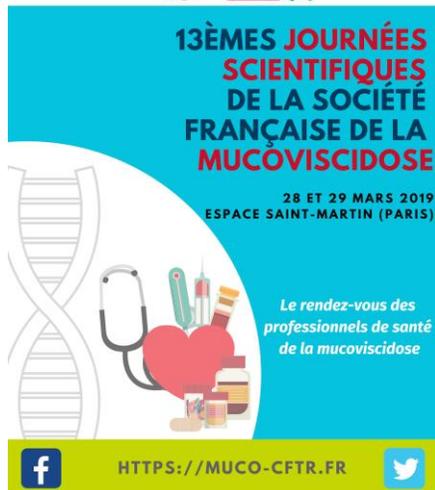


Actualités scientifiques mucoviscidose

13^{èmes} journées scientifiques de la société française de la mucoviscidose
Paris, 28 et 29 mars 2019



Dr Camille OHLMANN
CRCM pédiatrique de Lyon



Hospices Civils de Lyon

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 25, 2018

VOL. 379 NO. 17

VX-659–Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles

J.C. Davies, S.M. Moskowitz, C. Brown, A. Horsley, M.A. Mall, E.F. McKone, B.J. Plant, D. Prais, B.W. Ramsey, J.L. Taylor-Cousar, E. Tullis, A. Uler, C.M. McKee, S. Robertson, R.A. Shilling, C. Simard, F. Van Goor, D. Waltz, F. Xuan, T. Young, and S.M. Rowe, for the VX16-659-101 Study Group*

Contexte :

Triple combinaison VX-659 +Tezacaftor+Ivacaftor pour restaurer la fonction de CFTR chez les patients homozygotes ou hétérozygotes Phe508del

Tezacaftor= correcteur (augmente synthèse et transfert de CFTR, donc nombre de protéines à la surface)

Ivacaftor= potentiateur (augmente l'activité du canal CFTR)

VX-659 = nouvelle génération de correcteur

Gold standard de traitement pour les patients homozygotes Phe508del = association tezacaftor-ivacaftor ou lumacaftor-ivacaftor

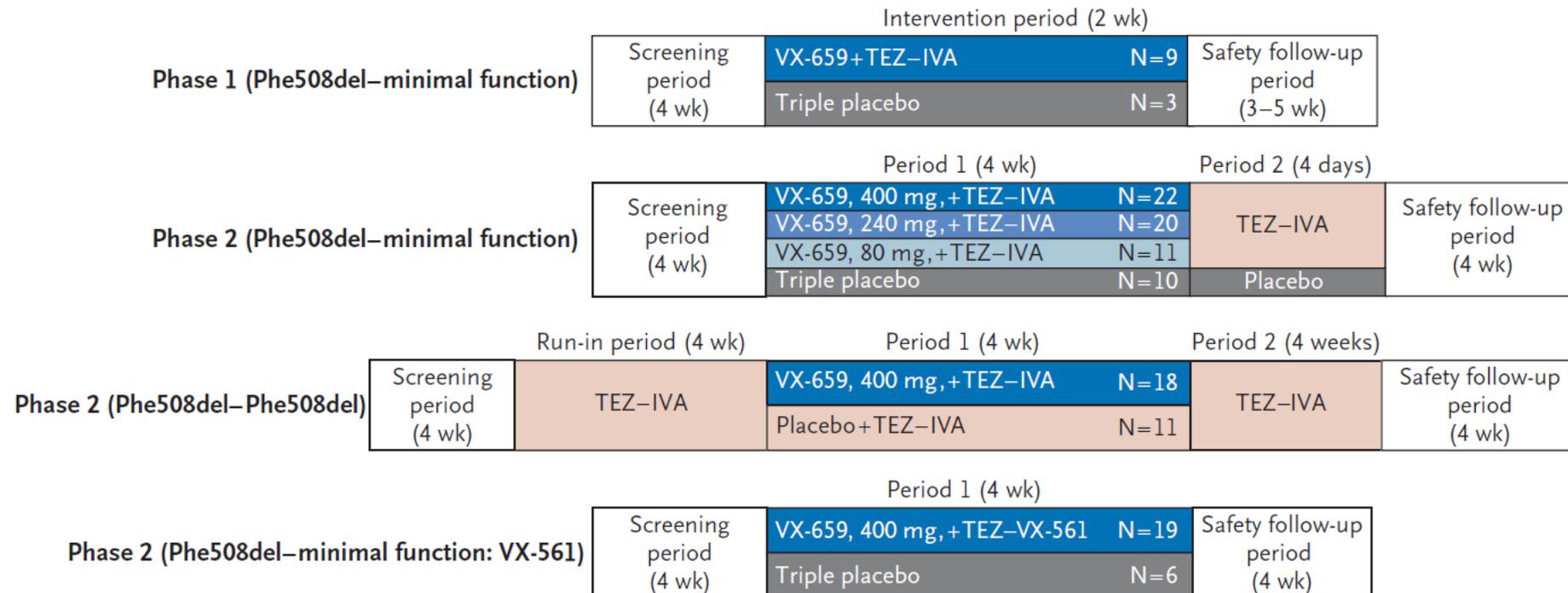
Méthodes :

Etude in vitro : Etude de l'efficacité de la combinaison sur la protéine CFTR au sein de cellules de l'épithélium bronchique humain (4 patients Phe508del/MF et 3 patients Phe508del/Phe508del)

Phase 1 et 2 : Etude randomisée, contrôlée, en double aveugle, multicentrique sur des patients hétérozygotes Phe508del/MF (mutation avec fonction résiduelle minimale) ou homozygotes Phe508del

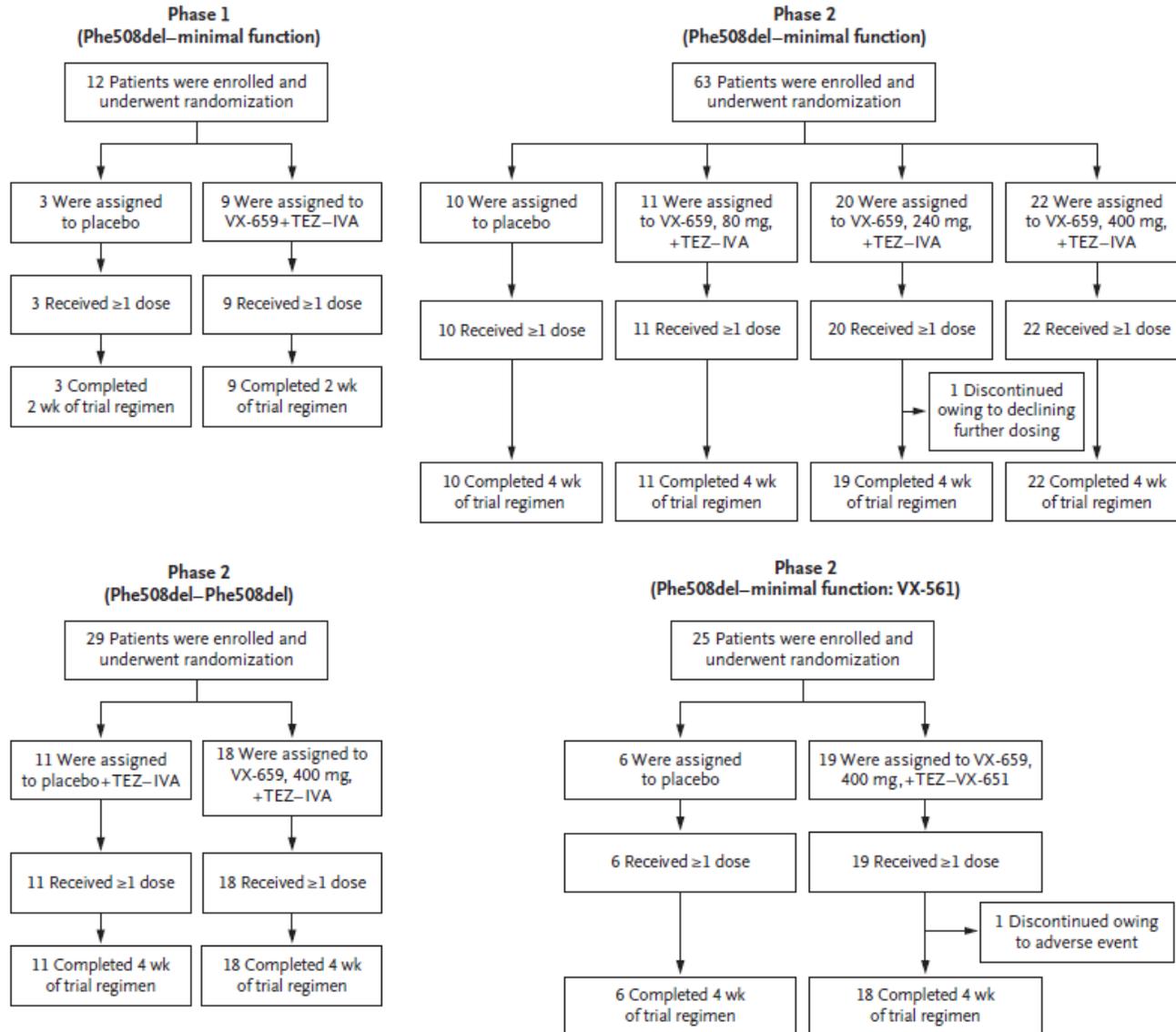
Critères d'inclusion : >18 ans, VEMS entre 40 et 90%

Critère de jugement : « safety » et modification du VEMS



Résultats :

Etude in vitro : Amélioration de la synthèse et transport de CFTR, et du transport du chlore in vitro au sein des cellules épithéliales bronchiques



Phase 1 : 12 patients inclus et ayant terminé l'étude « Safety » acceptable, peu d'effets secondaires
Effets secondaires : exacerbations (n=2), toux productive (n=2)

Phase 2 : 117 patients inclus, 115 ont terminé l'étude

Résultats :

Effets secondaires principaux : toux productive, exacerbations respiratoires, céphalées, douleurs pharyngées, augmentation des crachats (>10% chacun)

Augmentation possible des enzymes hépatiques

Pas d'effet « doses »

Table 2. Summary of Adverse Events.

