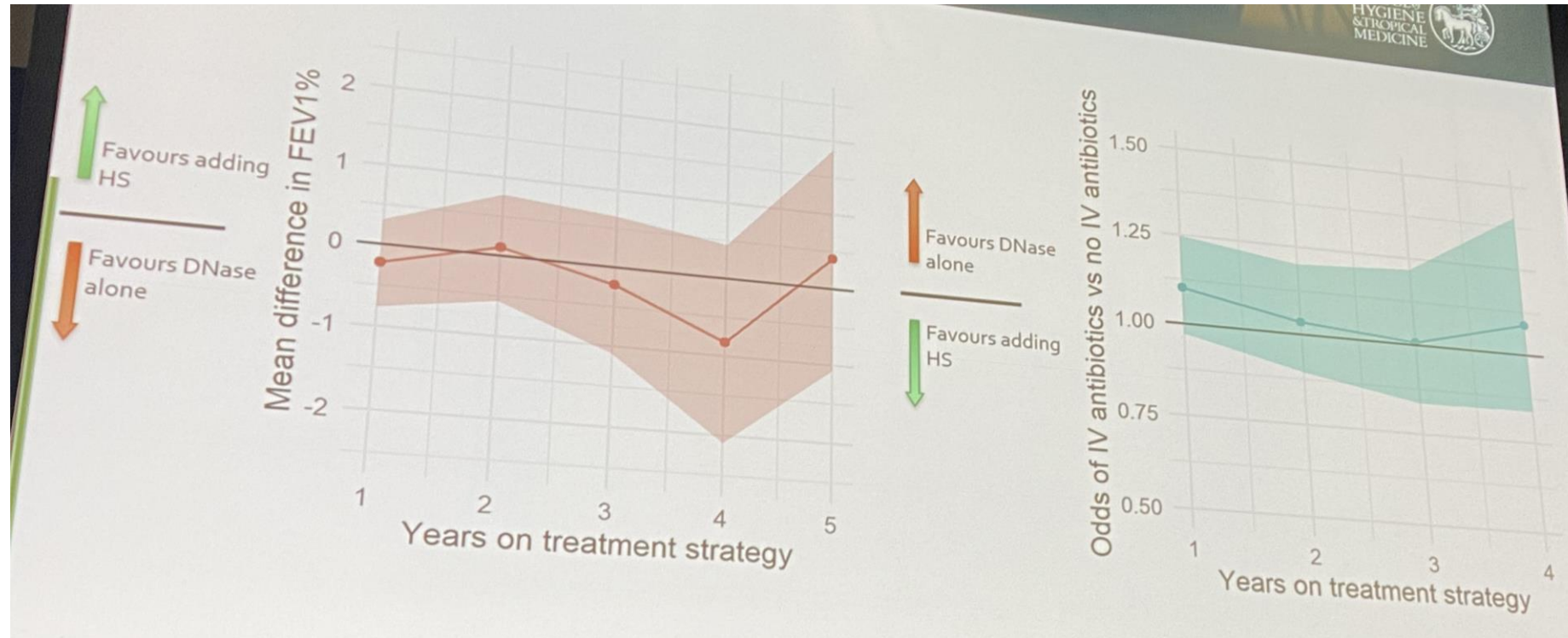
Résultats



	Nil (N=349)	HS (N=109)	DNase (N=3285)	DNase & HS (N=1102)	Whole cohort (N=4845)
Females [n (%)]	165 (47.3%)	55 (50.5%)	1469(44.7%)	567 (51.1%)	2256(46.6%)
Age [mean (sd)]	24.3 (11.0)	21.3 (9.15)	22.4 (12.1)	20.7 (10.3)	22.1 (11.6)
FEV1% [mean(sd)]	65.6 (24.0)	64.5 (17.6)	69.0 (23.7)	65.8 (21.5)	67.9 (23.2)
IV days in past year					
0	151 (43.3%)	40 (37.6%)	1502(45.7%)	342 (31.0%)	2035(42.0%)
>0	198 (56.7%)	69 (63.3%)	1792 (54.6%)	760 (69.0%)	2810 (58.0%)

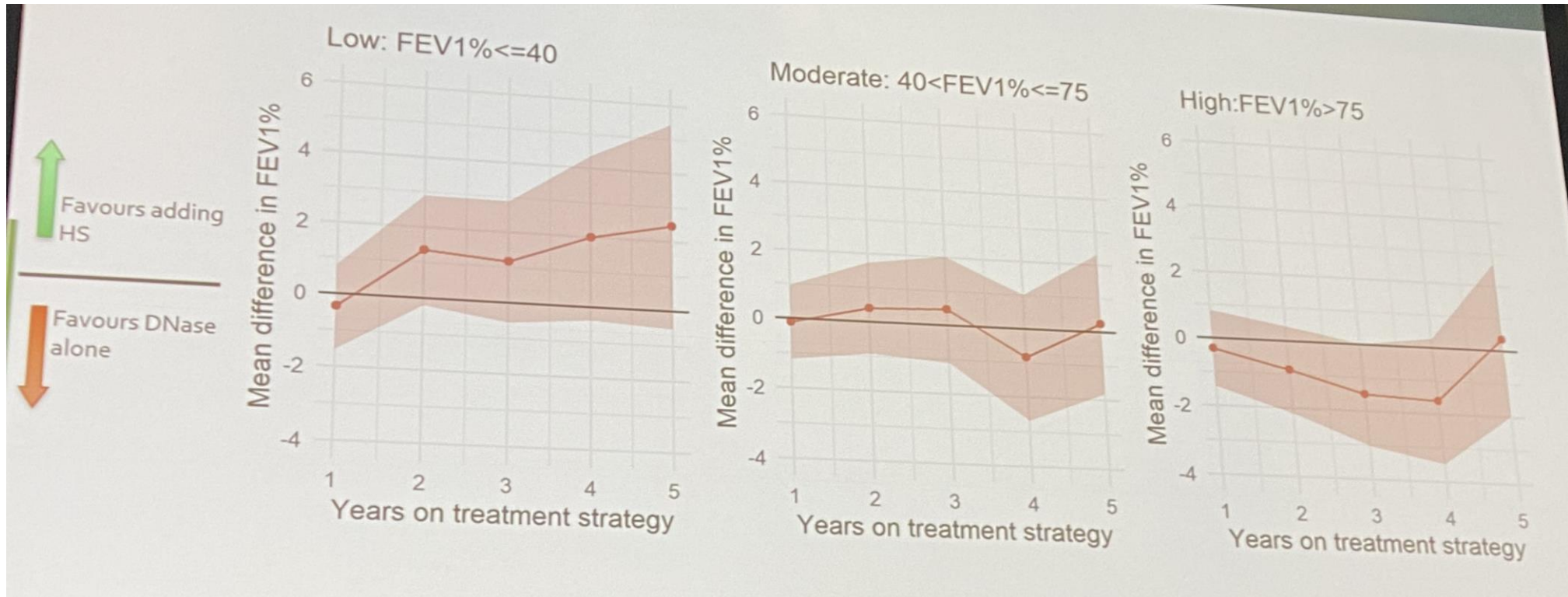
Effets de la combinaison la dornase alpha / solution salée hypertonique sur la fonction respiratoire des personnes atteintes de mucoviscidose

Résultats



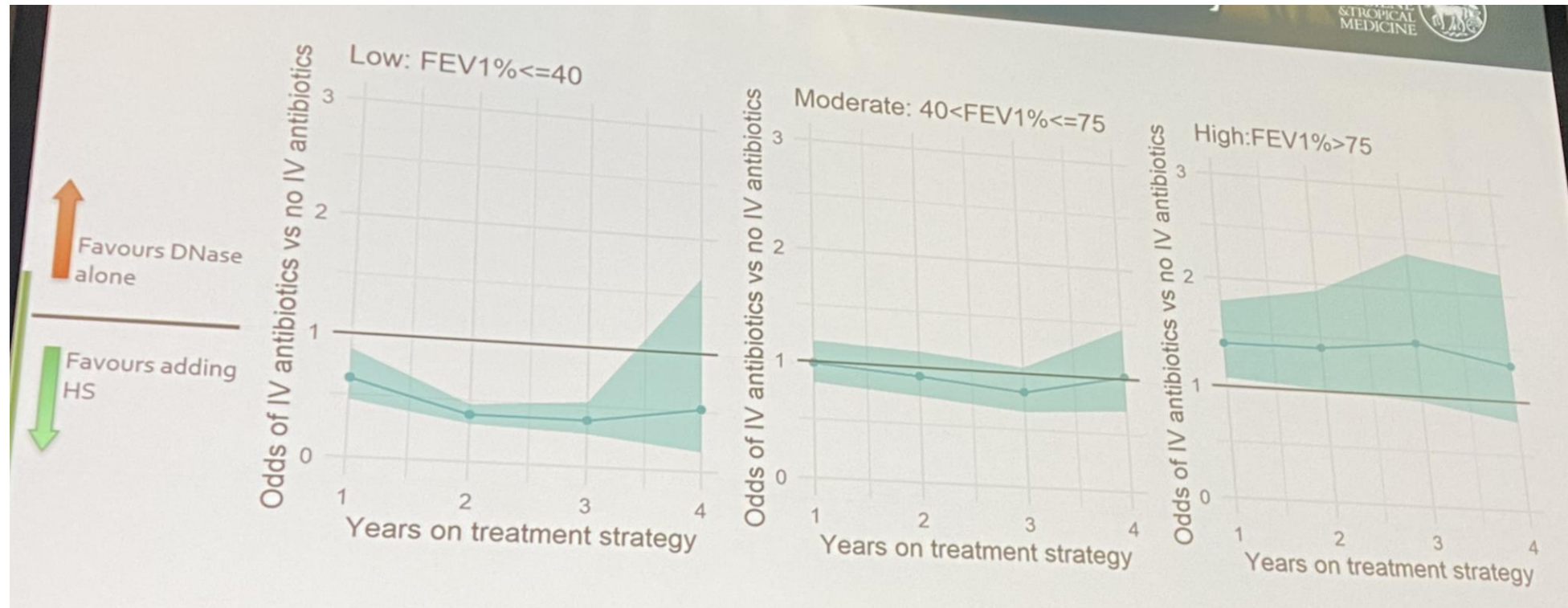
Effets de la combinaison la dornase alpha / solution salée hypertonique sur la fonction respiratoire des personnes atteintes de mucoviscidose

Résultats



Effets de la combinaison la dornase alpha / solution salée hypertonique sur la fonction respiratoire des personnes atteintes de mucoviscidose

Résultats



Effets de la combinaison la dornase alpha / solution salée hypertonique sur la fonction respiratoire des personnes atteintes de mucoviscidose



Conclusions

- Pas de bénéfice démontré de l'ajout de HS à la DNase sur la fonction respiratoire ou le nombre de cures antibiotiques IV
- Il semble qu'ajouter HS soit cependant un peu plus bénéfique pour les patients avec les VEMS les plus bas

45th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE
8 – 11 JUNE 2022 | ROTTERDAM, THE NETHERLANDS



Lumacaftor-ivacaftor chez les personnes atteintes de mucoviscidose : facteurs prédisposant la réponse et l'impact sur la fonction respiratoire

