

46th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE

7 – 10 JUNE 2023 | VIENNA, AUSTRIA

Compétences infirmières essentielles à l'ère des modulateurs de CFTR

Vendredi 9 juin, 08:30 - 10:00
Symposium 12 -



Quels sont les traitements qui ne peuvent pas être arrêtés et pourquoi ? Favoriser l'observance dans une population en meilleure santé.

- Cora de Kiviet Centre de Mucoviscidose UMC Utrecht, Pays-Bas (Infirmière praticienne)

Contexte : les modulateurs permettent une amélioration de l'expression clinique de la maladie, de la qualité de vie ainsi que de l'espérance de vie.

Pour autant, doivent-ils amener au changement des autres thérapies?

Quel est la place de l'infirmière dans cet accompagnement?

Ce que nous savons et ne savons pas...

Nous manquons effectivement de données probantes concernant la sécurité et la poursuite des thérapeutiques telles que les antibiotiques inhalés, la dornase-alfa ou le sérum salé hypertonique après la mise sous ETI (Elexa-Teza-Ivacaftor) mais également pour les autres thérapeutiques prescrites dans le contexte de la mucoviscidose.

Littérature actuelle



Selon l'étude SIMPLIFY : arrêt versus poursuite de la solution saline hypertonique ou de la dornase-alfa chez les personnes atteintes de mucoviscidose traitées par modulateur : résultats de deux essais parallèles, multicentriques, ouverts, randomisés, contrôlés et de non-infériorité

Auteur: Mayer-Hamblett N

(Lancet Respir Med. 2023 Apr;11(4):329-340. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00434-9. Epub 2022 Nov 4.)

Cette étude montre que chez les personnes atteintes de mucoviscidose sous ETI avec fonction pulmonaire relativement bien préservée, l'arrêt du traitement quotidien par solution saline hypertonique ou de la dornase-alfa pendant 6 semaines n'a pas entraîné de différence cliniquement significative de la fonction pulmonaire par rapport à la poursuite du traitement.

Selon l'article :« Place des antibiotiques inhalés à l'ère des modulateurs de CFTR hautement efficaces»

J Stuart Elborn, Francesco Blasi, Pierre-Régis Burgel, Daniel Peckham

Les cliniciens sont encouragés à poursuivre les traitements antibiotiques inhalés pour traiter les infections chroniques des patients mis sous modulateurs.

Cependant les cliniciens doivent trouver le juste équilibre entre la simplification du traitement et le risque de détérioration clinique due à l'infection.

Quels sont les traitements qui ne peuvent pas être arrêtés et pourquoi ? Favoriser l'observance dans une population en meilleure santé.

L'évolution des pratiques cliniques

Dans un contexte où l'accès aux modulateurs de haute efficacité permet d'améliorer et de maintenir la fonction respiratoire. La décision clinique doit s'appuyer à la fois sur l'état des connaissances actuelles (evidence based medicine et nursing) mais aussi sur l'expérience clinique. Cette décision doit être partagée et personnalisée

En pratique:

Tenir compte de l'évolution clinique à 6 mois pour prendre une décision

Ensuite, procéder par étape pour diminuer les autres thérapeutiques

1- Mucolytiques

2-Atb inhalés

3- Les autres thérapeutiques ne sont en général pas modifiées

Cependant le suivi à 3 mois de la mise sous modulateurs, des autres thérapeutiques prescrites, au sein de leur cohorte, montre une diminution de la prescription des enzymes pancréatiques, vitamines, antalgiques et certains antibiotiques (recueil de données en cours)

Les raisons de l'inobservance

Les raisons rapportées par les patients:

- Le manque de temps en particulier le matin
- Trop compliqué, trop de travail, trop long
- Ne veulent plus d'aide
- N'en ont plus besoin
- Souhaite une vie normale, comme les autres, ne veulent pas de différence
- Souhaite se prendre en main, prendre leurs propres décisions
- «Je n'ai plus la muco »

La nouvelle ère des modulateurs est marqué par:

- Une grande attente vis-à-vis de l'ETI
- L'expression de la maladie moins sévère: de telle sortes que certains ne se sentent plus « muco »
- L'absence de symptômes
- Des résultats d'ECBC non contributifs

Les compétences infirmières à l'ère des modulateurs

- Prise de décision partagée / soins centrés sur le patient
- Espace de discussion à propos de l'observance et de l'inobservance
- L'infirmière doit être à la fois le lien avec l'équipe du CRCM mais aussi l'avocate du patient