Event	Phe508del–Minimal Function				Phe508del–Phe508del		Any VX-659 (N=71)*
	Triple Placebo (N=10)	VX-659, 80 mg, +TEZ–IVA (N=11)	VX-659, 240 mg, +TEZ–IVA (N=20)	VX-659, 400 mg, +TEZ–IVA (N=22)	Placebo +TEZ–IVA (N=11)	VX-659, 400 mg, +TEZ–IVA (N=18)	
	<i>number of patients (percent)</i>						
Any adverse event†	9 (90)	10 (91)	15 (75)	17 (77)	9 (82)	15 (83)	57 (80)
Maximum severity of adverse event‡							
Mild	5 (56)	7 (70)	6 (40)	6 (35)	2 (22)	7 (47)	26 (46)
Moderate	4 (44)	3 (30)	8 (53)	10 (59)	4 (44)	6 (40)	27 (47)
Severe	0	0	1 (7)	1 (6)	3 (33)	2 (13)	4 (7)
Serious adverse event	3 (30)	1 (9)	4 (20)	1 (5)	2 (18)	1 (6)	7 (10)
Adverse event leading to interruption of the trial regimen	0	0	1 (5)	0	0	0	1 (1)
Adverse event leading to discontinuation of the trial regimen	0	0	0	0	0	0	0
Adverse events occurring in ≥5% of patients who received VX-659–TEZ–IVA							
Cough	1 (10)	3 (27)	6 (30)	4 (18)	2 (18)	4 (22)	17 (24)
Infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis	2 (20)	3 (27)	3 (15)	4 (18)	3 (27)	5 (28)	15 (21)
Headache	0	1 (9)	4 (20)	4 (18)	0	3 (17)	12 (17)
Oropharyngeal pain	0	0	3 (15)	4 (18)	0	2 (11)	9 (13)
Increased sputum production	0	2 (18)	1 (5)	3 (14)	1 (9)	3 (17)	9 (13)

Résultats :

A J29, augmentation du VEMS de 13,3% chez Phe508del/MF et augmentation de 9,7% chez Phe508del/Phe508del
Amélioration du test de la sueur (-51 mmol/L et -42,2 mmol/L respectivement)
Amélioration de la qualité de vie (CFQ-R) (+ 21,8 et +19,5 respectivement)

Table 3. Absolute Change from Baseline in the Percentage of Predicted FEV₁ and Sweat Chloride Concentration through Day 29 and CFQ-R Respiratory Domain Score at Day 29.*

End Point	Phe508del–Minimal Function			Phe508del–Phe508del		
	Triple Placebo (N=10)	VX-659, 80 mg, + TEZ–IVA (N=11)	VX-659, 240 mg, + TEZ–IVA (N=20)	VX-659, 400 mg, + TEZ–IVA (N=22)	Placebo + TEZ–IVA (N=11)	VX-659, 400 mg, + TEZ–IVA (N=18)
Percentage of predicted FEV ₁						
Absolute change from baseline	0.4±2.8	10.2±2.7	12.0±2.0	13.3±1.9	0.0±1.9	9.7±1.5
95% CI	-5.3 to 6.1	4.8 to 15.5	8.0 to 16.0	9.5 to 17.1	-3.9 to 3.9	6.6 to 12.7
P value†	0.90	<0.001	<0.001	<0.001	0.99	<0.001
Sweat chloride — mmol/liter						
Absolute change from baseline	2.9±4.6	-45.7±4.3	-43.8±3.4	-51.4±3.2	3.0±2.8	-42.2±2.2
95% CI‡	-6.3 to 12.2	-54.4 to -37.0	-50.7 to -37.0	-57.8 to -44.9	-2.8 to 8.9	-46.8 to -37.7
CFQ-R respiratory domain score§						
Absolute change from baseline	4.7±6.1	24.6±5.8	19.8±4.4	21.8±4.1	2.9±4.0	19.5±3.1
95% CI‡	-7.5 to 16.8	13.0 to 36.2	11.0 to 28.6	13.6 to 30.0	-5.2 to 11.1	13.1 to 25.9

Conclusions :

Possibilité de traiter 90% des patients CF avec amélioration du VEMS notamment

ORIGINAL ARTICLE

VX-445–Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles

Dominic Keating, M.D., Gautham Marigowda, M.D., Lucy Burr, Ph.D.,
Cori Daines, M.D., Marcus A. Mall, M.D., Edward F. McKone, M.D.,
Bonnie W. Ramsey, M.D., Steven M. Rowe, M.D., M.S.P.H., Laura A. Sass, M.D.,
Elizabeth Tullis, M.D., Charlotte M. McKee, M.D., Samuel M. Moskowitz, M.D.,
Sarah Robertson, Pharm.D., Jessica Savage, M.D., Christopher Simard, M.D.,
Fredrick Van Goor, Ph.D., David Waltz, M.D., Fengjuan Xuan, Ph.D.,
Tim Young, Ph.D., and Jennifer L. Taylor-Cousar, M.D., M.S.C.S.,
for the VX16-445-001 Study Group*

Contexte :

Triple combinaison VX-445 +Tezacaftor+Ivacaftor pour restaurer la fonction de CFTR chez les patients homozygotes ou hétérozygotes Phe508del

Tezacaftor= correcteur (augmente synthèse et transfert de CFTR, donc nombre de protéines à la surface)

Ivacaftor= potentiateur (augmente l'activité du canal CFTR)

VX-445 = nouvelle génération de correcteur, similarité au niveau de la structure avec VX-659

Gold standard de traitement pour les patients homozygotes Phe508del = association tezacaftor-ivacaftor ou lumacaftor-ivacaftor

Méthodes :

Etude in vitro : Etude de l'efficacité de la combinaison sur la protéine CFTR au sein de cellules de l'épithélium bronchique humain (4 patients Phe508del/MF et 3 patients Phe508del/Phe508del)

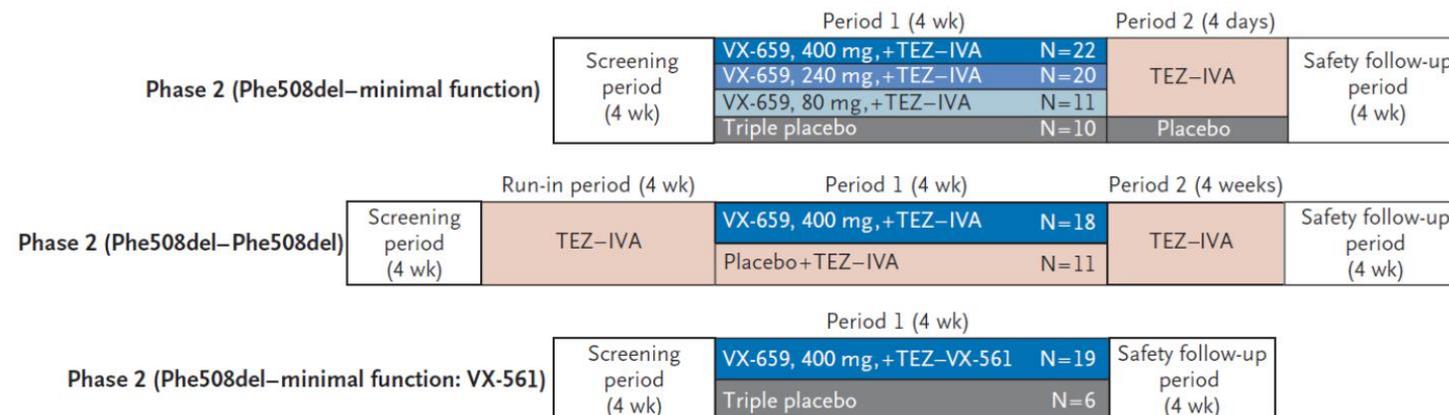
Phase 1: volontaires sains (non reportée dans l'article)

Phase 2 : Etude randomisée, contrôlée, en double aveugle, multicentrique sur des patients hétérozygotes Phe508del/MF (mutation avec fonction résiduelle minimale) ou homozygotes Phe508del

Critères d'inclusion : >18 ans, VEMS entre 40 et 90%

Critère de jugement : « safety », modification du VEMS, qualité de vie (CFQ-R)

Exactement le même schéma d'étude que pour VX-659



Résultats :

Etude in vitro : Amélioration de la synthèse et transport de CFTR, et du transport du chlore in vitro au sein des cellules épithéliales bronchiques

Phase 2 : 123 patients inclus, 119 ont terminé l'étude

Table 1. Baseline Demographic and Clinical Characteristics of the Phe508del–Minimal Function and Phe508del–Phe508del Cohorts.*

Characteristic	Phe508del–Minimal Function				Phe508del–Phe508del†	
	Triple Placebo (N=12)	VX-445, 50 mg, + TEZ–IVA (N=10)	VX-445, 100 mg, + TEZ–IVA (N=22)	VX-445, 200 mg, + TEZ–IVA (N=21)	Placebo + TEZ–IVA (N=7)	VX-445, 200 mg, + TEZ–IVA (N=21)
Male sex — no. (%)	10 (83)	4 (40)	15 (68)	10 (48)	6 (86)	12 (57)
Age — yr	29.7±7.5	27.1±7.4	31.8±8.3	33.3±10.3	27.9±8.0	29.9±7.6
Percentage of pre- dicted FEV ₁	59.0±14.9	56.4±14.6	60.0±15.5	59.4±18.0	62.8±13.2	60.0±15.1
Sweat chloride — mmol/liter	103.1±8.2	103.1±7.8	103.6±12.2	103.9±9.7	99.5±9.0	92.7±11.1
CFQ-R respiratory domain score‡	57.4±14.1	62.8±21.9	65.9±13.4	61.1±17.5	73.0±22.3	71.2±17.3

Résultats (suite) :

Effets secondaires principaux : toux productive, exacerbations respiratoires, céphalées, douleurs pharyngées, augmentation des crachats, hémoptysies, fièvre (>10% chacun).