Julie Mésinèle, Paris, France



Introduction

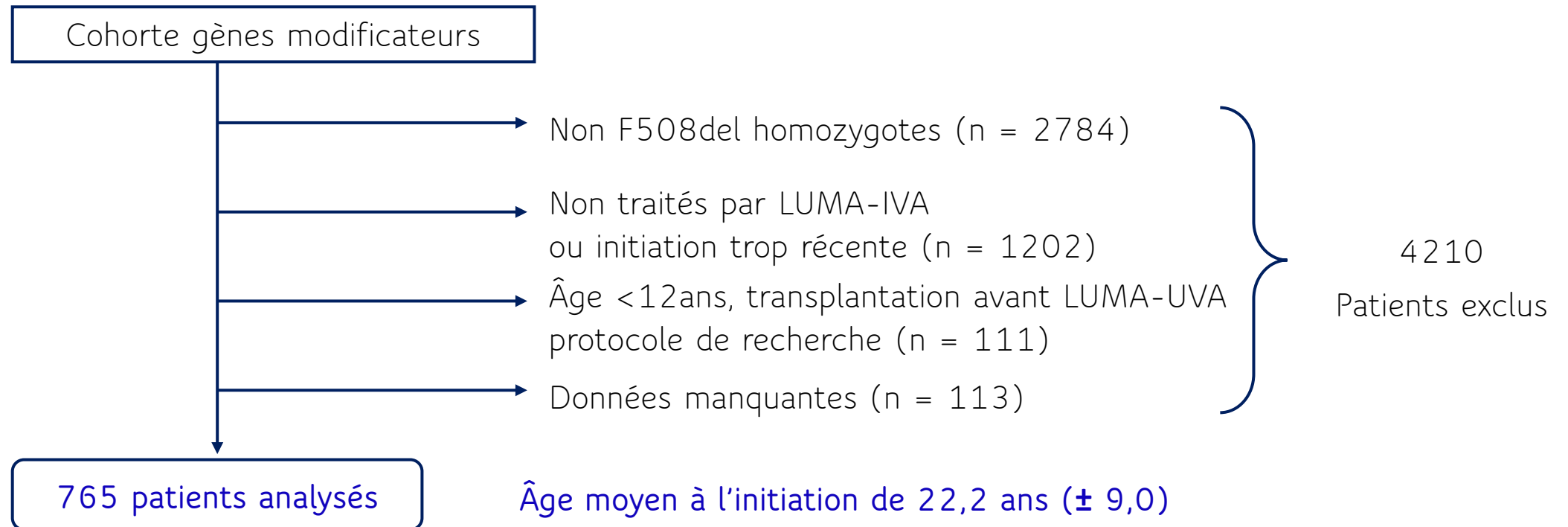
Lumacaftor-ivacaftor (LUMA-IVA) est un modulateur de CFTR disponible pour les personnes atteintes de mucoviscidose homozygotes F508del

La réponse respiratoire et nutritionnelle à ce traitement LUMA-IVA est cependant variable d'un patient à l'autre

But de cette étude

- Décrire sous LUMA-IVA
 - la réponse respiratoire (gain de VEMS ou de SaKnorm Z-score)
 - La réponse nutritionnelle (gain de IMC Z-score)
- Rechercher les facteurs associés à la variabilité de la réponse
 - Facteurs cliniques : âge, genre, iléus méconial, colonisation chronique à *Pseudomonas aeruginosa*, diabète de la mucoviscidose (CFRD), atteinte hépatique de la mucoviscidose (CFLD)
 - Variants génétiques sur les gènes Solute Carriers : SLC26A9, SLC6A14 et SCL9A3.

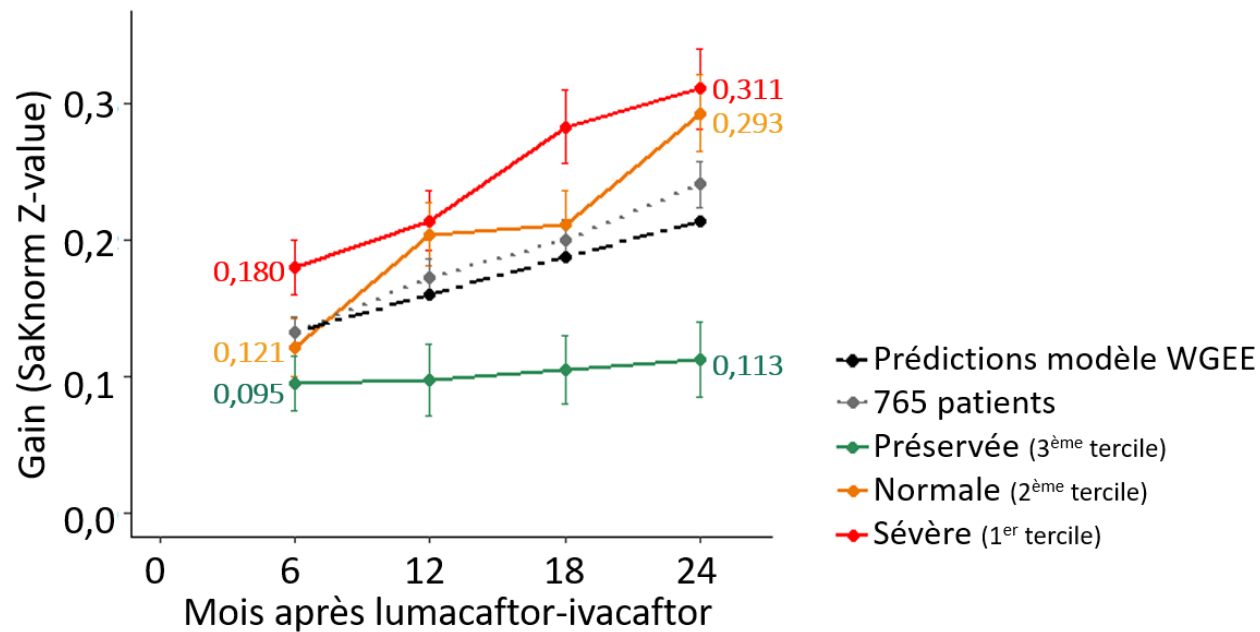
Critères d'inclusion et période de l'étude



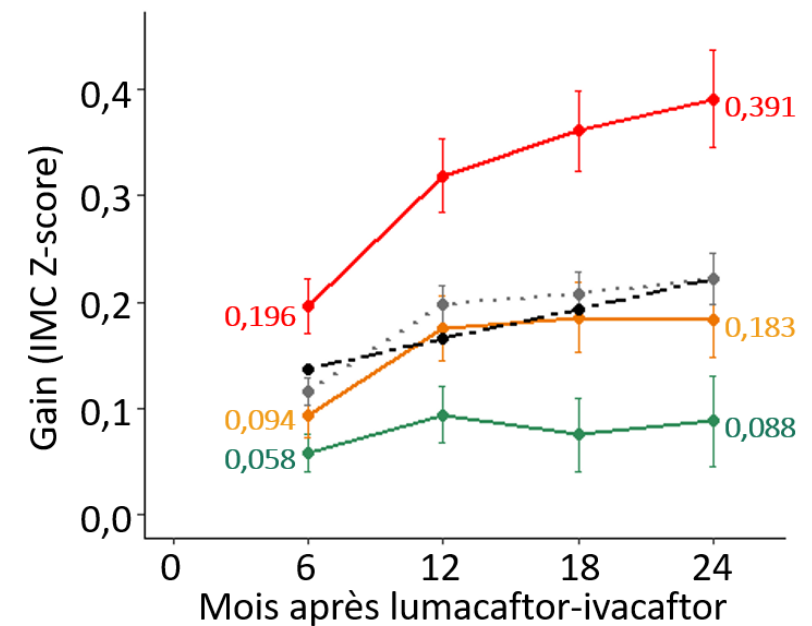
Résultats

Les patients avec la fonction respiratoire la plus basse et le pire état nutritionnel ont les meilleurs gains au bout de 2 ans de traitement par LUMA-IVA

Réponse respiratoire



Réponse nutritionnelle



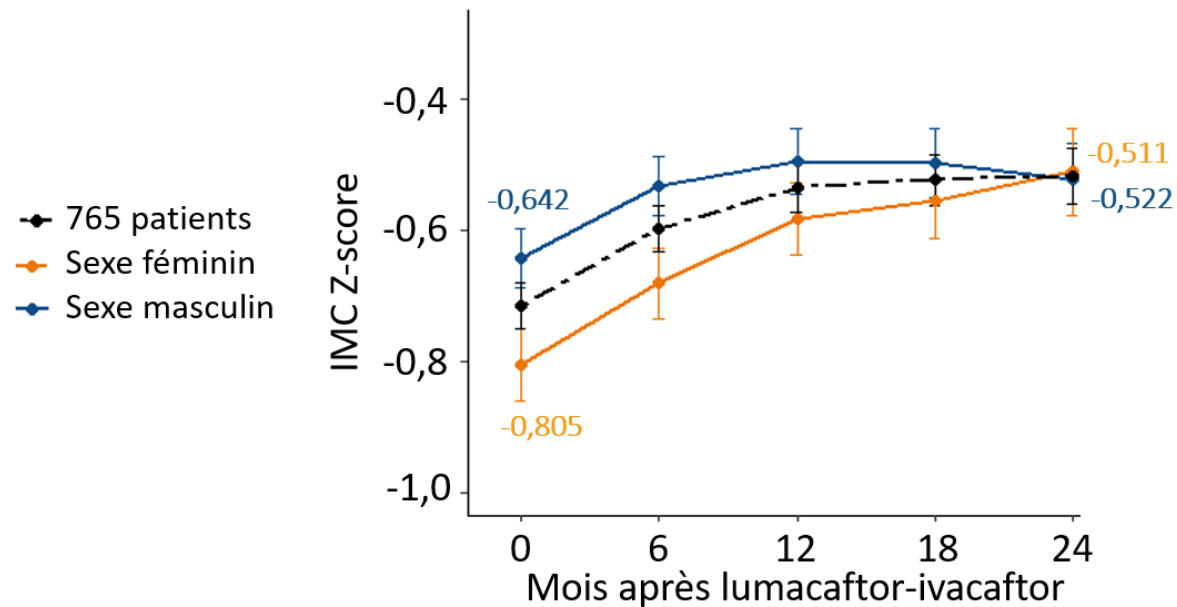
Lumacaftor-ivacaftor chez les personnes atteintes de mucoviscidose : facteurs prédisposant la réponse et l'impact sur la fonction respiratoire

Mesinele et al., J Pers Med 2022

Résultats

La réponse nutritionnelle est meilleure chez les femmes qui atteignent un état nutritionnel similaire aux hommes après 2 ans de traitement

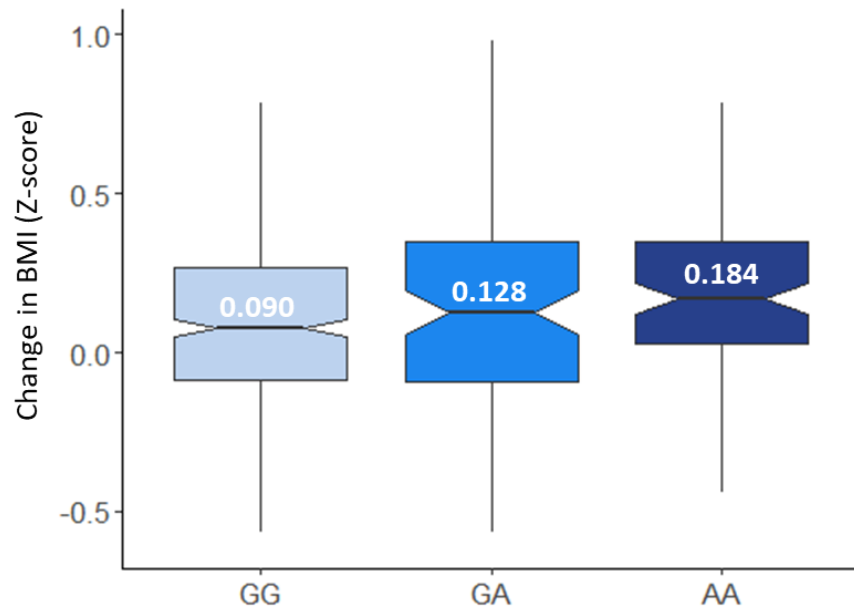
Évolution du statut nutritionnel



Résultats

Les variants génétiques (*SLC26A9*, *SLC6A14* et *SCL9A3*) ne sont pas associés à la réponse respiratoire

MAIS *SLC6A14* rs12839137 est associé à la réponse nutritionnelle ($p=0.03$)