Compétences clés nécessaires :

La connaissance du patient

Adopter une communication ouverte tout en étant empathique et curieux

Bonnes compétences éducatives et d'écoute

La confiance mutuelle

Des compétences organisationnelles

Une capacité d'adaptation



L'impact des modulateurs de CFTR sur le foie, les intestins et l'absorption

Joanna WHITEHOUSE

Centre de mucoviscidose pour adultes à Birmingham, Royaume Uni

Le foie

Les principales fonctions du foie sont la digestion, le métabolisme, la synthèse, l'épuration de l'organisme et le stockage. La mucoviscidose engendre une diminution du flux de la bile, une bile acide et l'obstruction des voies biliaires par inflammation péri portal. Cette atteinte peut être accentuée par des facteurs environnementaux (alcool, l'alimentation, médicaments) et génétique (déficit en alfa 1 antitrypsine).

L'atteinte hépatique de la mucoviscidose évolue vers la fibrose puis la cirrhose avec hypertension portale et hypersplénisme. Les statistiques montrent que l'atteinte hépatique est la 3ème cause de décès dans la population atteinte de mucoviscidose. Sa prévalence est de 23% et atteint 32% après l'âge de 25ans. 94% des atteintes hépatiques sévères sont diagnostiquées avant l'âge de 20 ans (Boëlle P-Y et al., Hepatology 2019)

Les facteurs de risques sont le sexe (homme), un génotype de forme classique de mucoviscidose, un génotype de déficit en alfa 1 antitrypsine et les facteurs environnementaux. (Ye W et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018; Stonebraker JR et al., Clin Gastroenterol Hepatol 2016; Melzi ML et al., transpl Int 2016)

L'évolution de l'atteinte hépatique sous modulateurs de CFTR

Les dernières données montrent globalement une amélioration de l'atteinte hépatique et une diminution du risque de développer une atteinte hépatique sous modulateurs :

- *Bessenova L et al., Thorax.2018*
- *Ramsey ML et al., World J Hepatol. 2022*
- *Drummond D., JCF. 2022*
- *Tewkesbury DH, et al., J CF. 2023 and ecfs 2023*

Cependant des évolutions défavorables existent également, avec ou sans antécédent d'atteinte hépatique, et nécessite une surveillance adaptée.

Ces éléments permettent d'orienter les choix thérapeutiques et les réponses aux nombreuses questions que se posent les patients et leur entourage vis-à-vis des modulateurs. Il est important d'estimer les bénéfices et les risques à l'initiation de modulateurs de CFTR avec une atteinte hépatique. Il est recommandé de bien évaluer les autres facteurs influençant l'atteinte hépatique telle que l'alimentation, la consommation d'alcool ou de toxique lorsqu'une perturbation du bilan hépatique survient.

La fonction pancréatique peut-elle se rétablir sous modulateurs de CFTR

Plus de 80% des patients se plaignent de symptômes digestifs dans le contexte de la mucoviscidose comme les douleurs abdominales, ballonnement, constipation ou reflux gastrique.

L'insuffisance pancréatique concerne 85% des patients atteints de mucoviscidose. Il suffit de conserver 1 à 2% de fonction pancréatique pour être suffisant pancréatique.

Les études KIWI qui concernait les enfant de 2 à 5 ans et ARRIVAL pour les enfants de 12 à 24 mois ont montré une amélioration de l'élastase fécale sous ivacaftor.

Une étude réalisée sur un modèle de furets a montré l'absence d'atteinte pancréatique lors d'exposition in utero aux modulateurs de CFTR.

1 cas a été rapporté d'exposition in utéro à l'ETI :mère homozygote del508F traitée par ETI, portant un enfant du même génotype, né suffisant pancréatique.