5 effets secondaires sévères chez 3 patients (2 exacerbations pulmonaires, 2 SOID), et 1 patient qui a eu les 2 +thrombose veineuse jugulaire

Augmentation possible des enzymes hépatiques (8%) et de la bilirubine (3%)

Table 2. Summary of Adverse Events.*

Event	Phe508del–Minimal Function			Phe508del–Phe508del		Any VX-445 (N=74)	
	Triple Placebo (N=12)	VX-445, 50 mg, + TEZ–IVA (N=10)	VX-445, 100 mg, + TEZ–IVA (N=22)	VX-445, 200 mg, + TEZ–IVA (N=21)	TEZ–IVA (N=7)		VX-445, 200 mg, + TEZ–IVA (N=21)
	number of patients (percent)						
Any adverse event†	12 (100)	10 (100)	21 (96)	18 (86)	5 (71)	19 (90)	68 (92)
Maximum severity of adverse event‡							
Mild	5 (42)	5 (50)	8 (38)	13 (72)	2 (40)	10 (53)	36 (53)
Moderate	6 (50)	4 (40)	12 (57)	5 (28)	2 (40)	8 (42)	29 (43)
Severe	1 (8)	1 (10)	1 (5)	0	1 (20)	1 (5)	3 (4)
Serious adverse event	2 (17)	1 (10)	2 (9)	0	1 (14)	0	3 (4)
Adverse event leading to interruption of trial regimen	0	0	0	2 (10)	1 (14)	1 (5)	3 (4)
Adverse event leading to discontinuation of trial regimen	0	0	2 (9)	0	1 (14)	1 (5)	3 (4)
Adverse events occurring in ≥10% of patients who received VX-445–TEZ–IVA							
Cough	1 (8)	4 (40)	5 (23)	7 (33)	1 (14)	7 (33)	23 (31)
Sputum increased	3 (25)	3 (30)	4 (18)	5 (24)	0	8 (38)	20 (27)
Infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis	4 (33)	3 (30)	5 (23)	2 (10)	1 (14)	5 (24)	15 (20)
Hemoptysis	2 (17)	0	5 (23)	2 (10)	0	3 (14)	10 (14)
Pyrexia	1 (8)	0	5 (23)	1 (5)	1 (14)	3 (14)	9 (12)

Résultats (suite) :

A J29, augmentation du VEMS de 13,8% chez Phe508del/MF et augmentation de 11% chez Phe508del/Phe508del

Amélioration du test de la sueur

Amélioration de la qualité de vie (CFQ-R)

Table 3. Absolute Change from Baseline in Percentage of Predicted FEV₁ and Sweat Chloride Concentration through Day 29 and CFQ-R Respiratory Domain Score at Day 29.*

End Point	Phe508del–Minimal Function			Phe508del–Phe508del		
	Triple Placebo (N=12)	VX-445, 50 mg, + TEZ–IVA (N=10)	VX-445, 100 mg, + TEZ–IVA (N=22)	VX-445, 200 mg, + TEZ–IVA (N=21)	Placebo + TEZ–IVA (N=7)	VX-445, 200 mg, + TEZ–IVA (N=21)
Percentage of predicted FEV ₁						
Absolute change from baseline	0.0±2.0	11.1±2.1	7.9±1.4	13.8±1.4	0.4±2.8	11.0±1.5
95% CI	-3.9 to 4.0	7.0 to 15.3	5.1 to 10.6	10.9 to 16.6	-5.4 to 6.2	7.9, to 14.0
P value†	0.99	<0.001	<0.001	<0.001	0.89	<0.001
Sweat chloride — mmol/liter						
Absolute change from baseline	-2.2±3.9	-38.2±4.2	-33.2±2.8	-39.1±2.9	0.8±4.9	-39.6±2.8
95% CI‡	-9.9 to 5.6	-46.7 to -29.8	-38.9 to -27.5	-44.9 to -33.3	-9.3 to 11.0	-45.3 to -33.8
CFQ-R respiratory domain score§						
Absolute change from baseline	4.2±4.9	20.8±5.4	15.4±3.7	25.7±3.7	5.2±7.1	20.7±4.0
95% CI‡	-5.6 to 14.0	10.1 to 31.6	8.1 to 22.8	18.3 to 33.1	-9.5 to 19.9	12.5 to 29.0

Conclusions :

Possibilité de traiter 90% des patients CF avec amélioration du VEMS notamment

Cystic Fibrosis Colorectal Cancer Screening Consensus Recommendations

Denis Hadjiliadis,¹ Alexander Khoruts,² Ann G. Zauber,³ Sarah E. Hempstead,⁴ Patrick Maisonneuve,⁵ and Albert B. Lowenfels;⁶ on behalf of the Cystic Fibrosis Colorectal Cancer Screening Task Force



Gastroenterology 2018; 154:736-745

Contexte :

Augmentation de l'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose
Survie médiane à 41 ans, et pour ceux nés en 2015 survie moyenne prévue à 45 ans

Risque de cancer colorectal 5 à 10x plus importants chez adultes CF et 25 à 30x plus importants après une transplantation d'organe

Mécanismes peu clairs (CFTR = gène suppresseur de tumeur chez la souris dans l'intestin? Rôle dans l'homéostasie de l'épithélium intestinal ? Hydratation-développement bactérien au niveau de la muqueuse ? Dérégulation de la réponse immunitaire ?)

Même incidence chez patients CF âgés de 40-49 ans que population générale de 65-69 ans

But : développer des recommandations de dépistage du cancer colorectal chez patients CF et CF transplantés

Méthodes :

Groupe de 18 experts avec 3 groupes de travail : « Risque de cancer », « Transplantation », « Procédure et Préparation »
Recherche de littérature sur Pubmed : 1159 articles trouvés, 198 articles lus, 123 articles analysés, 50 cités

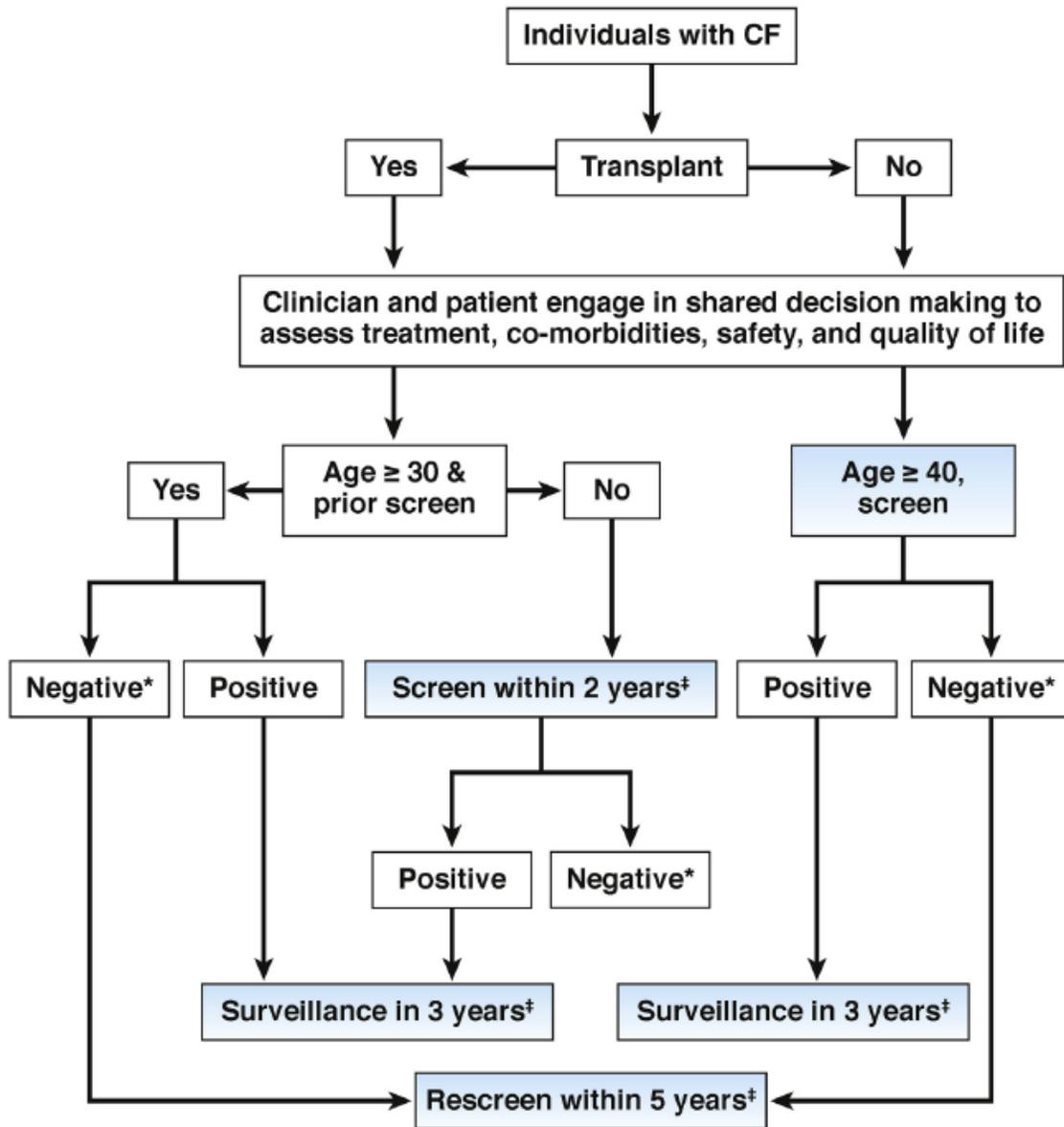
Résultats :

Uniquement des études rétrospectives et cas-témoins

Table 1. Recommendation Statements

	Consensus Recommendation Statement	Votes	% Agreement
1	The CF Foundation recommends that all decisions on colorectal cancer screening and surveillance in individuals with CF be based on shared decisions between the provider and individual with CF about: treatment, comorbidities, safety, and quality of life.	18/18	100
2	The CF Foundation recommends that all colorectal cancer screening and surveillance for individuals with CF are jointly managed by CF health care professionals and an endoscopist.	18/18	100
3	The CF Foundation recommends colonoscopy as the screening examination for CRC in individuals with CF.	18/18	100
4	The CF Foundation concludes that the evidence is insufficient to recommend the use of computed tomography colonography, stool-based tests, or flexible sigmoidoscopy in individuals with CF for the purpose of CRC screening.	17/18	94
5	The CF Foundation recommends that CRC screening begin at age 40 y in individuals with CF with continued rescreening every 5 y.	18/18	100
6	The CF Foundation recommends that individuals with CF who have undergone a colonoscopy that had any adenomatous polyps have surveillance colonoscopy in 3 y unless a shorter interval is indicated by individual findings, with subsequent intervals based on the most recent endoscopic examination.	18/18	100
7	The CF Foundation recommends that individuals with CF who are 30 years of age and older and have adequately recovered after receiving a solid organ transplantation begin CRC screening within 2 years of transplantation, except when they have had a negative colonoscopy within the past 5 y.	17/18	94
8	The CF Foundation recommends continued CRC rescreening every 5 y in individuals with CF who have received a solid organ transplant.	18/18	100
9	The CF Foundation recommends that individuals with CF who have undergone a solid organ transplantation and had colonoscopy that had any adenomatous polyps have surveillance colonoscopy in 3 years, unless a shorter interval is indicated by individual findings, with subsequent intervals based on the most recent endoscopic examination.	18/18	100
10	The CF Foundation recommends that adults with CF undergoing a colonoscopy receive intensive regimens for bowel preparation to allow for optimal examination. The intensive regimen should include: 3–4 washes (minimum of 1 L purgative per wash) with the last wash occurring within 4–6 h before the examination.	18/18	100