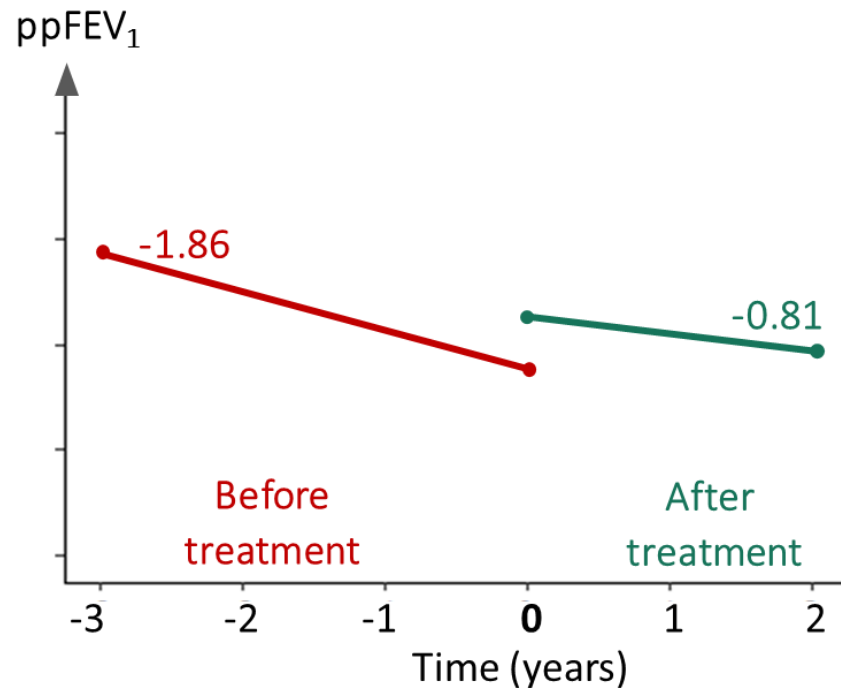


Gain d'IMC Z-score gain de 0.045
(± 0.020) par allèle mineure additionnel (A)

A 6 mois : ~0,1 de différence de gain d'IMC
Z-score gain entre les génotypes GG et AA

Résultats

Diminution de la pente de déclin de la fonction respiratoire au bout de 2 ans de traitement par LUMA-IVA



Pente avant LUMA-IVA : -1.86 par an
(-2.04 ; -1.68)

Pente après LUMA-IVA : -0.81 per
year (-1.22 ; -0.40)

Conclusion



Bénéfices de LUMA-IVA

- ❖ Diminution du déclin de fonction respiratoire
- ❖ LUMA-IVA reste une innovation thérapeutique malgré l'arrivée de KAFTRIO qui est plus efficace

Peu de facteurs expliquants la variabilité de réponse

- ❖ Clinique : sévérité de départ (respiratoire et nutritionnelle), genre
- ❖ Génétique : *SLC6A14*
 - Associé avec l'obésité en lien avec perception de faim et de satiété
 - Associé avec la prise alimentaire et le statut nutritionnel chez les enfants

45th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE
8 – 11 JUNE 2022 | ROTTERDAM, THE NETHERLANDS



Observe-t-on des bénéfices lors du changement de lumacaftor/ivacaftor (Orkambi) pour tezacaftor/ivacaftor (Symkevi) chez les enfants atteints de mucoviscidose ?

Lucie Paskin, Birmingham, Royaume Uni

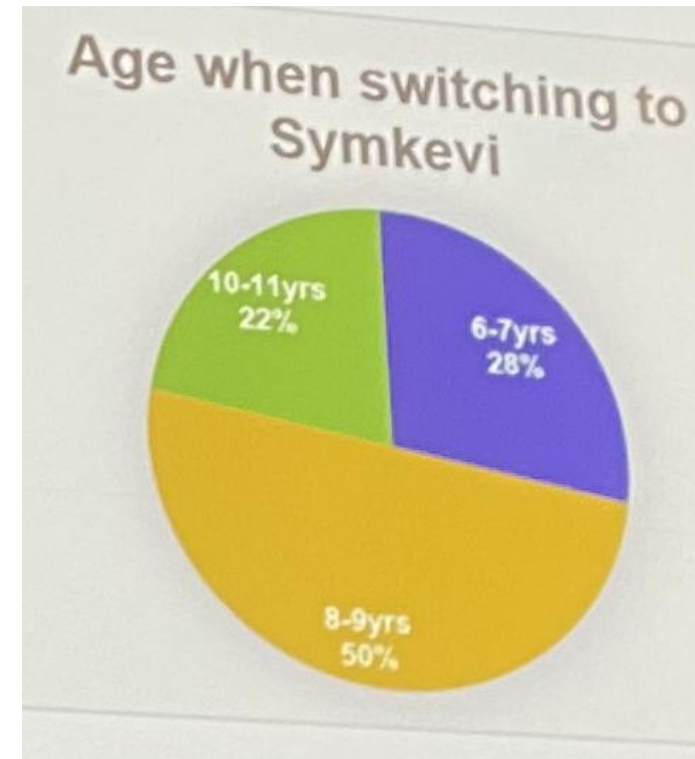
Introduction

Quel modulateur de CFTR pour les 6-12 ans ?

lumacaftor/ivacaftor (Orkambi) ou tezacaftor/ivacaftor (Symkevi)

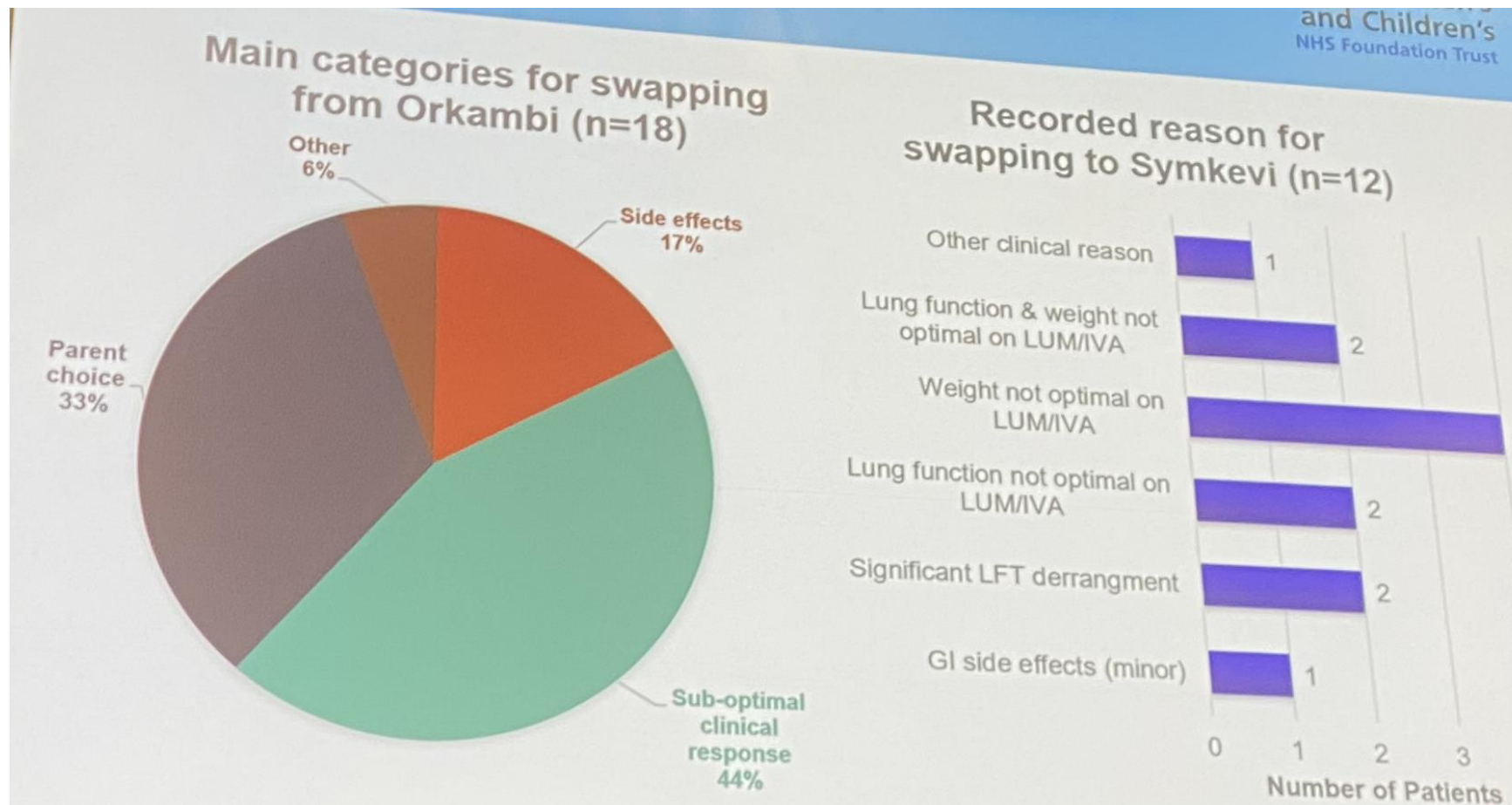
Etude rétrospective

- 18 patients (12 filles)
- Age moyen : 9 ans 6 mois
- Switch orkambi pour symkevi
- Évaluation de l'évolution du VEMS, IMC et nb de cures antibiotiques IV



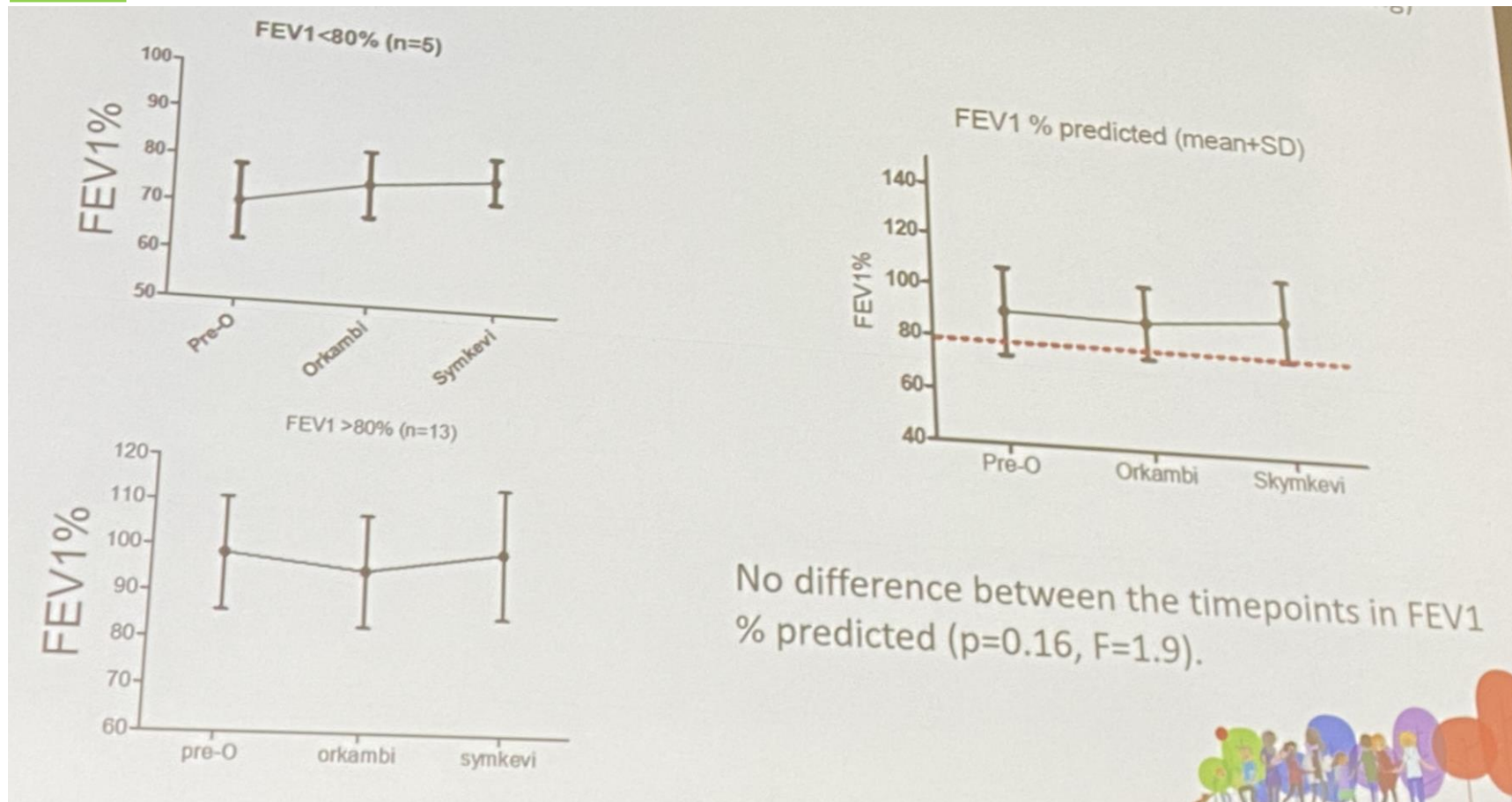
Observe-t-on des bénéfices lors du changement de lumacaftor/ivacaftor (Orkambi) pour tezacaftor/ivacaftor (Symkevi) chez les enfants atteints de mucoviscidose ?