Davies, JC et al.,Lancet respir. Med; 2016

Rosenfeld M et al., Lancet Respir. Med 2018

Sun X et al., Science translational medicine 2019

Handyside AH et al., N engl J Med. 1992

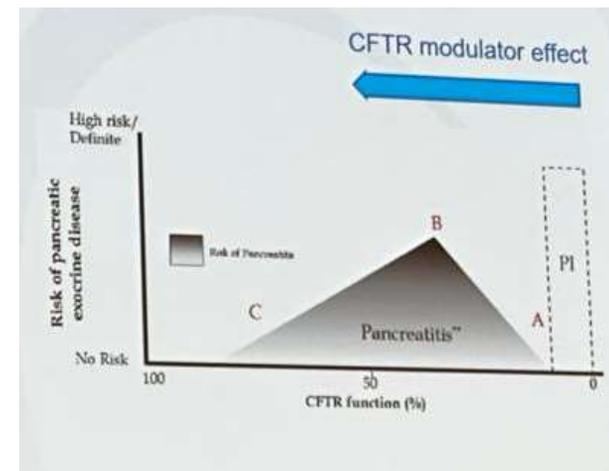
A propos des pancréatites

20% des patients suffisants pancréatiques souffrent de pancréatites

Une série de 5 cas d'enfants rapportée, avec restauration de la fonction pancréatique à la suite de l'introduction de modulateur de CFTR, ont présentés des épisodes de pancréatite.

Cependant le risque de pancréatites semble diminuer pour les patients souffrant de pancréatites avant la mise sous modulateurs.

- ➔ En améliorant la fonction pancréatique, les modulateurs de CFTR déplacent le risque de pancréatites.



L'effet des modulateurs de CFTR sur les symptômes intestinaux

Les études tendent à montrer une diminution de l'inflammation intestinale chez les patients sous modulateurs de CFTR ainsi qu'une amélioration du microbiote et une diminution du temps de transit (oral-caecum).

Tetard, C et al., J.Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2020

Ooi CY et al., Sci Rep. 2018

Lockwood F et al., ECFS poster 2023

Les données américaines et britanniques de 2014 ne montrent pas de différences significatives à propos des complications intestinales en comparant la cohorte sous Ivacaftor à celle sans modulateurs de CFTR.

Bessonova L et al., Thorax.2018

Une étude de suivi réalisée en Allemagne et au Royaume Uni a évalué le confort digestif à l'initiation puis à 24 mois de traitement par ETI. Ils observent une amélioration de l'appétit, du score de qualité de vie gastro-intestinal, des symptômes douloureux et l'aspect des selles. Pas de modification concernant le reflux gastro-intestinal

Mainz JG et al., Front Pharmacol.2022

Conclusion

Les données initiales semblent encourageantes quant à la diminution de l'atteinte hépatique sous modulateurs de CFTR mais également concernant l'amélioration des symptômes digestifs.

A noter qu'à ce jour les modulateurs de CFTR ne peuvent être prescrits avant l'apparition des lésions pancréatiques.

Les résultats d'analyses prospectives PROMISE et RECOVER sont attendues à ce sujet

Gestion de l'insuline et du contrôle glycémique après l'initiation des modulateurs de CFTR

Espérie BRUNET (Paris, France)

Déborah Grunewald (Paris, France) CRMR Cochin



Contexte :L'espérance de vie pour les personnes atteintes de mucoviscidose ne cesse de progresser et dépasse aujourd'hui l'âge de 50 ans notamment grâce à la mise en place du dépistage néonatal, la prise en charge précoce, la prévention et l'accès aux modulateurs de CFTR.

Le diabète lié à la mucoviscidose touche environ 20% des patients adultes et se révèle souvent au moment de l'adolescence. Il nécessite la mise en place d'un traitement par insuline. Il est associé à une évolution défavorable de la maladie. Son mécanisme est multifactoriel.

L'évolution du diabète lié à la mucoviscidose à la suite de l'initiation des modulateurs de CFTR

Contexte:

On peut se demander si le traitement par modulateur de CFTR :

-en diminuant le nombre d'exacerbations respiratoires et ainsi l'inflammation systémique, diminue les besoins en insuline?

-en réduisant l'inflammation intestinale et la fibrose pancréatique, améliore la fonction endocrine?

Le diabète étant le facteur de risque principal d'évènements cardiovasculaires après l'âge de 40 ans dans la population générale, en est-il de même avec la diabète lié à la mucoviscidose?