Cystic Fibrosis Colorectal Cancer Screening Consensus Recommendations *Clinical Decision Support Tool*



Conclusions :

Recommandations différentes de la population générale, plus adaptées aux patients atteints de mucoviscidose

Coloscopie pour dépistage à l'âge de 40 ans, puis tous les 5 ans, et tous les 3 ans en cas de polypes

Préparation colique spécifique aux patients atteints de mucoviscidose

Pour les greffés, dépistage à 30 ans puis tous les 5 ans, et tous les 3 ans en cas de polypes

Lung clearance index to monitor treatment response in pulmonary exacerbations in preschool children with cystic fibrosis

Thorax

Thorax 2018; 73 :451-458

Jonathan H Rayment,^{1,2} Sanja Stanojevic,^{1,2} Stephanie D Davis,³
George Retsch-Bogart,⁴ Felix Ratjen^{1,2,5}

Contexte :

Traitement antibiotique variable selon symptômes et cliniciens pour les enfants d'âge préscolaire

LCI = sensible pour la détection précoce de l'atteinte respiratoire

Utilité du LCI non démontrée dans le suivi des exacerbations pulmonaires

But : comprendre les modifications du LCI pendant une exacerbation respiratoire

Déterminer si le LCI peut identifier une réponse au traitement antibiotique

Comparer les modifications du LCI par rapport à la spirométrie

Rappel : LCI met en évidence une ventilation inhomogène sur les petites bronches par une technique de *Multiple Breath Washout* (c'est le volume que le sujet doit respirer pour éliminer un gaz marqueur inerte normalisé sur le volume pulmonaire). Plus la ventilation est inhomogène, plus le patient effectue de cycles respiratoires pour éliminer le traceur et plus le LCI est élevé.

Méthodes :

Etude prospective, multicentrique, observationnelle, contrôlée chez des enfants de 2,5 à 6 ans

Mesure du LCI et de la spirométrie à l'inclusion, à 1 mois, puis à chaque visite trimestrielle pendant un an
Consultations supplémentaires en cas de symptômes d'infection respiratoire

Visites classées selon présence de symptômes respiratoires ou non, et traités ou non

Symptômes = toux, sifflements, crachats, dyspnée, signes de détresse respiratoire, hypoxémie, tachypnée, modification de l'auscultation

LCI retenu uniquement si 2 essais acceptables à la visite

Résultats :

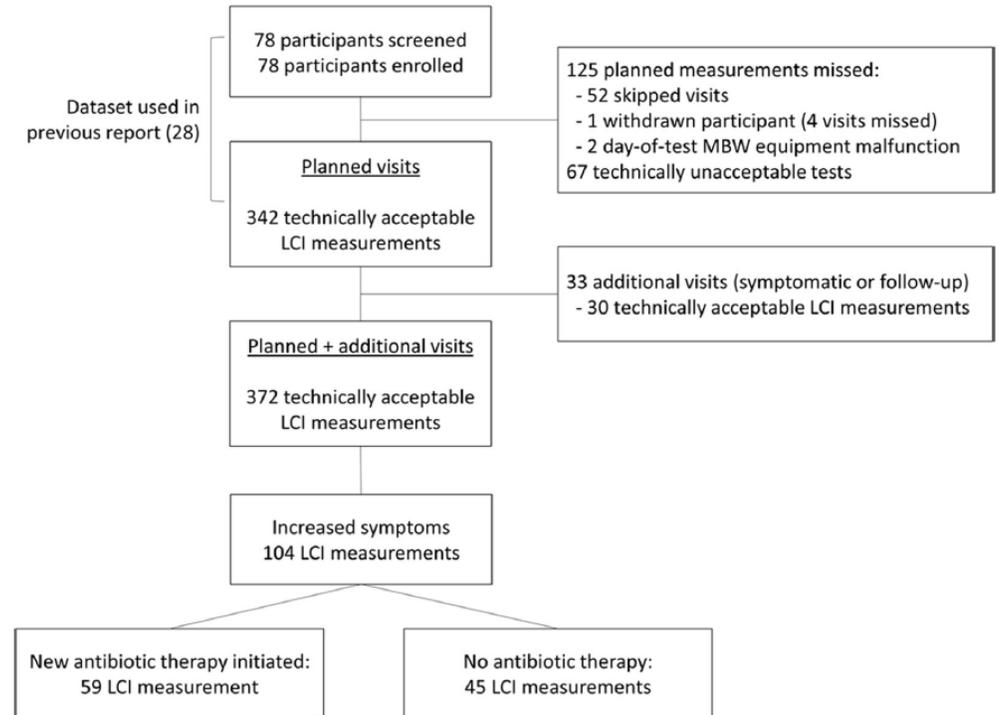


Figure 1 Flow diagram outlining participant enrolment, visit summary and study groups. LCI, lung clearance index; MBW, multiple breath washout.

104 visites avec symptômes respiratoires chez 78 patients

Résultats :

Table 1 Comparison of participants who had at least one symptomatic event during the 12-month study period to those who had none					
	n	Participants with at least one symptomatic episode (n=62)	n	Participants with no documented symptomatic episode (n=16)	p
Age at enrolment	62	4.4 (3.5–5.2)	16	3.8 (3.6–5.2)	0.63
Male sex	62	32 (51.6)	16	7 (43.8)	0.39
LCI at enrolment	43	8.8 (8.3–9.3)	8	8.6 (7.0–10.2)	0.71
zFEV ₁ at enrolment	27	−0.41 (−1.1 to 0.1)	3	−0.41 (−1.4 to 0.43)	0.54
BMI centile* at enrolment	62	48.0 (40.1–55.0)	16	45.4 (33.2–57.6)	0.73
Ever hospitalised	62	35 (55.5)	16	6 (40.0)	0.28
Genotype					
Class I–III	62	60 (96.8)	16	15 (93.8)	0.50
Class IV–V	62	2 (3.2)	16	1 (6.3)	0.50
Maintenance therapy at enrolment					
Hypertonic saline	62	32 (51.6)	16	6 (37.5)	0.40
Dornase alpha	62	26 (41.9)	16	7 (43.8)	1.00
Chronic inhaled antibiotics	62	13 (21.0)	16	5 (31.3)	0.51
Sputum/oropharyngeal swab microbiology (ever positive in 12 months prior to study)					
Methicillin sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>	62	55 (88.7)	16	13 (81.3)	0.42
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	62	38 (61.3)	16	8 (50.0)	0.57
<i>Haemophilus influenzae</i>	62	33 (53.2)	16	7 (43.8)	0.58
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	62	13 (21.0)	16	3 (18.8)	1.00
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	62	10 (16.1)	16	1 (6.3)	0.44
<i>Burkholderia cepacia</i> complex	62	0 (0)	16	2 (12.5)	0.04

Data are presented as median (IQR) or number (%) as appropriate unless otherwise stated. P values for Wilcoxon rank-sum or Fisher's exact tests are shown.

*Based on CDC growth chart.

Data acquired at the enrolment visit are shown.

BMI, body mass index; LCI, lung clearance index; zFEV₁, z-score for FEV₁.

Données démographiques comparables entre les 2 groupes

Résultats :

Table 2 Characteristics of the treated and untreated symptomatic visits			
	Treated (n=59)	Untreated (n=45)	p
Age at time of symptoms (years)*	4.7 (4.3–5.6)	4.8 (4.1–5.5)	0.99
Route of treatment (n (%))			
Oral	48 (81.4)	–	
Inhaled	3 (5.1)	–	
Intravenous inpatient	8 (13.6)	–	
Missing visits† (n (%))			
Missing baseline only	15 (25.4)	13 (28.9)	0.24
Missing follow-up only	9 (15.3)	12 (26.7)	
Missing neither baseline nor follow-up	35 (59.3)	20 (44.4)	
Time intervals (days)*			
Baseline to symptomatic visit	109 (84–162)	112 (84–184)	0.94
Symptomatic visit to follow-up	72 (35–98)	91 (43–98)	0.33
Pulmonary function at symptomatic visit‡; mean (95% CI)			
LCI (units) (treated n=59, untreated n=45)	10.4 (9.8 to 11.1)	9.8 (9.1 to 10.4)	0.001
zFEV (z-scores) (treated n=44, untreated n=33)	–1.4 (–1.8 to –1.0)	–0.6 (–1.0 to –0.2)	<0.001
ppFEV (%) (treated n=44, untreated n=33)	79.8 (74.3 to 85.4)	91.8 (86.0 to 97.5)	<0.001
Change in pulmonary function from baseline to symptomatic visit‡; mean difference (95% CI)			
Relative LCI change (%) (treated n=44, untreated n=32)	23.8 (16.2 to 31.4)	11.2 (2.4 to 19.9)	0.02
Absolute LCI change (units) (treated n=44, untreated n=32)	1.8 (1.2 to 2.3)	0.9 (0.2 to 1.5)	0.03
Relative ppFEV change (%) (treated n=34, untreated n=19)¶	–9.3 (–14.7 to –3.9)	3.4 (–3.5 to 10.3)	0.002
Absolute zFEV change (z-scores) (treated n=34, untreated n=19)¶	–0.7 (–1.0 to –0.3)	0.2 (–0.3 to 0.6)	0.003
Average treatment effect; mean difference (95% CI)§			
Relative change in LCI (%)	–15.5 (–25.4 to –5.6)		0.002
Absolute change in zFEV (z-scores)	0.58 (–0.30 to 1.47)		0.20
Relative change in ppFEV (%)	1.8 (–17.2 to 20.8)		0.19