Résultats : raisons du switch



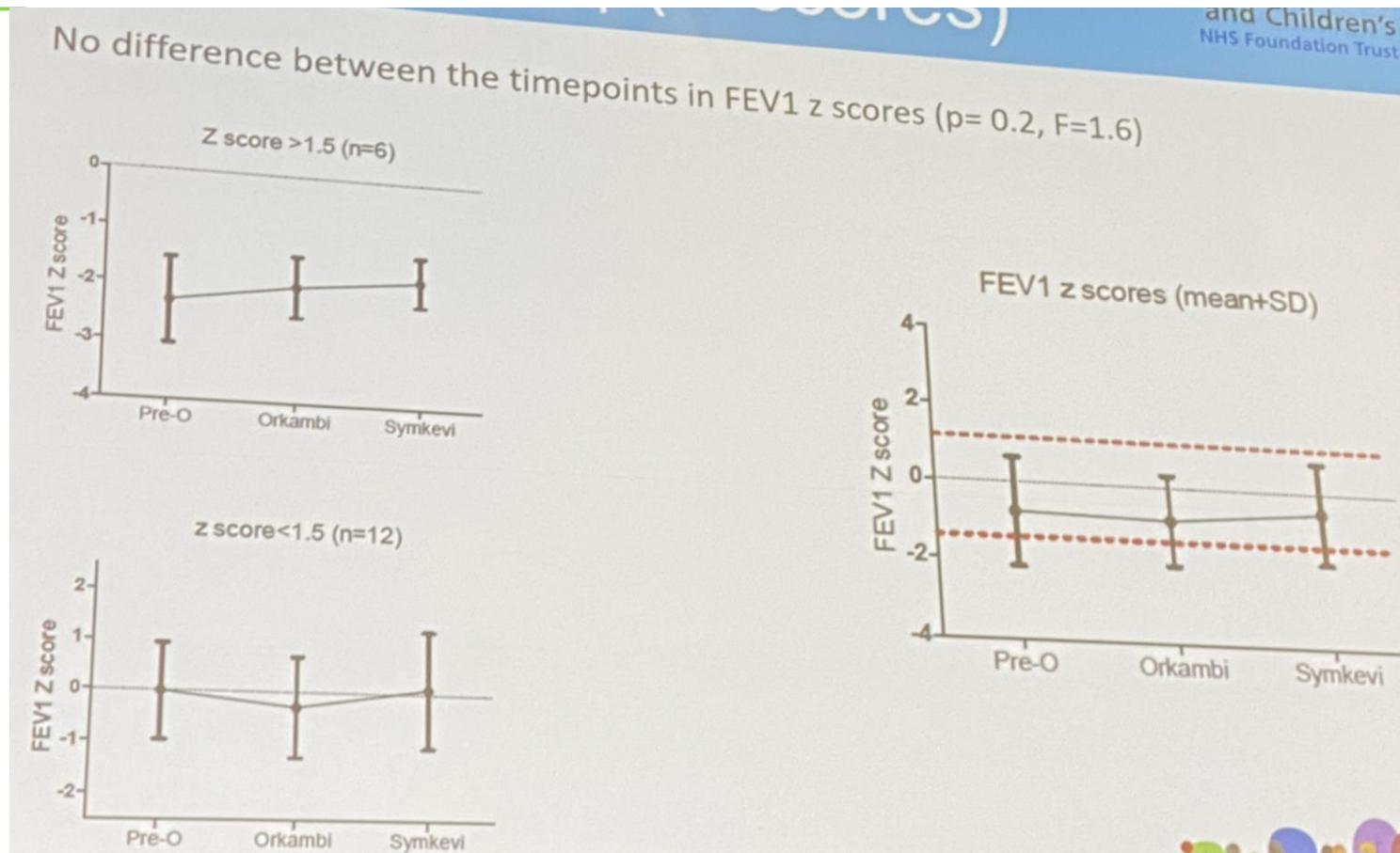
Observe-t-on des bénéfices lors du changement de lumacaftor/ivacaftor (Orkambi) pour tezacaftor/ivacaftor (Symkevi) chez les enfants atteints de mucoviscidose ?

Résultats : évolution du VEMS



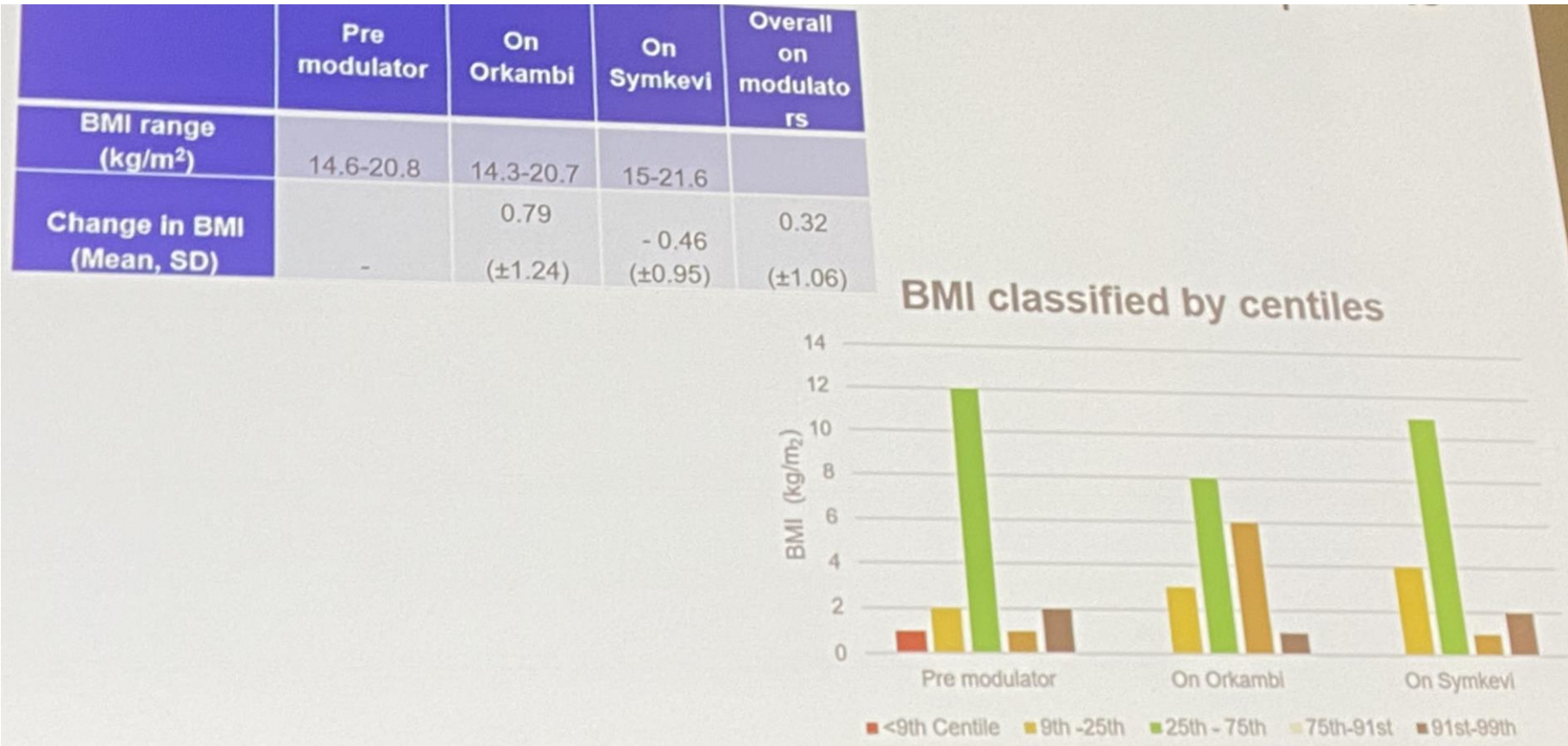
Observe-t-on des bénéfices lors du changement de lumacaftor/ivacaftor (Orkambi) pour tezacaftor/ivacaftor (Symkevi) chez les enfants atteints de mucoviscidose ?

Résultats : évolution du VEMS



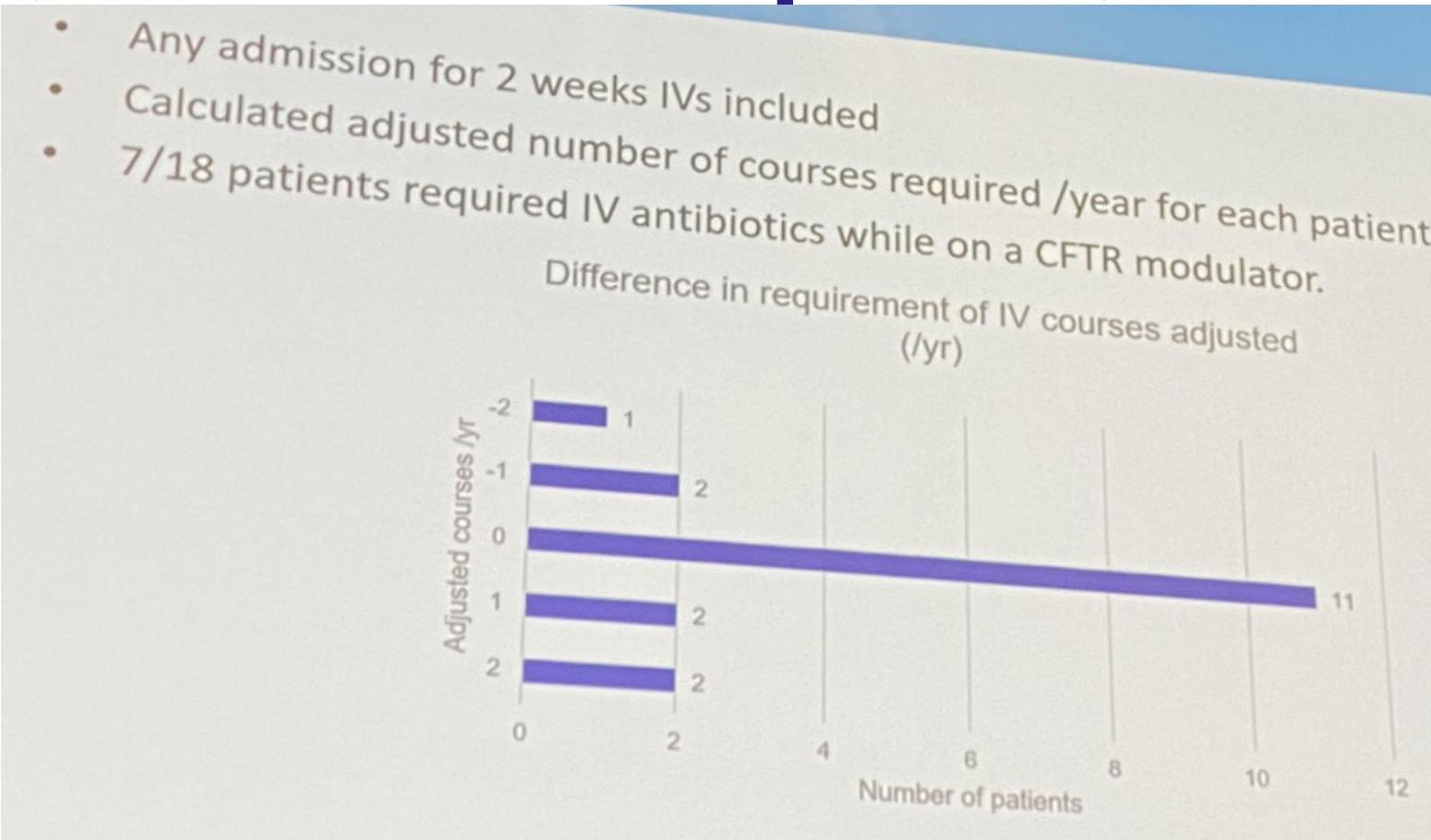
Observe-t-on des bénéfices lors du changement de lumacaftor/ivacaftor (Orkambi) pour tezacaftor/ivacaftor (Symkevi) chez les enfants atteints de mucoviscidose ?

