

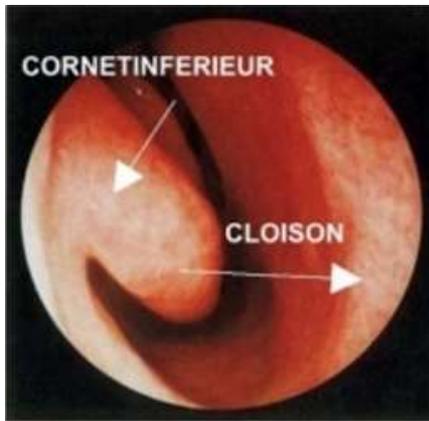
# Modulateurs en vie réelle

## (1) Programme compassionnel

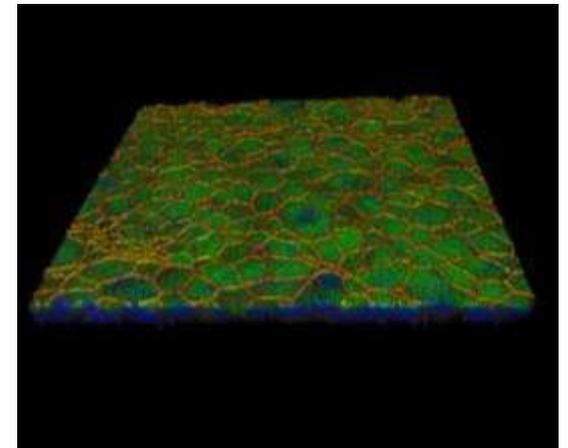
I Sermet-Gaudelus, PR Burgel



# Culture primaire respiratoire 2D cultures



Expansion  
Reprogrammation  
conditionnelle



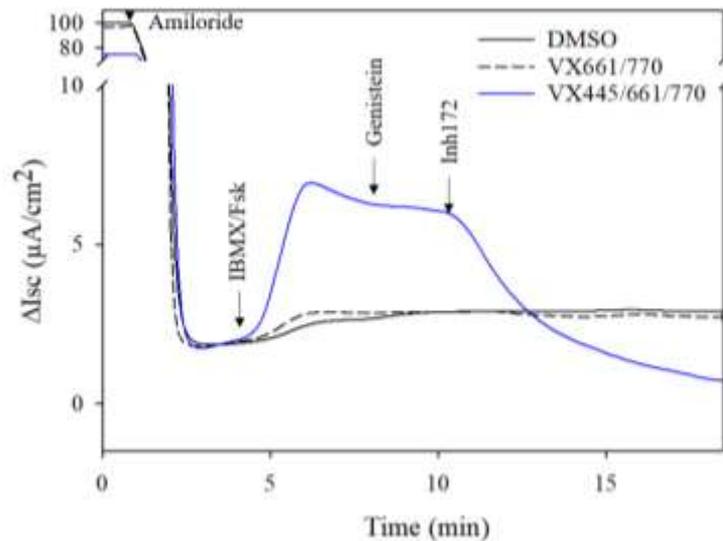
*Pranke et al, Scient Report 2017*  
*Pranke et al. AJRCCM 2019*  
*Masson et al. J Cyst Fibr 2018*  
*Noel et al. J Physiol 2021*  
*JOVE 2022*



# Transport de Chlorure et de Bicarbonate par CFTR

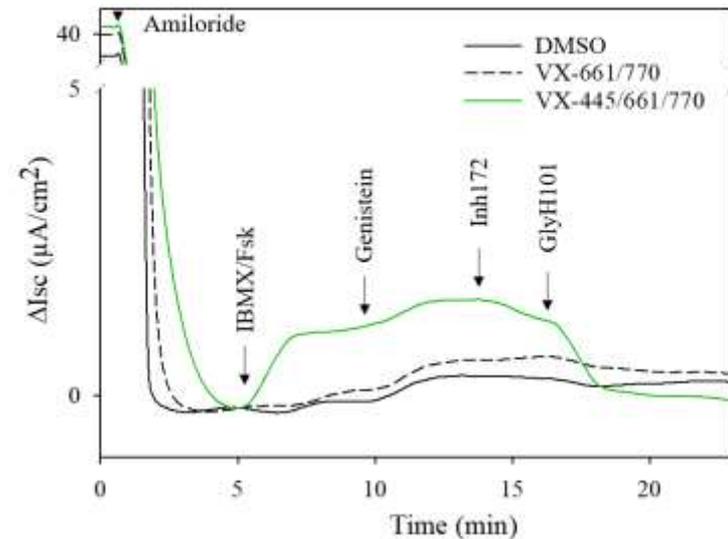
Courant de court circuit en chambre de Ussing  
Activation par AMPc et inhibition spécifique