Uniquement les visites avec symptômes respiratoires

Visites manquantes dans les 2 groupes

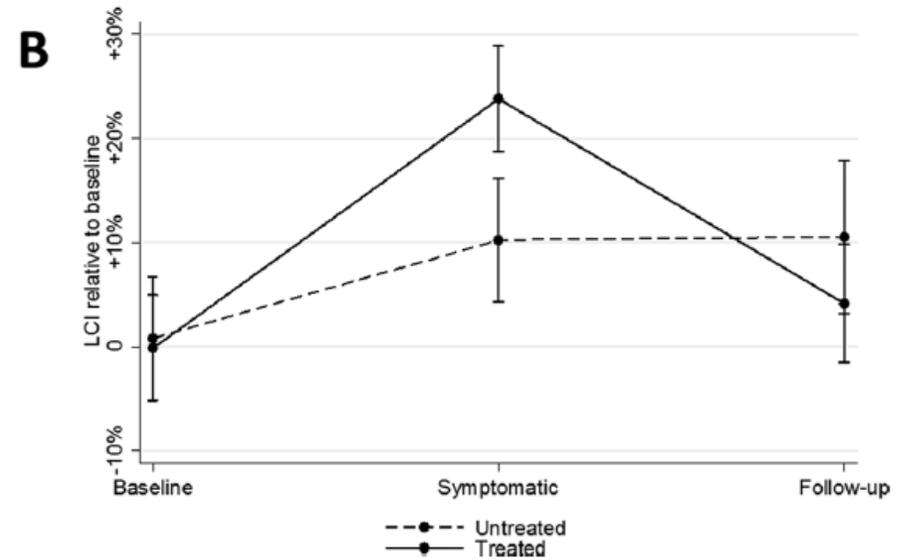
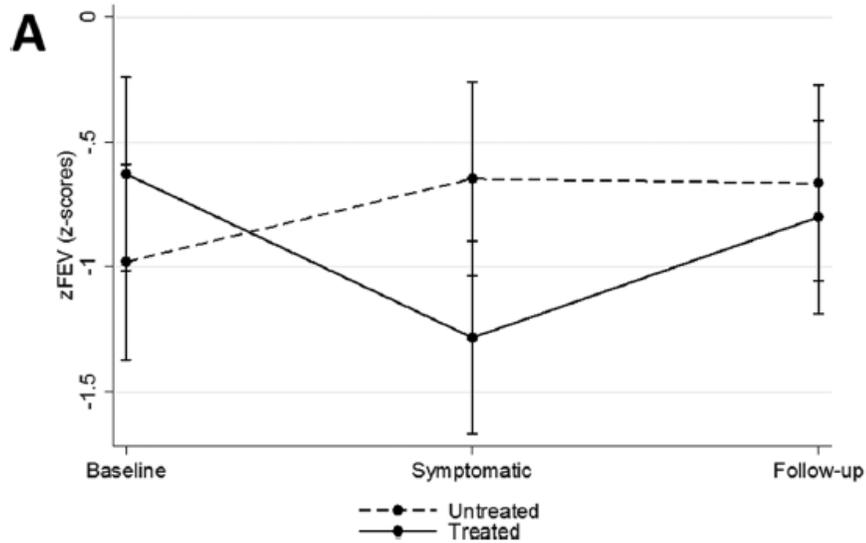
LCI plus haut dans le groupe traité/non traité (avec VEMS plus bas également)

Augmentation du LCI par rapport à celui réalisé en début d'étude

Diminution du LCI au cours du traitement

Résultats :

Augmentation du LCI en cas de symptômes respiratoires dans le groupe traité (+23,8%) et non traité (+11,2%)
Effet significatif du traitement antibiotique avec diminution du LCI (-15,5%) mais pas du z-score du VEMS



Conclusions :

Le LCI se détériore en cas de symptômes respiratoires, et s'améliore en cas de traitement antibiotique
Il est donc utile pour le suivi des exacerbations d'enfants d'âge préscolaire
Question du coût (matériel, formation du personnel etc...) pour utilisation future en routine

Glucose trajectories in cystic fibrosis and their association with pulmonary function

Quitterie Reynaud^{a,b,*}, Muriel Rabilloud^{c,d,e}, Sylvain Roche^{c,d,e}, Stéphanie Poupon-Bourdy^{b,f},
Jean Iwaz^{c,d,e}, Raphaële Nove-Josserand^{a,b}, Emilie Blond^{g,h}, Martine Laville^{i,j}, Cathy Llerena^k,
Sébastien Quetant^l, Philippe Reix^m, Sandrine Touzet^{b,f}, Isabelle Durieu^{a,b}

J Cyst Fibros. 2018 May;17(3):400-406.

Contexte :

La prévalence du diabète de la mucoviscidose (CFRD) augmente et est probablement responsable d'un déclin sur le plan respiratoire

CFRD : 9% des 5-9 ans, 26% des 10-20 ans, et jusqu'à 50% des plus de 30 ans

HGPO annuelle avec 75 g de glucose pour les patients de plus de 10 ans, en période de stabilité, et contrôlée à 3 mois

Grande variabilité glycémique chez le patient CF, moindre sensibilité à l'insuline

Méthodes :

Etude prospective, multicentrique de cohorte

Patients ≥ 10 ans de 2 centres pédiatriques et 2 adultes en région Rhône-Alpes entre 2009 et 2011, stables à l'inclusion

Critères d'exclusion : insuffisance pancréatique, patients diabétiques, patients greffés ou en attente de greffe pulmonaire, femme enceinte ou allaitante

228 patients : 111 enfants et 117 adultes CF

Examens à l'inclusion, puis 1x/an pendant 3 ans

HGPO réalisée avec 1,75g/kg, maximum 75g

Mesure du glucose et insuline à G0, G1 et G2

Analyse statistique de type KML pour identifier les trajectoire du glucose au temps G1 et G2

La relation entre trajectoires glycémiques et le VEMS est étudiée chez l'enfant et chez l'adulte

Résultats :

Table 1
Characteristics at inclusion of the subgroups of patients in each subgroup of OGTT results.

Characteristic	Children							Adults						
	G1 subgroups			G2 subgroups				G1 subgroups		G2 subgroups				
	cG1-LS	cG1-IS	cG1-HI	cG2-LS	cG2-ID	cG2-LID	cG2-HS	aG1-LS	aG1-IS	aG2-LS	aG2-LI	aG2-ID	aG2-HI	
Nb. of participants	44	50	17	54	34	15	8	68	46	54	33	20	10	
Males (n, %)	27 (61)	23 (46)	9 (53)	35 (65)	14 (41)	7 (47)	3 (37)	35 (51)	30 (65)	33 (61)	15 (45)	12 (60)	5 (50)	
Genotype														
DelF508-DelF508	26	30	9	33	18	10	4	36	25	27	21	10	5	
DelF508-other	14	16	7	16	13	4	4	23	18	19	11	9	3	
Other-other	4	4	1	5	3	1	0	6	2	5	1	1	1	
Age*	13.3 ± 2.5	13.6 ± 2.2	13.9 ± 2.3	13.5 ± 2.4	13.3 ± 2.2	13.0 ± 2	15.2 ± 2.4	25.7 ± 6.7	28 ± 6.3	25.8 ± 6.9	26.3 ± 5.6	26.6 ± 7.5	30.1 ± 6.3	
BMI or BMI Z-score*	-0.32 ± 1.17	-0.64 ± 0.88	-1.07 ± 1.47	-0.32 ± 1.11	-0.74 ± 0.98	-1.17 ± 1.01	-0.55 ± 1.57	20.4 ± 2	20.1 ± 2.5	20.4 ± 2.1	20.4 ± 2.0	19.4 ± 1.8	20.8 ± 3.4	
FEV1 (%)*	84 ± 17	87 ± 19	84 ± 24	85 ± 18	85 ± 17	85 ± 28	90 ± 17	62 ± 23	56 ± 21	61 ± 23	64 ± 23	52 ± 17	57 ± 23	
Glycemia at start G0*	4.6 ± 0.4	4.8 ± 0.5	4.8 ± 0.5	4.8 ± 0.4	4.5 ± 0.5	4.8 ± 0.4	5.1 ± 0.5	4.6 ± 0.5	5.1 ± 0.6	4.7 ± 0.4	4.9 ± 0.5	4.8 ± 0.6	5.6 ± 0.8	
Glycemia G1*	8.3 ± 1.5	9.9 ± 1.4	11.5 ± 2.8	9.2 ± 1.8	9.45 ± 1.9	9.5 ± 1.8	12 ± 2.7	8.6 ± 1.9	11.8 ± 1.6	8.7 ± 2.1	10.0 ± 2.0	11.1 ± 2.0	12.7 ± 1.4	
Glycemia G2*	6.8 ± 1.5	7.1 ± 2.0	8.4 ± 3.2	6 ± 1.3	8.6 ± 1.5	6.1 ± 1.4	11.2 ± 1.8	6.2 ± 2.2	8.1 ± 3.2	5.6 ± 1.7	6.4 ± 1.5	9.8 ± 2.2	11.4 ± 3.2	
Insulin G0*	5.5 ± 3.9	5.2 ± 3.2	5.4 ± 2.6	5.1 ± 3.6	5.2 ± 2.4	6.1 ± 4.4	5.9 ± 3.4	3.5 ± 1.9	2.9 ± 1.5	3.2 ± 1.9	3.4 ± 1.7	3.2 ± 1.6	3.7 ± 1.8	
Insulin G1*	33.8 ± 26.4	42.3 ± 35.3	45.9 ± 32	45.9 ± 36.4	33.8 ± 22.5	29.9 ± 19.4	40.1 ± 43.6	25.3 ± 17.9	20.2 ± 10.4	27.3 ± 19.1	22.5 ± 11.2	16.8 ± 9.8	18.6 ± 13	
Insulin G2*	28.1 ± 18.7	38 ± 25.1	50.3 ± 49.4	29.4 ± 21.8	46 ± 35.2	24 ± 17	57.9 ± 37.9	20.9 ± 16.5	23.6 ± 18.7	19 ± 16.4	23.8 ± 17.2	24.9 ± 13.4	33.2 ± 27.9	

* Mean ± standard deviation - G0: glucose value before OGTT - G1 and G2: glucose values at 1 and 2 h - a: adult - c: children - trajectory descriptions: IS = intermediate stable - LS = low stable - HI = high increasing - ID = intermediate decreasing - LID = low increasing then decreasing - HS = high stable - LI = low increasing.