L'évolution du diabète lié à la mucoviscidose à la suite de l'initiation des modulateurs de CFTR

Objectifs:

Examiner l'évolution des besoins en insuline et du contrôle glycémique avant et après l'initiation des modulateurs de CFTR (ETI)

Comparer les tendances du diabète entre les patients sous modulateurs et les non éligibles

Identifier le risque cardiovasculaire des patients avec un diabète

Méthode:

Etude concernant la cohorte de patients avec un diabète lié à la mucoviscidose suivis entre 2018 et 2022

Analyse avant/après

Avec versus Sans ETI

Critères d'inclusions:

L'ensemble des adultes avec un diabète lié à la mucoviscidose insulino-dépendant en 2018, suivi au CRM Cochin, Paris

Critères d'exclusion:

Patients transplantés, insuffisance rénale, Diabète de type 1, forme sévère de mucoviscidose

L'évolution du diabète lié à la mucoviscidose à la suite de l'initiation des modulateurs de CFTR

Résultats:

43 patients sous ETI et 10 patients sans ETI ont été inclus:

En moyenne, il est observé une diminution des besoins en insuline et une amélioration du contrôle glycémique (HbA1c) pour les patients sous ETI (avec cependant une variabilité d'expression) alors qu'il n'est pas observé de modification pour les patients sans ETI en comparant les données de 2018 et 2022.

Risque cardiovasculaire et diabète lié à la mucoviscidose

Les recommandations :

Dans la population générale le risque cardiovasculaire est évalué à partir de 40ans chez l'homme et 50 ans chez la femme. Le risque est de haut niveau à partir de 10 ans de diabète.

Qu'en est-il pour les patients atteints de mucoviscidose ? Avec un diabète? Et traité par modulateurs de CFTR?

On observe une augmentation du poids et du taux de cholestérol LDL des patients traités par ETI.

Il est recommandé pour la population générale avec un haut risque cardiovasculaire (Diabète > 10 ans) d'atteindre un taux de cholestérol LDL < 1,8 mmol/L

Si le taux de LDL est compris entre 1,8 et 2,6 mmol/L: Mettre en place des mesures hygiéno-diététiques

Si le taux de LDL > 2,6 mmol/l: Prescription de statines

Conclusion

- Le traitement par ETI est en lien avec une diminution des besoins en insuline et un meilleur contrôle de la glycémie: une des pistes d'explication serait l'amélioration de la sécrétion d'insuline.
- Une surveillance étroite des glycémies après l'initiation de l'ETI est nécessaire afin d'adapter les doses d'insuline. Le risque d'hypoglycémie ainsi que l'adhérence du patient au traitement est à réévaluer.
- L'augmentation du risque cardiovasculaire avec le vieillissement de la population nécessite une surveillance plus étroite du taux de cholestérol. L'intérêt des statines dans le contexte de la mucoviscidose est à évaluer.

La vie continue - le point de vue d'un patient sur ses aspirations futures et sur ce qu'il attend de son équipe spécialisée dans la mucoviscidose

Katrien Van Gompel (Anvers, Belgique)

Ce thème est traité en interviewant 4 patients se trouvant dans une situation différente:

- Stéphanie : jeune adulte sous modulateurs
- Parents d'un enfant Stan sous modulateurs
- Katie une adolescente ayant dû stopper les modulateurs devant l'apparition d'effets secondaires graves
- Daniel jeune adulte non éligible aux modulateurs

Au cours de cet interview filmée il leur est demandé de se présenter, de parler de leur rêves et ambitions, de leur sentiments vis-à-vis des modulateurs, de leur traitement et de leurs attentes vis-à-vis de l'équipe médicale.

La vie continue - le point de vue d'un patient sur ses aspirations futures et sur ce qu'il attend de son équipe spécialisée dans la mucoviscidose

Ces 4 témoignages émouvants viennent illustrer la révolution que représente l'accès aux modulateurs de CFTR pour certains des patients avec un bouleversement dans leurs objectifs de vie avec notamment comme thèmes abordés l'espoir de créer une famille, la possibilité de voyager et d'avoir une carrière professionnelle.

Les parents quant à eux témoignent d'un accès à l'autonomie facilité pour leur enfant.

Les patients ne recevant pas de traitement par modulateurs ont dû surmonter une baisse de motivation face aux messages enthousiastes vis-à-vis des modulateurs. Les traitements symptomatiques de la mucoviscidose mobilisent un temps quotient conséquent pour ces familles et l'entourage. Ils sont responsables d'une charge mentale importante. L'accès aux modulateurs permet de diminuer considérablement cette contrainte et de se libérer de cette charge mentale.

Il est souligné l'importance de l'écoute de l'équipe à propos des effets secondaires de modulateurs d'autant plus que nous manquons encore de recul.

Cet outil montre la volonté des patients de participer à la modernisation de la prise en charge de la mucoviscidose et nous rappelle l'importance de les inclure aux réflexions induites par ces nouvelles perspectives.