Sujet sain



Transport de Chlorure

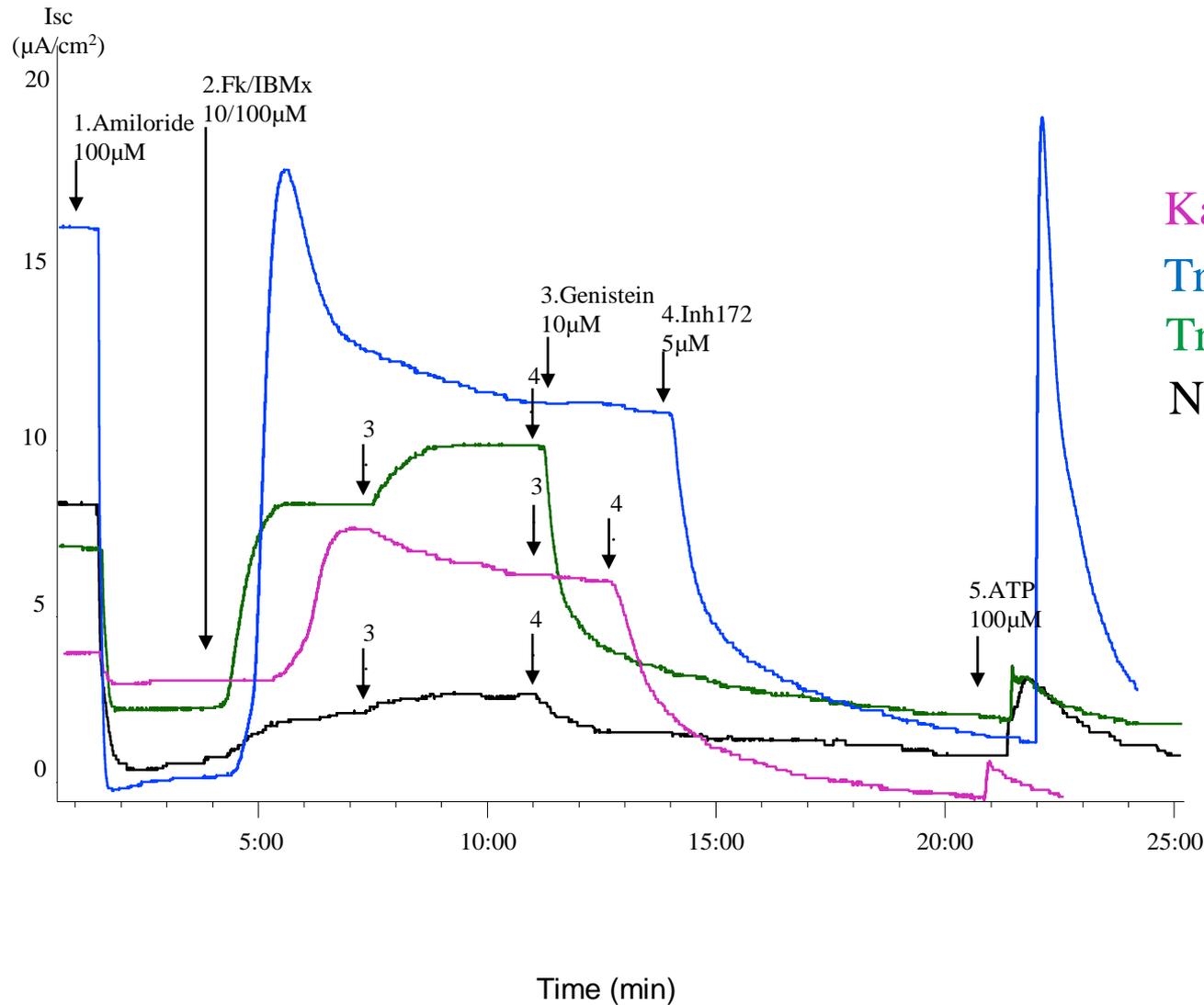
F508del/F508del



Transport de Bicarbonate

Niveau de correction différent selon les mutations  
(mutations répondeuses)