Suivi :

7,5% sont traités par corticoïdes (adultes)

2 patients sont décédés pendant le suivi, 11 ont été greffés, 17 ont été traités par insuline

Chez l'enfant, il y a 3 trajectoires G1 et 4 trajectoires G2

Chez l'adulte, il y a 2 trajectoires G1 et 4 trajectoires G2

Résultats : Enfants :

Pour G1 :

- cG1-LS : 44 patients, glycémies basses et stables dans le temps
- cG1-IS : 50 patients, glycémies intermédiaires et stables dans le temps
- cG1- HI : 17 patients, glycémies hautes et augmentant dans le temps

Pour G2 :

- cG2-LS : 54 patients, glycémies basses et stables dans le temps
- cG2-ID : 34 patients, glycémies intermédiaires et diminuant dans le temps
- cG2-LID : 15 patients, glycémies basses, augmentant puis diminuant dans le temps
- cG2-HS : 8 patients, glycémies hautes et stables dans le temps

VEMS :

- 1,1% par an dans le sous groupe cG1-LS, mais pas de différence significative par rapport aux autres groupes
- Variations plus rapides à G2 dans les groupes de glycémies hautes ou augmentant, mais non significatif

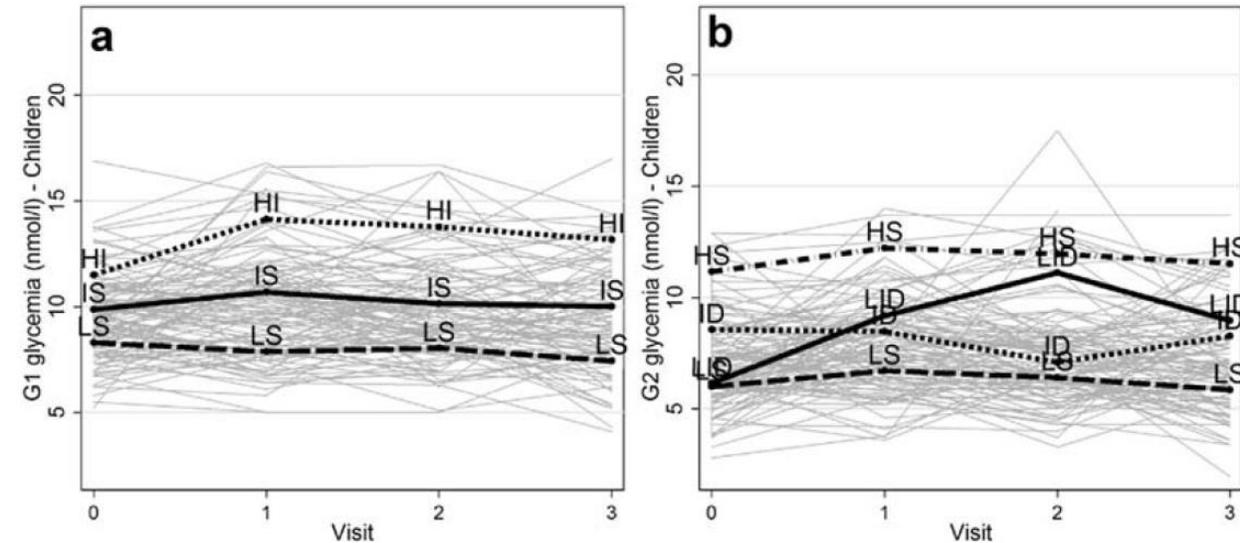


Table 2

Relationship between the changes of FEV1 over time and glucose trajectories: results of the linear mixed models.

Covariates	RG coeff [95% CI]	p value
Children - G1		
FEV1 at baseline in girls aged 13	87.95 [83.10; 92.80]	
Time since inclusion in glycaemia cG1-LS ^a	-1.10 [-2.64; 0.45]	0.17
Time since inclusion * glycaemia cG1-IS	-0.41 [-2.54; 1.73]	0.71
Time since inclusion * glycaemia cG1-HI	0.03 [-2.89; 2.95]	0.98
Age at baseline ^a	-0.37 [-1.8; 1.05]	0.61
Boys (vs. girls)	-4.91 [-11.49; 1.67]	0.14
Children - G2		
FEV1 at baseline in girls aged 13	88.05 [83.20; 92.90]	
Time since inclusion in cG2-LS ^a	-0.54 [-1.94; 0.85]	0.45
Time since inclusion * glycaemia cG2-ID	-1.25 [-3.50; 1.00]	0.28
Time since inclusion * glycaemia cG2-LID	-1.76 [-4.77; 1.25]	0.25
Time since inclusion * glycaemia cG2-HS	-1.59 [-5.39; 2.22]	0.41
Age at baseline ^a	-0.39 [-1.81; 1.04]	0.59
Boys (vs. girls)	-5.07 [-11.64; 1.51]	0.13

Résultats : Adultes

Pour G1 :

- aG1-LS : 68 patients, glycémies basses et stables dans le temps
- aG1-IS : 46 patients, glycémies intermédiaires et stables dans le temps

Pour G2 :

- aG2-LS : 54 patients, glycémies basses et stables dans le temps
- aG2-LI : 33 patients, glycémies basses et augmentant dans le temps
- aG2-ID : 20 patients, glycémies intermédiaires, puis diminuant dans le temps
- aG2-HI : 10 patients, glycémies hautes et augmentant dans le temps

VEMS :

- 0,85%/an pour le groupe aG1-LS, pas de différence significative dans les autres groupes
- 0,73%/an pour le groupe aG2-LS, -2,06% dans le groupe aG2HI (p=0,03)

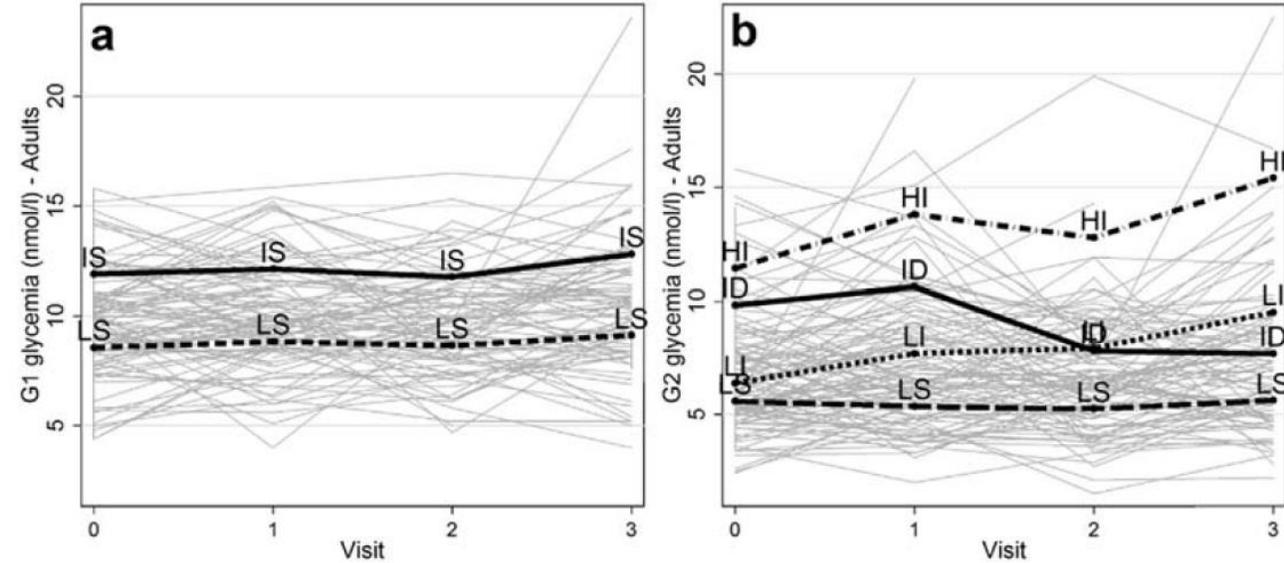


Table 2

Relationship between the changes of FEV1 over time and glucose trajectories: results of the linear mixed models.

Covariates	RG coeff [95% CI]	p value
Adults - G1		
FEV1 at baseline in women at age 25	62.41 [56.42; 68.40]	
Time since inclusion in aG1-LS ^a	-0.85 [-1.54; -0.17]	0.01
Time since inclusion * glycemia aG1-IS	-0.32 [-1.42; 0.79]	0.57
Age at baseline ^a	-1.09 [-1.67; -0.52]	<0.01
Men (vs. women)	-1.38 [-9.04; 6.28]	0.72
Adults - G2		
FEV1 at baseline in women aged 25	63.15 [57.39; 68.91]	
Time since inclusion in aG2-LS ^a	-0.73 [-1.44; -0.02]	0.04
Time since inclusion * glycemia aG2-LI	-1.05 [-2.24; 0.14]	0.08
Time since inclusion * glycemia aG2-ID	1.07 [-0.36; 2.50]	0.14
Time since inclusion * glycemia aG2-HI	-2.06 [-3.93; -0.18]	0.03
Age at baseline ^a	-1.10 [-1.66; -0.53]	<0.01
Men (vs. women)	-2.16 [-9.70; 5.37]	0.57

Conclusions :

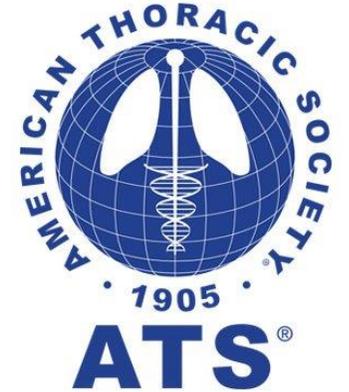
Evaluation de l'évolution de la glycémie et de l'insuline => grande variabilité glycémie et tolérance glycémique sur 3 ans de suivi

Pas de lien entre les trajectoires glycémiques et évolution du VEMS chez l'enfant

Pas de lien entre les trajectoires glycémiques G1 et evolution du VEMS chez l'adulte

Diminution du VEMS chez l'adulte pour les patients ayant une glycémie haute et une trajectoire glycémique augmentant à G2 (par rapport à ceux ayant une trajectoire glycémique basse et stable)

Dans le cas de persistance d'anomalies G2, les médecins doivent être alertés de la possible dégradation clinique du patient



The Effect of Oral Azithromycin on the Response to Pulmonary Exacerbations Treated with Intravenous Tobramycin in Children with Cystic Fibrosis

Michelle Klingel¹, Sanja Stanojevic¹, Elizabeth Tullis², Felix Ratjen¹, Valerie Waters³

Contexte :

La tobramycine IV est souvent utilisée pour traiter les exacerbations pulmonaires (PEx)

Interaction azithromycine-tobramycine qui serait moins efficace contre *Pseudomonas aeruginosa*

L'azithromycine aurait pour effet d'augmenter l'expression de pompes à efflux et donc le rejet de tobramycine des cellules chez *Pseudomonas aeruginosa*

Effets démontrés in vitro notamment chez patients traités par Tobramycine inhalée

Etude de la réponse au niveau de la fonction respiratoire lors de PEx traitées par Tobramycine IV chez des enfants infectés chroniques à *Pseudomonas aeruginosa* traités ou non par azithromycine

Méthodes :

Enfants de la cohorte de Toronto ayant une infection chronique à *Pseudomonas aeruginosa* et une Pex traitée par Tobramycine