Résultats : évolution du statut nutritionnel



Observe-t-on des bénéfices lors du changement de lumacaftor/ivacaftor (Orkambi) pour tezacaftor/ivacaftor (Symkevi) chez les enfants atteints de mucoviscidose ?

Résultats : exacerbations (cures antibiotiques IV)



Observe-t-on des bénéfices lors du changement de lumacaftor/ivacaftor (Orkambi) pour tezacaftor/ivacaftor (Symkevi) chez les enfants atteints de mucoviscidose ?



Conclusions

- Symkevi est bien toléré par tous les patients
- Pas de différence de fonction respiratoire entre orkambi et symkevi sauf pour les patients ayant la fonction respiratoire la plus basse qui tendraient à s'améliorer lors du switch
- Refaire les analyses lors d'un éventuel switch par Kaftrio

Observe-t-on des bénéfices lors du changement de lumacaftor/ivacaftor (Orkambi) pour tezacaftor/ivacaftor (Symkevi) chez les enfants atteints de mucoviscidose ?

45th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE
8 – 11 JUNE 2022 | ROTTERDAM, THE NETHERLANDS



Monitoring électronique au domicile des enfants atteints de mucoviscidose pour détecter et traiter les exacerbations respiratoires et leur impact sur le déclin annuel de la fonction respiratoire

Muruvvet Yanaz, Istanbul, Turquie



Introduction

Hypothèse

- Exacerbations pourraient être détectées plus tôt par un monitoring électronique au domicile du VEMS
- Un traitement plus précoce pourrait améliorer le déclin de la fonction respiratoire

But de cette étude

- Evaluer les effets d'un monitoring électronique au domicile du VEMS chez des enfants atteints de mucoviscidose sur le nombre d'exacerbations respiratoires et sur le déclin annuel du VEMS



Méthodes

Etude randomisée, prospective, sur 12 mois

Critères d'inclusion

- 6-18 ans
- A déjà fait des mesures de spirométrie
- Propriétaire d'un smartphone

Critères d'exclusion

- Exacerbation respiratoire en cours ou dans les 15 jours précédents
- Autre comorbidité en lien avec la mucoviscidose
- Sur liste de transplantation
- Colonisation à NTM ou à B. cepacia



Méthodes

Appariement

- Age
- Statut de colonisation
- Meilleur VEMS dans l'année précédente

2 groupes

- 1 « Home spirometry group » (HSG)
- 1 « Usual Care Group » (UCG)

Dans les 2 groupes : consultations trimestrielles

Dans le groupe HSG : 2 spirométries par semaine au domicile



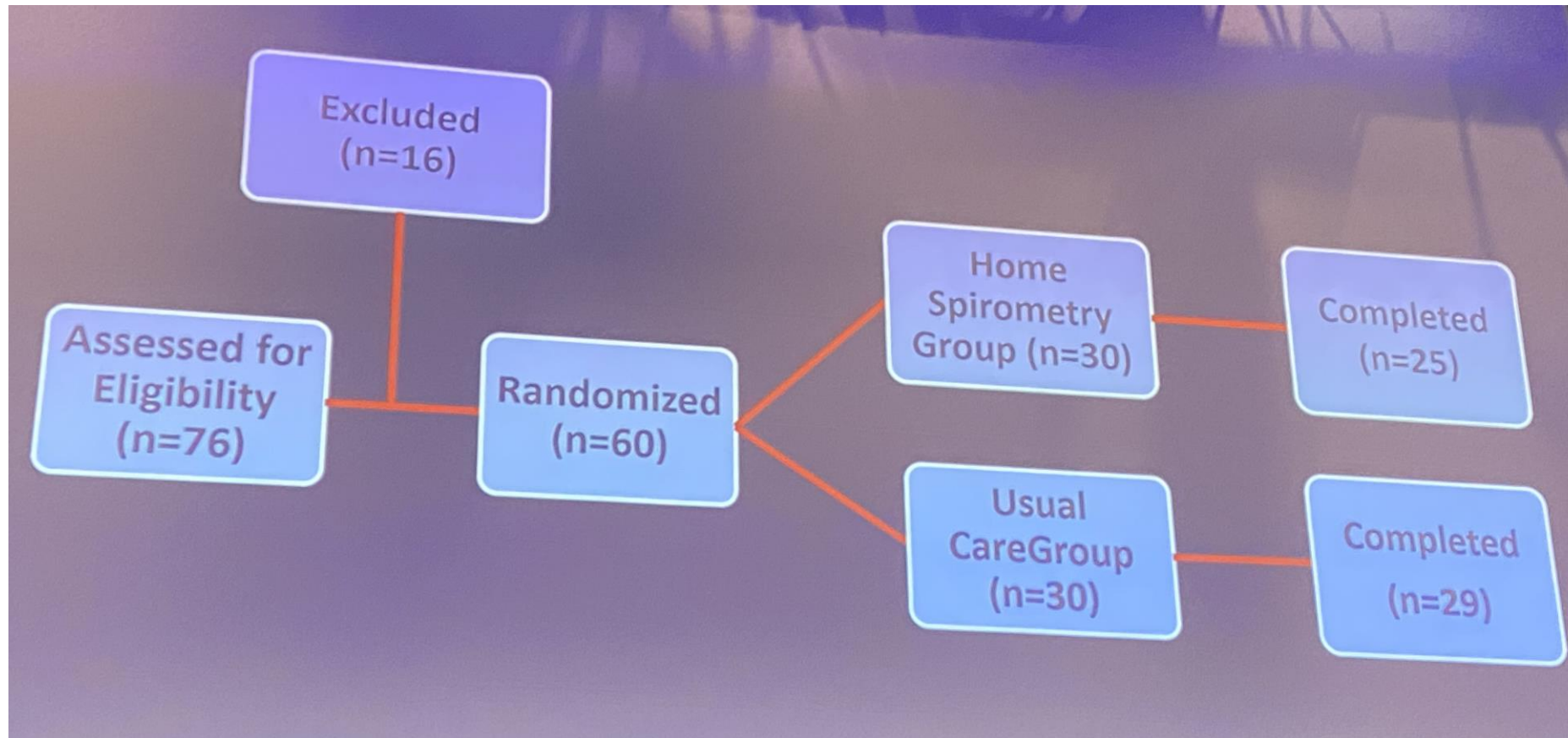
Méthodes

Objectif primaire : modification du VEMS en 12 mois

Objectifs secondaires

- Nombre d'exacerbations respiratoires
- Nombre de jours d'hospitalisation et de jours sous antibiothérapie orale pour exacerbations respiratoires
- Délai jusqu'à la 1^{ère} exacerbation respiratoire
- Délai entre la fin de la 1^{ère} exacerbation respiratoire et la suivante
- Questionnaire de fin d'étude
- Adhérence à l'étude

Résultats



Monitoring électronique au domicile des enfants atteints de mucoviscidose pour détecter et traiter les exacerbations respiratoires et leur impact sur le déclin annuel de la fonction respiratoire

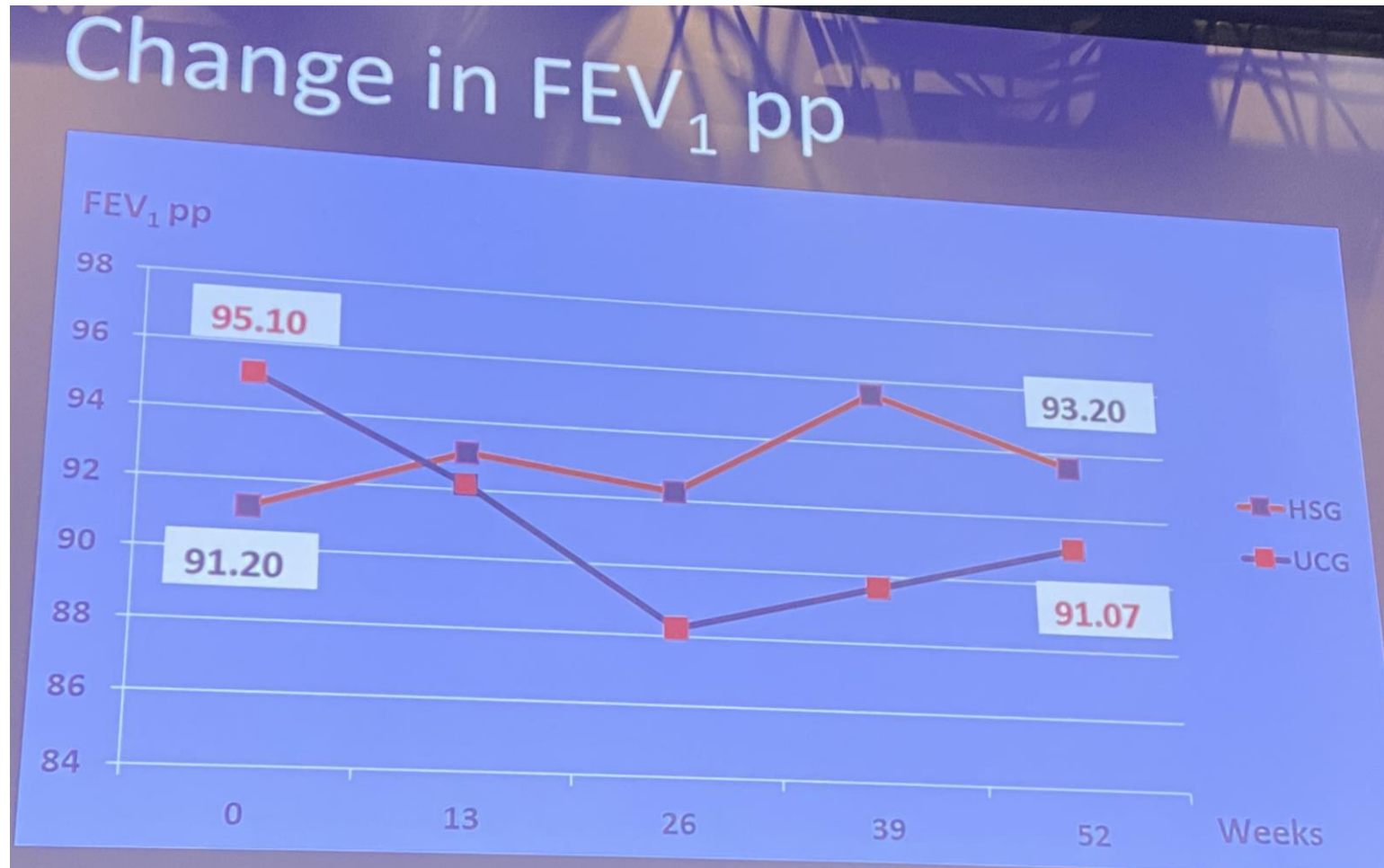
Résultats

Home spirometry group » (HSG)
Usual Care Group » (UCG)

	HSG (n=25)	UCG (n=29)	p value
Age, years (median, IQR)	13.10 (11.65-14.90)	13.50 (10.90-15.50)	0.99
Sex			
Male (n, %)	16 (64.00)	15 (51.7)	
Female (n, %)	9 (36.00)	14 (48.30)	0.36
Mean best FEV ₁ pp in the previous year (mean±SD)	96.36 (15.08)	97.44 (14.31)	0.78
Weight, kg (median, IQR)	42.00 (30.75-48.30)	46.00 (34.80-54.70)	0.31
Height, cm (median, IQR)	152.00 (139.50-161.00)	149.00 (137.00-165.50)	0.95
BMI (median, IQR)	17.11 (15.26-20.28)	18.57 (17.40-21.19)	0.03
Colonisation with PA (n, %)	8 (32.00)	8 (27.60)	0.72
Colonisation with MRSA (n, %)	3 (12.00)	3 (10.30)	0.59