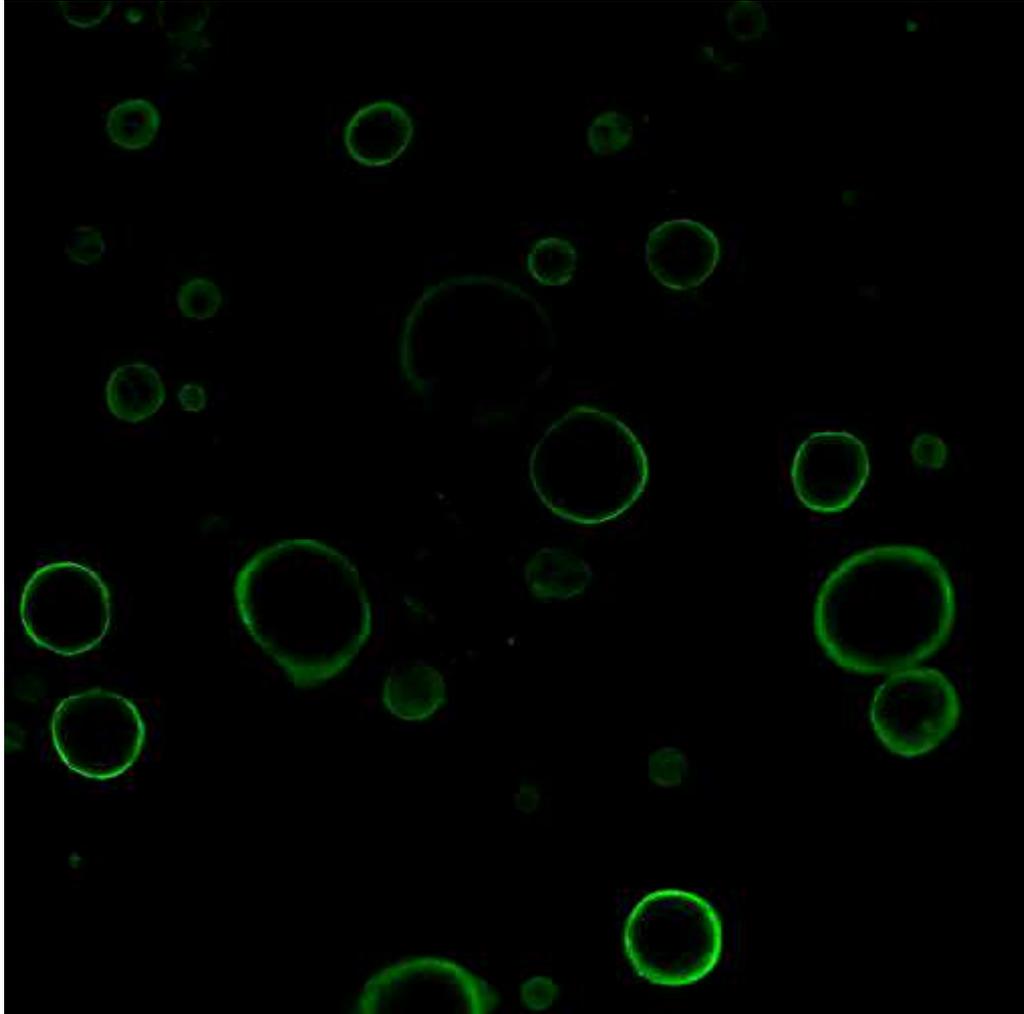
Des effets *in vitro* différents chez un même patient/même mutation vers une individualisation des prescriptions?