Réponse au traitement évaluée par VEMS au début et à la fin du traitement (avec récupération du VEMS $\geq 90\%$ de la base = meilleur VEMS des 6 derniers mois)

Réponse comparée entre patients non traités par azithromycine vs ceux traités de manière chronique

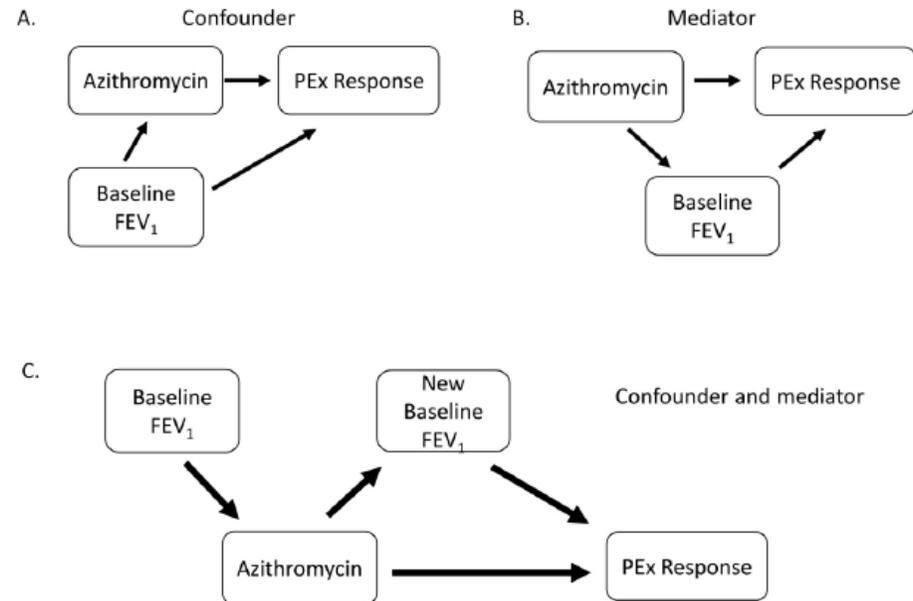


Figure 1

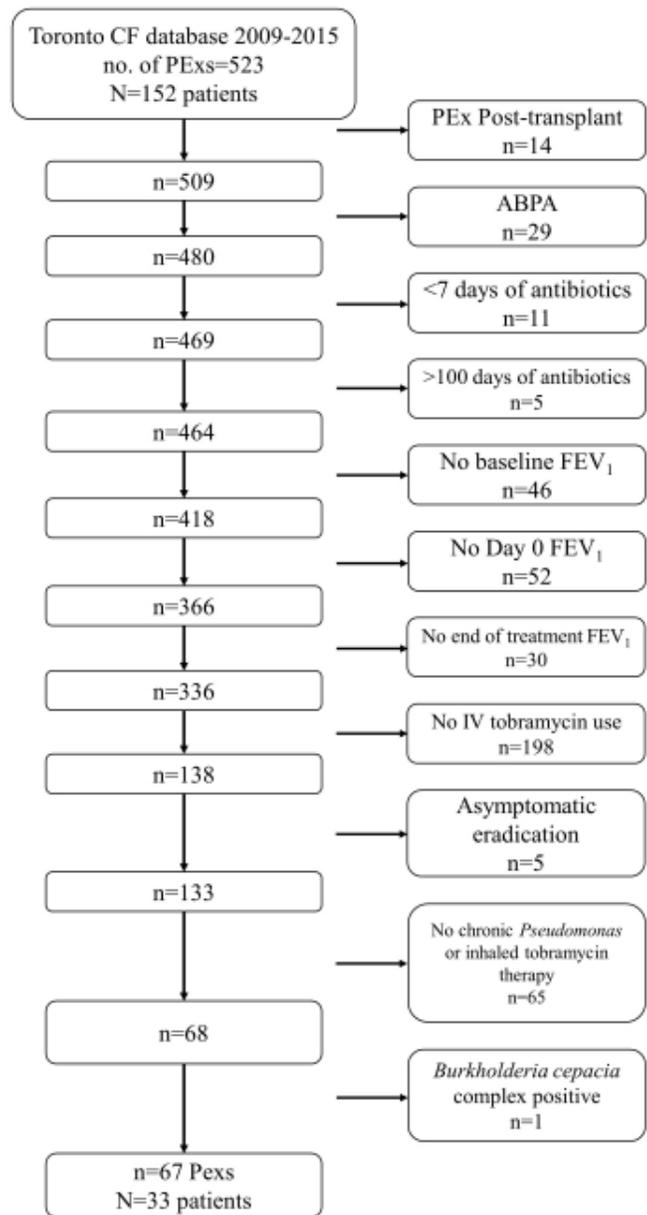


Figure 2

Résultats :

67 PEx pour 33 patients

16 enfants non traités par azithromycine, avec 36 PEx et 17 enfants traités avec 31 PEx

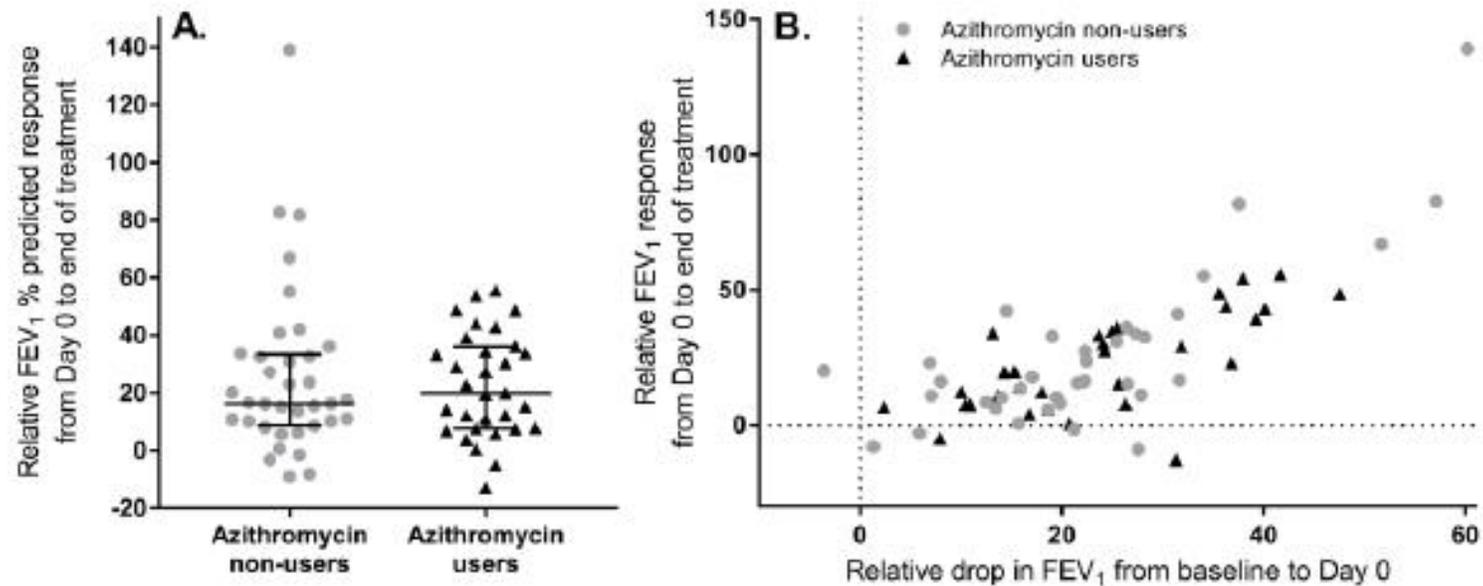
Table 1: Characteristics of pulmonary exacerbations according to azithromycin use

Variable	Azithromycin non-users N=16 n=36	Azithromycin users N=17 n=31
Age at exacerbation, median (IQR)	14.9 (12.3, 16.1)	13.6 (10.6, 15.4)
Number of PEx events/patient during study period, median (IQR)	4 (2, 5)	3 (1, 4)
Antibiotic duration (days), median (IQR) range (days)	14 (13, 18) 7-50	14 (13, 20) 9-46
FEV ₁ % predicted, median (IQR)		
Baseline	77.6 (67.2, 89.0)	69.2 (55.8, 77.2)
Day 0	59.0 (49.5, 74.4)	49.2 (38.1, 63.8)
Absolute change from baseline to Day 0	-14.8 (-20.6, -11.3)	-12.7 (-22.0, -10.4)
Relative change from baseline to Day 0	-21.4 (-27.7, -14.3)	-24.1 (-35.6, -14.3)
Exacerbations in previous year, median (IQR)	1 (0, 1)	1 (0, 2)
Time from last exacerbation, (days), median (IQR)	232 (94, 469)	175 (46, 382)
Culture positive at exacerbation		
<i>P. aeruginosa</i>	24 (67%)	20 (65%)
MRSA	0 (0%)	4 (13%)
<i>S. maltophilia</i>	8 (22%)	3 (10%)
<i>Achromobacter</i> species	0 (0%)	1 (3%)
Chronic inhaled therapy in previous year		
Tobramycin	31 (86%)	20 (65%)
Colistimethate	0 (0%)	3 (10%)
Aztreonam	3 (8%)	0 (0%)
Amikacin	3 (8%)	0 (0%)

Résultats :

69% des enfants traités par azithromycine ont récupéré leur VEMS de base après PEx, mais VEMS de base plus bas, avec amélioration de 9,5% relative après analyse statistique

61% des enfants non traités par azithromycine ont récupéré leur VEMS de base après PEx, amélioration relative du VEMS de 16,4%



Conclusion :

Récupération du VEMS de base pour les enfants sous azithromycine comparable à ceux non traités par azithromycine
Ces patients sont plus sévères, et amélioration plus faible du VEMS

**Ivacaftor treatment in children 12 to <24 months old with cystic fibrosis and a *CFTR*
gating mutation: results from the phase 3 ARRIVAL study**

THE LANCET
Respiratory Medicine

Margaret Rosenfeld, MD¹; Claire E. Wainwright, MD²; Mark Higgins, MD³; Linda T. Wang, MD⁴;
Charlotte McKee, MD⁴; Daniel Campbell, PhD⁴; Simon Tian, MD⁴; Jennifer Schneider, PhD⁴;
Steve Cunningham, MBChB⁵; Jane C. Davies, MD⁶; on behalf of the ARRIVAL study group

Contexte :

Ivacaftor =potentiateur qui augmente la probabilité d'ouverture du canal Chlore CFTR, modulateur permettant une amélioration de la fonction de CFTR