Monitoring électronique au domicile des enfants atteints de mucoviscidose pour détecter et traiter les exacerbations respiratoires et leur impact sur le déclin annuel de la fonction respiratoire

Résultats



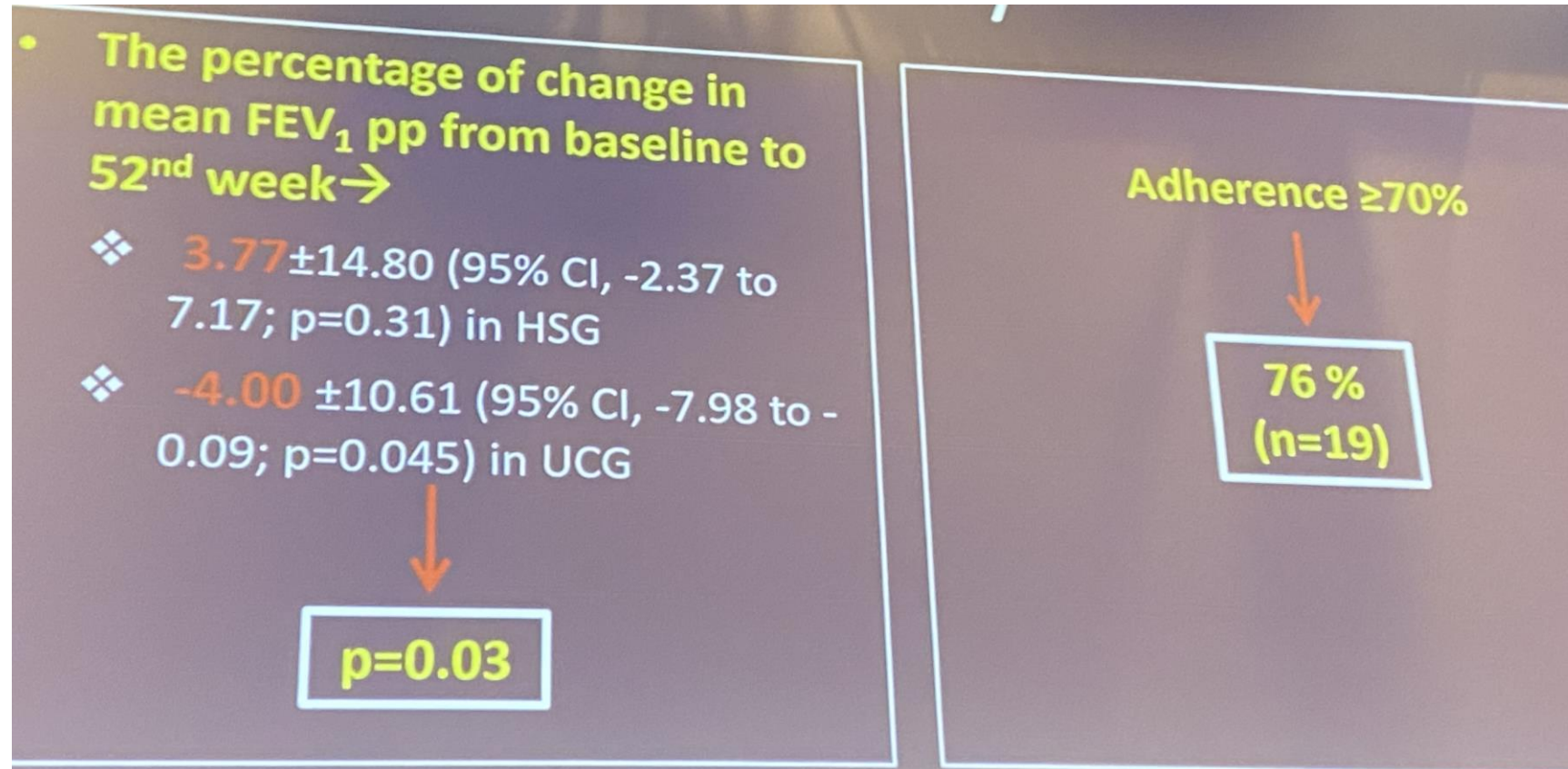
Home siprometry group » (HSG)
Usual Care Group » (UCG)

Monitoring électronique au domicile des enfants atteints de mucoviscidose pour détecter et traiter les exacerbations respiratoires et leur impact sur le déclin annuel de la fonction respiratoire

Résultats

Home siprometry group » (HSG)

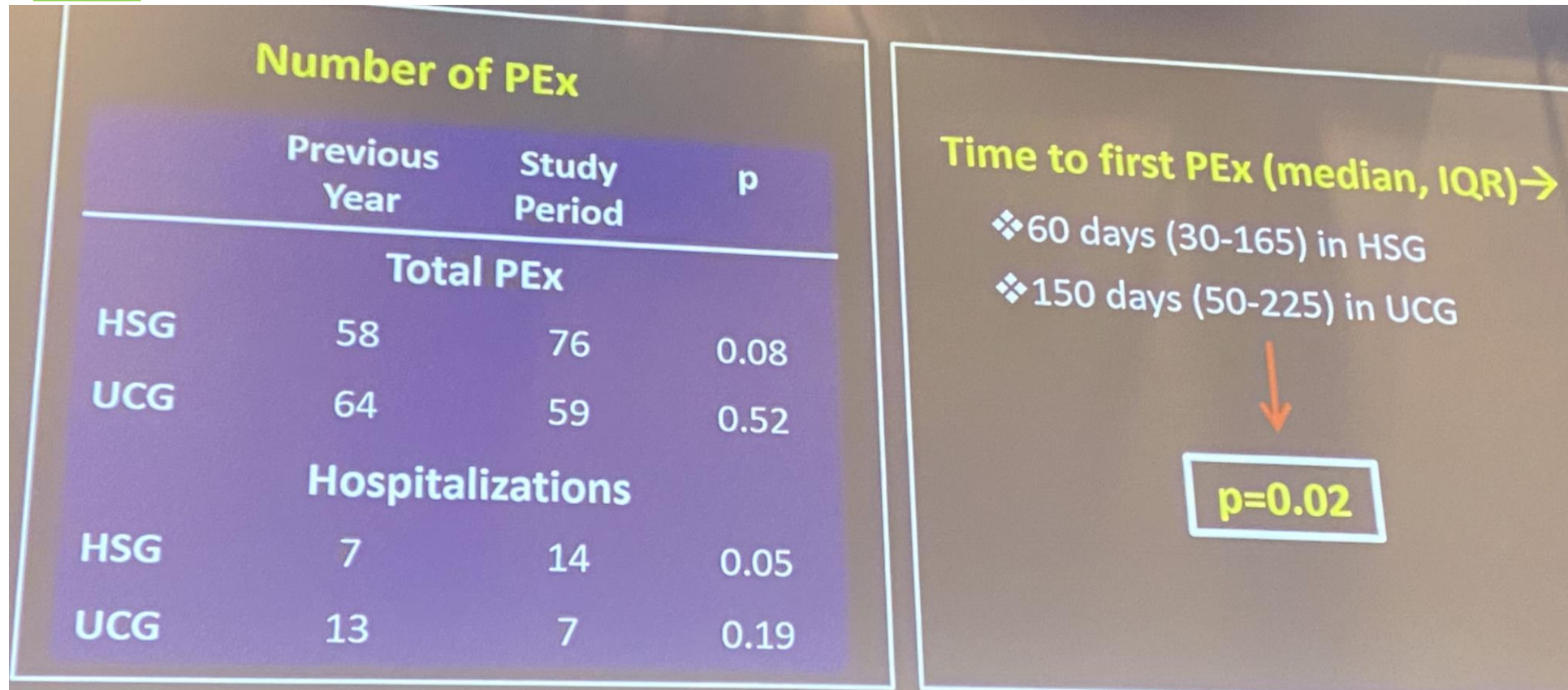
Usual Care Group » (UCG)



Monitoring électronique au domicile des enfants atteints de mucoviscidose pour détecter et traiter les exacerbations respiratoires et leur impact sur le déclin annuel de la fonction respiratoire

Résultats

Pulmonary exacerbation (Pex)
Home siprometry group » (HSG)
Usual Care Group » (UCG)



Monitoring électronique au domicile des enfants atteints de mucoviscidose pour détecter et traiter les exacerbations respiratoires et leur impact sur le déclin annuel de la fonction respiratoire

Résultats

The end-of-study questionnaire

	Patients	Parents
Effectiveness (n,%)	23 (92)	24 (96)
Reliability (n,%)	24 (96)	25 (100)
Satisfied (n,%)	22 (88)	24 (96)
Want to continue (n,%)	10 (40)	13 (52)

Monitoring électronique au domicile des enfants atteints de mucoviscidose pour détecter et traiter les exacerbations respiratoires et leur impact sur le déclin annuel de la fonction respiratoire



Conclusions

- Le spiromètre à domicile pourrait permettre
 - ✓ De détecter de plus nombreuses exacerbations
 - ✓ À un stage plus précoce
 - ✓ Et d'améliorer le VEMS
- La télémédecine et télésurveillance sont de nouveaux outils qui vont jouer un rôle de plus en plus important à l'avenir

45th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE
8 – 11 JUNE 2022 | ROTTERDAM, THE NETHERLANDS



Distance géographique et survie chez les adultes transplantés atteints de mucoviscidose aux Etats Unis

Shivani Patel, Baltimore, Etats Unis



Introduction

- La mucoviscidose reste une des premières indications de transplantation pulmonaire
- Pour les autres transplantations d'organes solides, un pronostic plus sombre a été observé chez les patients habitant plus loin du centre de transplantation
- A ce jour, le rôle de la distance dans le pronostic des transplantations pulmonaires chez les personnes atteintes de mucoviscidose aux Etats Unis n'a pas été étudié