Kaftrio  
Triple Combinaison 1  
Triple combinaison 2  
Non traité

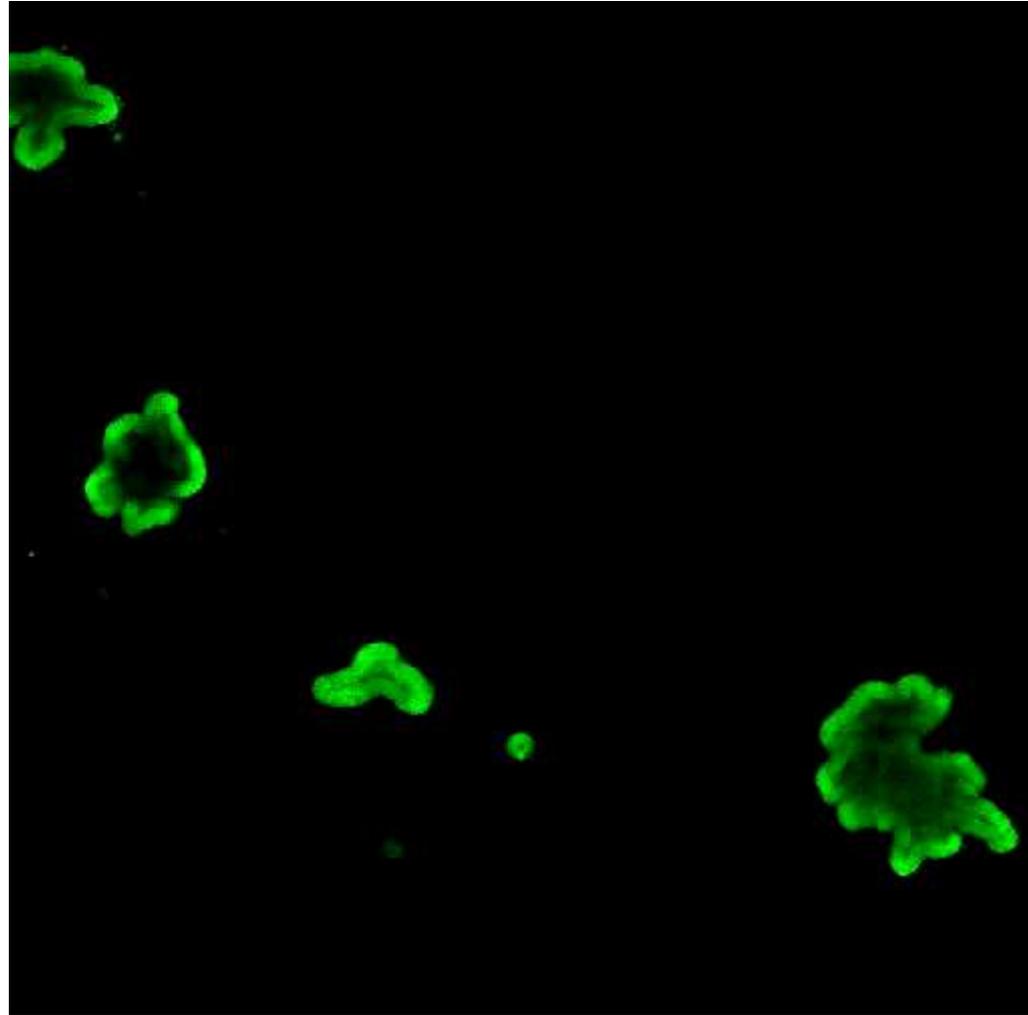


# Organoides Sujet sain

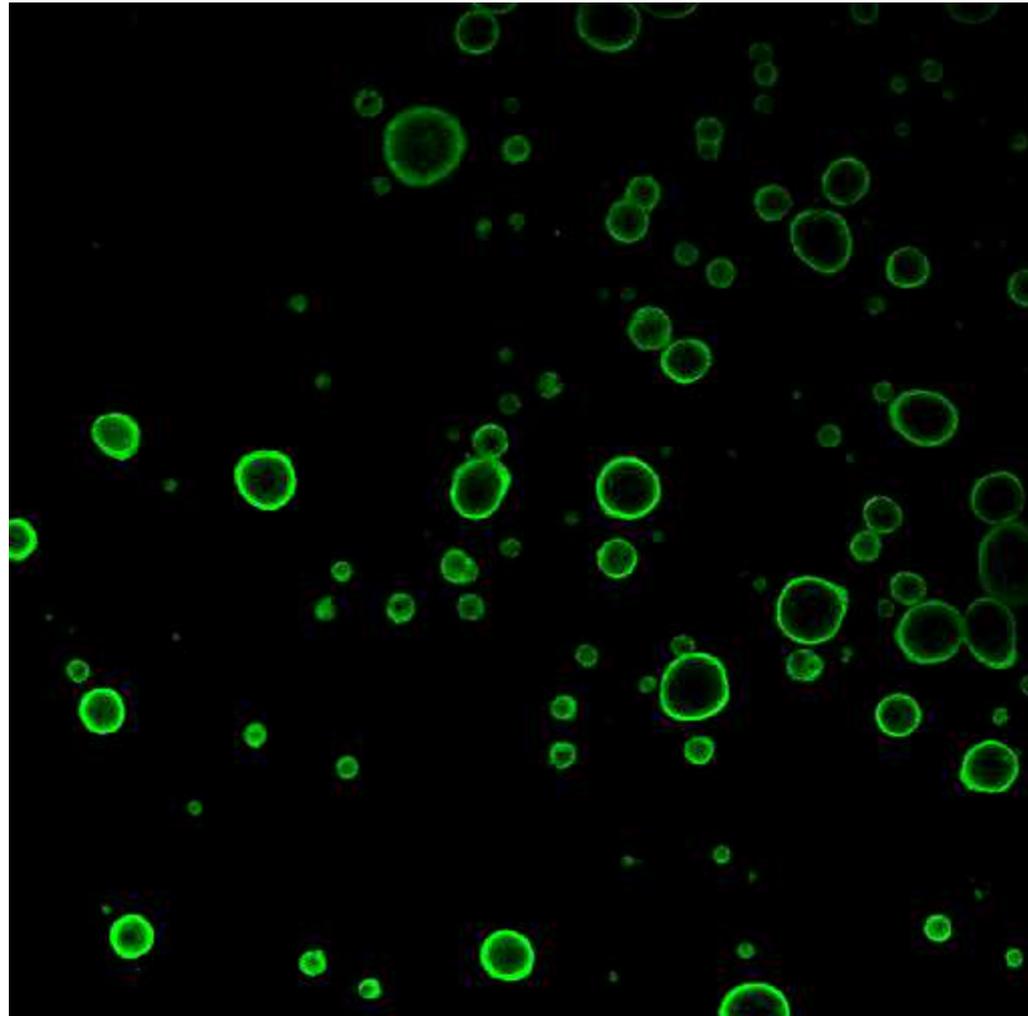


- En forme de kystes
- Epithélium « inversé »: face basale à l'extérieur, sécrétion dans la lumière (riche en CFTR)
- Sécrétion intraluminaire de  $\text{Cl}^-$  et d'eau
- Expansion indéfinie (> 1 an)
- Stabilité génétique
- Grand nombre d'organoides