Indiqué dans le traitement des patients CF>2 ans avec au moins une mutation répondant à l'ivacaftor (G551D, G178R S549N, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D, R117H uniquement aux USA)

Peu d'effets secondaires, bonne tolérance

Restauration partielle de la fonction exocrine pancréatique chez l'enfant de 2 à 5 ans=> fenêtre d'opportunité

Etude de « safety », dose et bénéfices thérapeutiques chez l'enfant de 12 à 24 mois avec une « gating-mutation »

Méthodes :

Etude de phase 3, simple bras, en 2 parties, multicentrique, dans plusieurs pays = Etude ARRIVAL

Enfants de 12 à 24 mois avec « gating mutation » sur un allèle

Dose : 50 mg x2 entre 7 et 14 kg, 75 mg x2 entre 14 et 25 kg

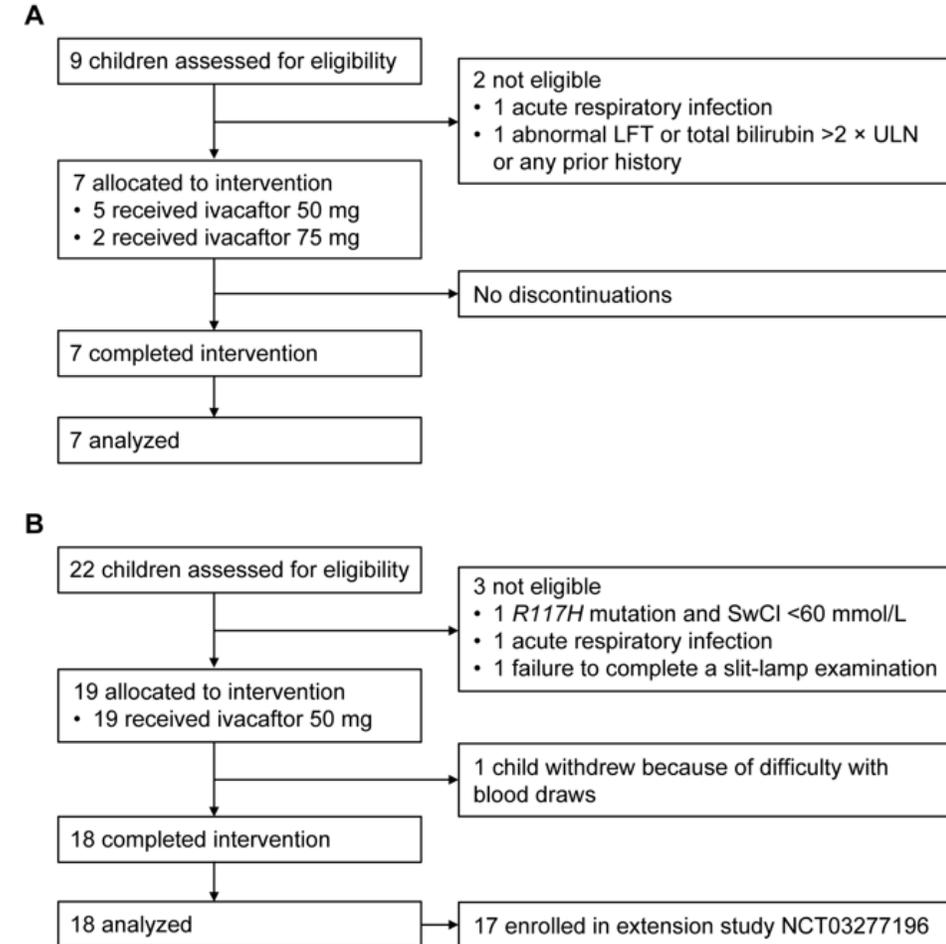
Partie A : pendant 4 jours

Partie B : pendant 24 semaines

Exclus si : exacerbation, changement de traitement, colonisation par *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa*, *Mycobacterium abscessus*, transaminases >2N, ou utilisation d'inducteurs du cytochrome P450

Critères de jugement : sécurité, test de la sueur, croissance staturo-pondérale, fonction pancréatique, microbiologie des crachats

Figure 1. CONSORT diagrams for **(A)** part A and **(B)** part B. LFT, liver function test; SwCl sweat chloride; ULN, upper limit of normal.



Résultats :

Partie A : 7 enfants

Partie B : 19 enfants, dont 18 ayant terminé l'étude
84,2% avec 1 mutation G551D

Effets secondaires : toux (73,7%), fièvre (36,8%),
élévation transaminases (36,8%)...

2 enfants avec 4 effets secondaires sévères dont 1
possiblement lié à l'ivacaftor (constipation)

Table 1. Demographics and Baseline Characteristics for Children in Part B of the Study

Parameter	Ivacaftor 50 mg (N=19)
Age, mean (SD), months	15.2 (3.6)
Male, n (%)	11 (57.9)
Weight, mean (SD), kg	10.5 (1.3)
Genotype, n (%)	
<i>G551D/F508del</i>	11 (57.9)
<i>G551D/2789+5G>A</i>	1 (5.3)
<i>G551D/DELTA 1507</i>	1 (5.3)
<i>G551D/G551D</i>	1 (5.3)
<i>G551D/UNKNOWN</i>	1 (5.3)
<i>G551D/V392G</i>	1 (5.3)
<i>S549N/F508del</i>	2 (10.5)
<i>G178R/F508del</i>	1 (5.3)

SD, standard deviation.

Table 2. Adverse Events in Part B of the Study

Preferred term, n (%)	Ivacaftor 50 mg (N=19)
Children with at least one adverse event^a	18 (94.7)
Serious adverse events^b	
Constipation	1 (5.3)
Distal intestinal obstruction syndrome	1 (5.3)
Eczema herpeticum	1 (5.3)
Cough	1 (5.3)
Treatment-emergent adverse events in ≥10% of children	
Cough	14 (73.7)
Pyrexia	7 (36.8)
Aspartate aminotransferase increased ^c	7 (36.8)
Alanine aminotransferase increased ^c	6 (31.6)
Rhinorrhea	6 (31.6)
Otitis media	4 (21.1)
Upper respiratory tract infection	4 (21.1)
Blood pressure increased ^d	3 (15.8)
Constipation	3 (15.8)
Gamma-glutamyltransferase increased	3 (15.8)
<i>Pseudomonas</i> test positive	3 (15.8)
Vomiting	3 (15.8)
Blood lactate dehydrogenase increased	2 (10.5)
Conjunctivitis	2 (10.5)
Dehydration	2 (10.5)
Rhinitis	2 (10.5)

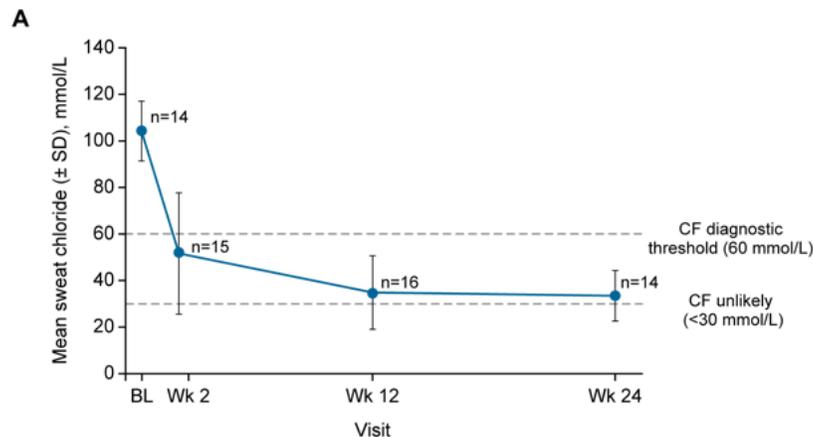
Résultats :

Test de la sueur : diminution de 73,5 mmol/L

Croissance staturo-pondérale : pas de modification

Insuffisance pancréatique : augmentation de l'élastase fécale, diminution de l'amylase et lipases

Pas de modification microbiologie



Conclusions :

L'ivacaftor entraîne peu d'effets secondaires chez l'enfant de 12 à 24 mois, avec une amélioration du test sudoral, maintien de la croissance, et potentiellement une préservation de la fonction pancréatique.

Table 3. Outcomes: Mean Absolute Change From Baseline at Week 24 in Part B of the Study

Endpoint	Baseline, mean (SD)	Week 24, mean (SD)	Absolute change, mean (SD), ^a 95% CI
Secondary endpoints			
Sweat chloride, mmol/L (normal range, <30 mmol/L)	104.1 (12.8)	33.8 (10.8)	-73.5 (17.5) -86.0, -61.0
	n=14	n=14	n=10
Tertiary endpoints			
Weight-for-age z score	0.31 (0.74)	0.48 (0.83)	0.15 (0.42) -0.05, 0.36
	n=19	n=18	n=18
Length-for-age z score	-0.30 (0.82)	0.03 (0.91)	0.28 (0.60) -0.03, 0.58
	n=19	n=17	n=17
Weight-for-length-for-age z score	0.61 (0.90)	0.69 (0.98)	0.07 (0.65) -0.26, 0.40
	n=19	n=17	n=17
Fecal elastase-1, µg/g ^b (normal range, >200 µg/g)	182.2 (217.1)	326.9 (152.1)	164.7 (151.9) 80.6, 248.8
	n=19	n=15	n=15
IRT, ng/mL ^c (reference range not established)	1154.9 (162.6)	505.4 (303.9)	-647.1 (339.3) -815.8, -478.3
	n=19	n=18	n=18
Safety assessments			
Lipase, U/L (normal range, >4 to <31 U/L)	285.3 (259.7)	67.4 (52.5)	-228.4 (263.0) -359.2, -97.6
	n=19	n=18	n=18
Amylase, U/L (normal range, >8 to <79 U/L)	102.2 (79.5)	49.8 (18.4)	-54.8 (70.5) -89.9, -19.7
	n=19	n=18	n=18

Merci pour votre attention !



**13ÈMES JOURNÉES
SCIENTIFIQUES
DE LA SOCIÉTÉ
FRANÇAISE DE LA
MUCOVISCIDOSE**

28 ET 29 MARS 2019
ESPACE SAINT-MARTIN (PARIS)

*Le rendez-vous des
professionnels de santé
de la mucoviscidose*

A white circular graphic on a blue background contains a DNA double helix on the left, a stethoscope in the center, a red heart, and several medical supplies including pills, syringes, and a bottle of medicine on the right.

 [HTTPS://MUCO-CFTR.FR](https://muco-cftr.fr) 