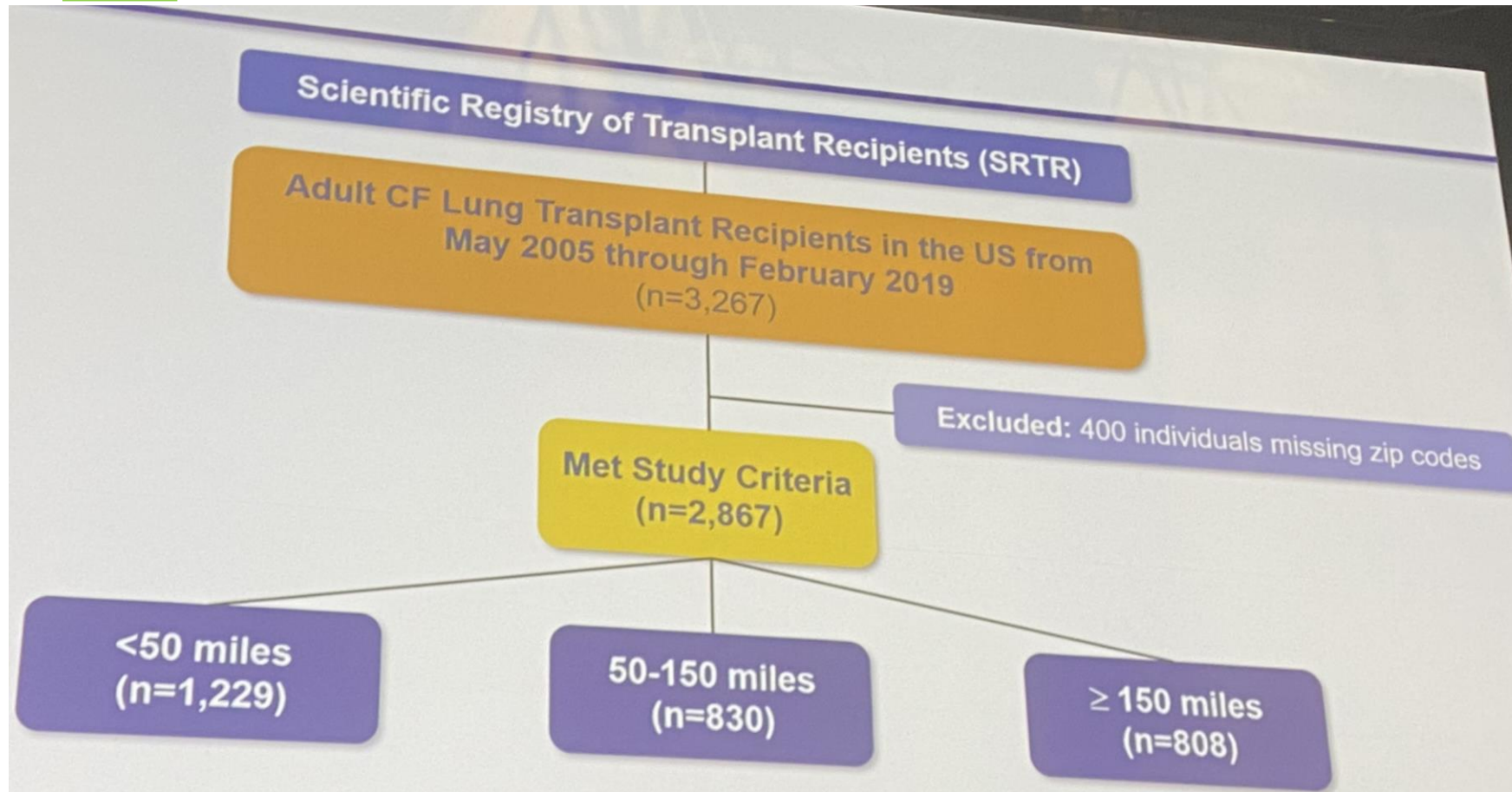
But de cette étude

Evaluer l'impact de la distance géographique sur la survie des adultes atteints de mucoviscidose transplantés aux Etats Unis

Hypothèse

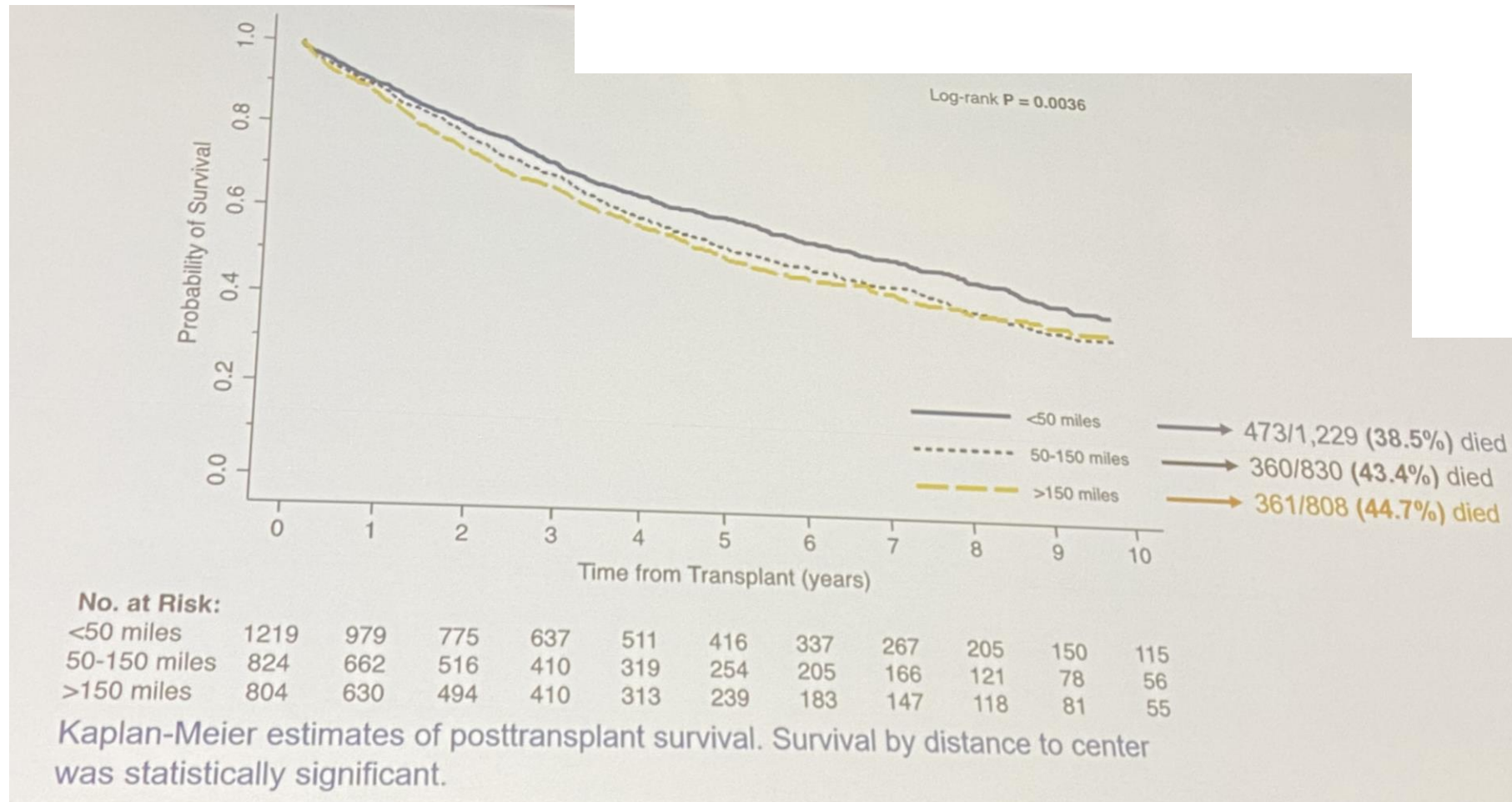
Une plus grande distance entre domicile et centre de transplantation serait associée à une survie diminuée chez les adultes atteints de mucoviscidose transplantés

Méthodes



Distance géographique et survie chez les adultes transplantés atteints de mucoviscidose aux Etats Unis

Résultats : plus petite distance-meilleure survie



Distance géographique et survie chez les adultes transplantés atteints de mucoviscidose aux Etats Unis

Résultats : plus grande distance-plus fort taux de mortalité

Cox proportional hazard regression evaluating the association of distance to lung transplant center and survival.

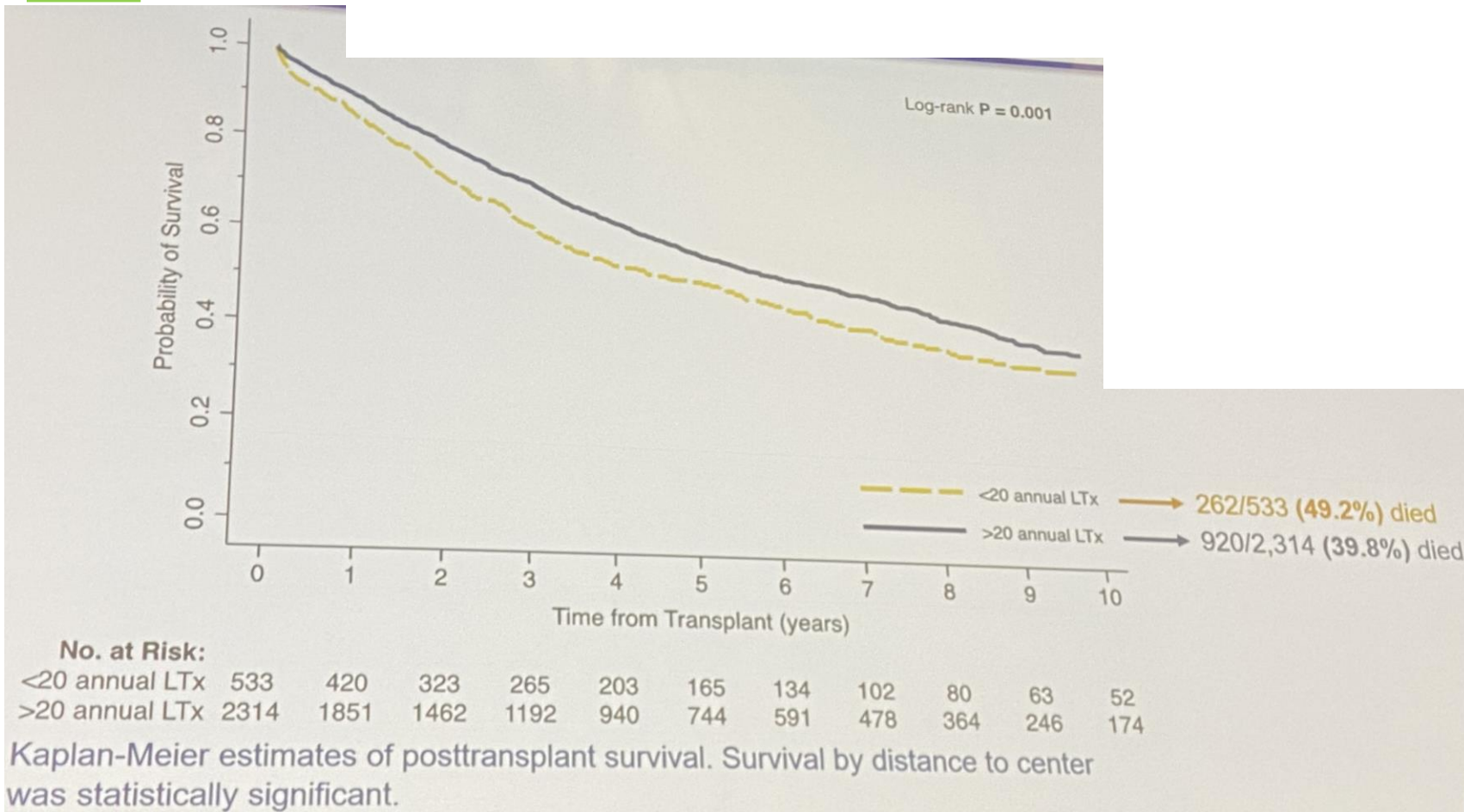
Distance to Center	Unadjusted HR (95% CI)	Model 1: Demographics HR (95% CI)	Model 2: Demographics + SES HR (95% CI)	Model 3: Demographics + SES + Clinical Factors HR (95% CI)
<50 miles	REF	REF	REF	REF
50-150 miles	1.19 (1.04-1.37)	1.17 (1.02-1.34)	1.13 (0.98-1.30)	1.22 (1.04-1.42)
≥150 miles	1.24 (1.08-1.43)	1.27 (1.10-1.46)	1.23 (1.06-1.42)	1.33 (1.13-1.56)

1. Adjusted for transplant year, center volume, age, sex, and race, clustered by center.
 2. Adjusted for transplant year, center volume, age, sex, race, education, and insurance, clustered by center.
 3. Adjusted for transplant year, center volume, age, sex, race, education, insurance, BMI, FEV1 % predicted, diabetes, ventilator, ischemic time, pCO2, clustered by center.

Abbreviations: SES, socioeconomic status; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; REF, reference group

Distance géographique et survie chez les adultes transplantés atteints de mucoviscidose aux Etats Unis

Résultats : plus grand nombre de transplantations- meilleure survie



Distance géographique et survie chez les adultes transplantés atteints de mucoviscidose aux Etats Unis

Résultats : plus grande distance-plus fort taux de mortalité

		Unadjusted HR (95% CI)
<20 Lung Transplants/Year		
Distance to Center		
<50 miles		REF
50-150 miles		1.26 (0.96-1.65)
≥150 miles		1.53 (1.10-2.13)
≥ 20 Lung Transplants/Year		
Distance to Center		
<50 miles		REF
50-150 miles		1.17 (0.99-1.37)
≥150 miles		1.24 (1.06-1.45)

Distance géographique et survie chez les adultes transplantés atteints de mucoviscidose aux Etats Unis



Limitations

- Seuls les patients avec code postal ont été inclus
- Statut socio-économique estimé par des facteurs approximatifs
- Les patients ont pu déménager sans que ce soit rapporté

Conclusions

- Survie diminuée chez les patients vivant plus loin du centre de transplantation
- Meilleure survie dans les centres qui font un plus grand nombre de transplantations
- Distance géographique : facteur essentiel à considérer en post-greffe

45th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE
8 – 11 JUNE 2022 | ROTTERDAM, THE NETHERLANDS



Mesurer les résultats :


Là où la kinésithérapie fait la différence



Mesure des résultats pour le dégagement des voies respiratoires

Gemma E Stanford, London (UK)

- Etude recherchant les moyens de mesure les plus confortables, faciles à réaliser et préférés au quotidien via un questionnaire proposé aux patients (n=68, VEMS médian = 62,5% [28% ; 115%]). Le choix se portait entre le système d'impulsions oscillantes (SIO), la tomographie d'impédance électrique (TIE), la spirométrie, l'examen cytobactériologique du crachat (ECBC) et la mesure du Lung Clearance Index (LCI).
- Les patients atteints de mucoviscidose trouvent que le SIO et la TIE sont les moyens de mesure les plus confortables. La mesure du LCI est la moins confortable.
- Le système de mesure le plus facile à réaliser est la TIE. Le moins facile à réaliser reste la mesure du LCI.
- Les systèmes de mesure préférés pour l'utilisation dans le quotidien sont le SIO et la spirométrie. La mesure du LCI est encore la moins bien notée.
- Les patients avec un VEMS < 60% ont rapporté que l'ECBC est le système de mesure le plus difficile à réaliser et le moins adapté à l'utilisation dans le quotidien.
- Les patients portent de l'importance à leur compréhension des résultats et à leur conséquence dans leur quotidien. Cela améliore leur acceptabilité des tests réguliers et pénibles (ex : la spirométrie).



L'heure de la 1^{ère} exacerbation chez l'enfant et l'adolescent atteint de mucoviscidose.

Alessandra Mariani, Milan (IT)

- Le VEMS n'est probablement plus assez sensible pour évaluer la progression de la maladie depuis l'arrivée des modulateurs de la protéine CFTR, particulièrement en pédiatrie. La VO2max reste la mesure de référence.
- Un enfant avec un VEMS normal n'a pas forcément une bonne tolérance à l'effort.
- Préserver une ventilation homogène couplée à une bonne tolérance à l'effort diminue le nombre d'hospitalisations dues à une exacerbation et de facto améliore la qualité de vie.



Diabète lié à la mucoviscidose et capacité à l'effort aérobie

Thomas Radtke, Zurich (CH)

- Il n'y aurait pas de différence statistiquement significative de VO₂max (capacité à l'effort aérobie) entre les patients diabétiques ou non, à même niveau d'activité physique.



Débit cardiaque et capacité à l'effort maximal

Marcella Burghard, Utrecht (NL)

- Etude comparative du débit cardiaque à l'effort maximal des personnes atteintes de mucoviscidose vs personnes saines.
- Le rythme et le débit cardiaque des personnes atteintes de mucoviscidose sont inférieurs à l'effort comparés à des personnes saines. Leur Chronotropic Response Index est aussi significativement inférieur.
- Le débit cardiaque peut être un facteur limitant pour l'effort maximal chez la personne atteinte de mucoviscidose. Principalement à cause de l'incompétence chronotrope.
- Les formules de référence de calcul de la fréquence cardiaque maximale ($FC = 220 - \text{âge}$ et $FC = 208 - 0.7 \times \text{âge}$) ne serait donc pas applicables sur les patients atteints de mucoviscidose.



Données normées dans l'évaluation de la capacité à l'effort

Owen William Tomlinson, Exeter (UK)

- Les résultats d'une épreuve d'effort peut s'exprimer de différentes façons :
 - *Valeurs absolues (L/min) : interprétation facile, ne prend pas en compte le poids*
 - *Valeurs relatives (mL/kg/min) : prend en compte le poids mais pas la composition corporelle*
 - *Valeurs normatives (%pred) : intuitif pour les patients mais quelle équation choisir ?*
- L'Exercise Working Group (EWG) de l'ECFS a donné une équation de référence en 2015 pour les évaluations sur ergomètre et tapis de course.
- Seulement 21% des études utilisent la ou les équation(s) recommandée(s). Beaucoup d'équations différentes sont utilisées.
- En découle une difficulté d'interprétation des études et de comparaison de celles-ci.



Corrélation entre VO₂max et VEMS

Hannah Morgan, Exeter (UK)

- Il existe une corrélation significative et positive entre la VO₂max et le VEMS.
- La VO₂max est influencée par le VEMS et le niveau d'activité physique
- La VO₂max détecte le déconditionnement aérobie et peut donner un aperçu de la progression de la maladie.



Posters

45th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE
8 – 11 JUNE 2022 | ROTTERDAM, THE NETHERLANDS



L'importance d'une hospitalisation régulière pour une antibiothérapie intraveineuse IV pour les patients atteints de mucoviscidose à l'institut des maladies pulmonaires chez l'enfant, Macédoine du Nord

Biljana Trpeska, institut, CF centar , Skopje, Macedoine du Nord

Objectif et Méthode

- Une antibiothérapie intraveineuse régulière 2 à 3 fois par an à l'hôpital, améliore et maintient la fonction pulmonaire
- Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients sur une période d'un an (2021). Y compris l'âge, la microbiologie, la cause, la fonction pulmonaire et les jours d'hospitalisation

Résultats

- Au total 103 hospitalisations pour 41 patients atteints de mucoviscidose
- 20 patients de moins de 18 ans et 21 de plus de 18 ans
- 60 patients avaient du *Pseudomonas aeruginosa* dont 49 de plus de 18 ans
- le staphylocoque était présent dans 29 patients dont 12 chez les plus de 18 ans
- le SARM a été isolé chez 14 patients dont 11 de plus de 18 ans
- Le *Burkholderia cepacia* a été isolé chez 7 patients et tous avaient au moins 18 ans.
- 80 spirométries ont été réalisées pour 42 patients, 18 d'entre eux avaient moins de 18 ans et 24 avaient plus de 18 ans
- Il y avait une **amélioration du VEMS à la fin de la thérapie I.V.**
- 1025 jours d'hospitalisation ont été réalisés soit une moyenne de 11,7 jours par séjour et 192 journées de réanimation soit une moyenne de 12,8 jours par séjour



Conclusions

- ❖ La mise en place d'une antibiothérapie I.V. est justifiée et donne des résultats
- ❖ Un indicateur de cela était l'amélioration du VEMS chez la moitié des patients hospitalisés
- ❖ Le centre de mucoviscidose offre un service complet, réactif et professionnel à tous les patients
- ❖ Leur santé est prise en charge par une équipe experte composée de médecins et d'infirmières de kinésithérapeutes de diététiciennes de nutritionnistes et de psychologues

45th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE
8 – 11 JUNE 2022 | ROTTERDAM, THE NETHERLANDS



L'impact de la pandémie du SARS-CoV-2 sur les personnes atteintes de mucoviscidose en Irlande

Huw Rees, Sam Babu, Robyn Doherty, Godfrey Fletcher, Soumya Joshy, Paul O'Regan, Laura Kirwan

Objectif et Méthode

- Evaluer l'impact de la pandémie du SARS-CoV-2, sur les résultats de santé des patients atteints de mucoviscidose selon leur accès ou non à la thérapie par modulateur du CFTR
- Rassemblement de toute les données à partir du registre irlandais de la mucoviscidose (CFRI).
- Comparaison entres les bilans de santé des patients ayant eu accès ou non, à la thérapie par modulateur du CFTR entre 2019 et 2020 :
 - les fonctions pulmonaires, l'indice de masse corporelles, BMI Z-score
 - infection chronique du P. aeruginosa et S. aerus
 - durée cumulée des hospitalisations et traitements antibiotiques

Résultats

- Les **fonctions pulmonaires** (ppFEV1) ont significativement diminué. Diminution plus importante chez les patients n'étant pas sous thérapie par modulateur CFTR.
- Baisse considérable de l'**indice de masse corporelle** chez les patients ne bénéficiant pas du traitement par modulateur du CFTR.
- Augmentation de l'**indice de masse corporelle** chez les patients sous thérapie par modulateur du CFTR.
- Diminution du **BMI Z-Score** plus importante chez les patients ne suivant pas le traitement.
- Diminution des infections chroniques du P. aeruginosa et S. aerus, qu'il s'agisse de patients sous traitement ou non
- Baisse de la durées des hospitalisations ainsi que des traitements antibiotiques dans les 2 cas

Conclusions

- ❖ Le ppFEV1, ainsi que la masse corporelle et le BMI Z-Score ont significativement diminué au cours de cette période chez les patients n'ayant pas accès à la thérapie par modulateur CFTR. A contrario, les patients sous traitement présentent des résultats stables, voir une amélioration.
- ❖ Les infections chroniques de *p. aeruginosa* et *S. aerus*, la durée des hospitalisations, ainsi que la prise d'antibiotiques ont diminué, sans différenciation entre la prise de traitement ou non
- ❖ La pandémie a eu un certain impact au niveau des consultations, particulièrement dans le cadres des consultations virtuelles et des spirométries au domicile.
- ❖ l'analyse de crachat a fortement diminué de par la réduction du nombre d'hospitalisations ainsi que l'introduction à la thérapie par modulateur CFTR
- ❖ la diminution du taux d'infections chroniques est aussi possiblement due aux périodes d'isolements ainsi qu'aux mesures de distanciations sociales.

45th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE
8 – 11 JUNE 2022 | ROTTERDAM, THE NETHERLANDS



Impact de la COVID-19 sur la santé mentale des personnes atteintes de mucoviscidose

E Hatziagorou, E.-A. Chrysochoou, C.Micailidou, M.Gioulvanidou, M. Galogavrou, J. Tsanakas
Département pédiatrique Thessaloniki GRECE



Objectifs

Evaluer les effets de la pandémie Covid 19 sur la dépression et l'anxiété des patients atteints de mucoviscidose.

Méthode

Administration de 2 questionnaires (PHQ-9 évaluant la dépression) et GAD-7 évaluant le degré d'anxiété
Evaluation en 2019 (avant COVID) puis en 2021 (2ème année pandémie COVID)
62 enfants et adolescents et leurs parents inclus

Résultats :

- Augmentation de manière significative de la dépression chez les patients atteints de mucoviscidose
- Pas d'impact parental
- Importance d'être attentif, au sein des CRCM, afin de dépister l'anxiété et la dépression chez les patients et leur famille dans les situations à risque, comme celle de la pandémie COVID 19.



Fig 1. Depression and anxiety among pwCF over the COVID-19 pandemic



Table 2. Change in depression & anxiety over the COVID-19 pandemic among pwCF (2019-2021)

45th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE
8 – 11 JUNE 2022 | ROTTERDAM, THE NETHERLANDS



Résolution d'un pneumothorax chronique chez un patient atteint de mucoviscidose traité par Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI)

L.Riberi, A.Falco, C.Mossetto, E. Riccardi, M. Sciolla, S. Pizzimenti, A. Berboni, S.Demichelis, B.Messore
Unité Pneumologie Toriono

Présentation clinique

Patient :

Homme, 32 ans, F508del/F508del.

Oxygenorequérant + VNI/ Hypercapnie

VEMS <30%

Colonisation achromobacter spp

BMI 17 kgs/m²

Inscrit sur liste de transplantation

Pneumothorax complet spontané persistant malgré drainage pdt 3 mois /Bronchectasies / impactions mucoïdes

Talcage à J7 avec récurrence du pneumothorax dans les suites.

ATB IV pdt 67 jours

Début du traitement par Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor compassionnel après 6 mois de traitement conventionnel

RESULTATS

Après 3 mois de traitement par ETI

Résolution complète du Pneumothorax

Diminution des impactions mucoïdes

Après 2 ans de suivi sous ETI

Disparition de l'antibiodépendance (1 cure orale de 14j)

Amélioration fonctionnelle VEMS 45 %

Patient sorti de liste d'attente de greffe

CONCLUSION

Le traitement par Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor a permis la résolution d'un pneumothorax chronique dans ce contexte de mucoviscidose sévère malgré la mise en œuvre d'un traitement maximaliste.