# Sujet Homozygote F508del

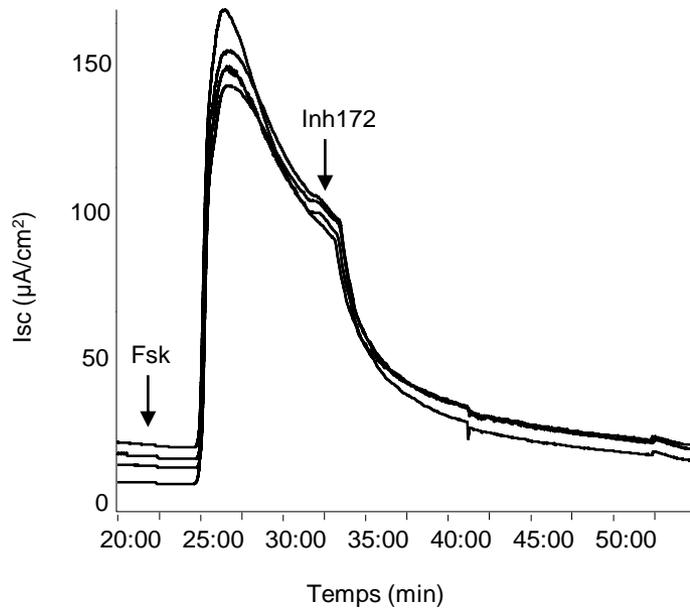


# Genotype associé avec une fonction résiduelle de CFTR

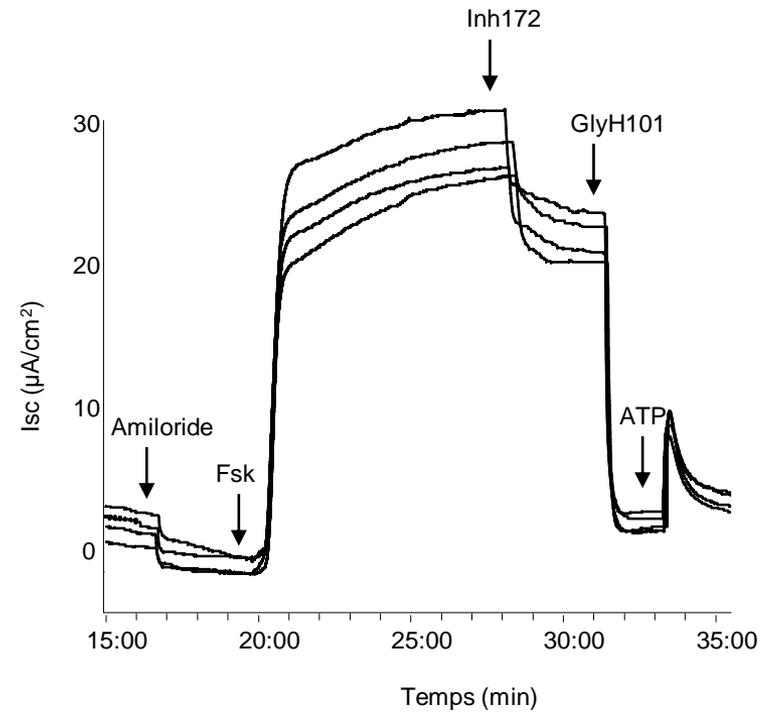


# Organoide intestinal "2D"

## Sécrétion de chlorures CFTR-dépendante

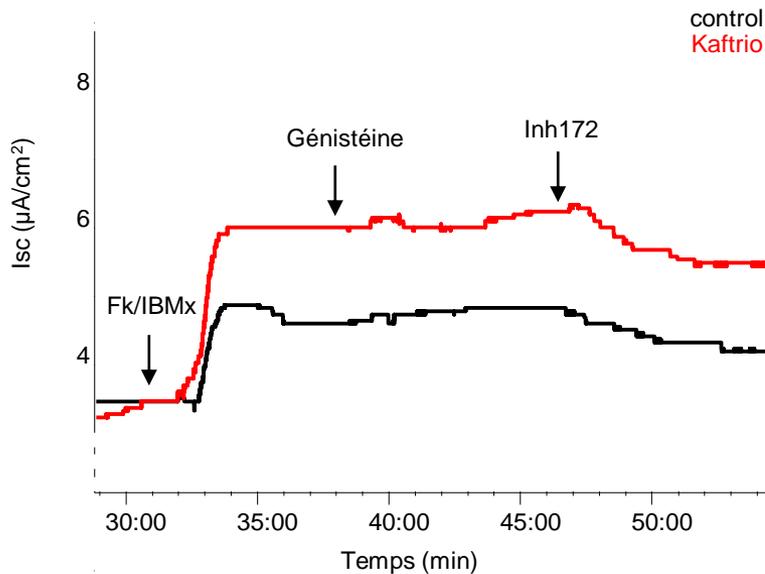


## Sécrétion de bicarbonates CFTR-dépendante

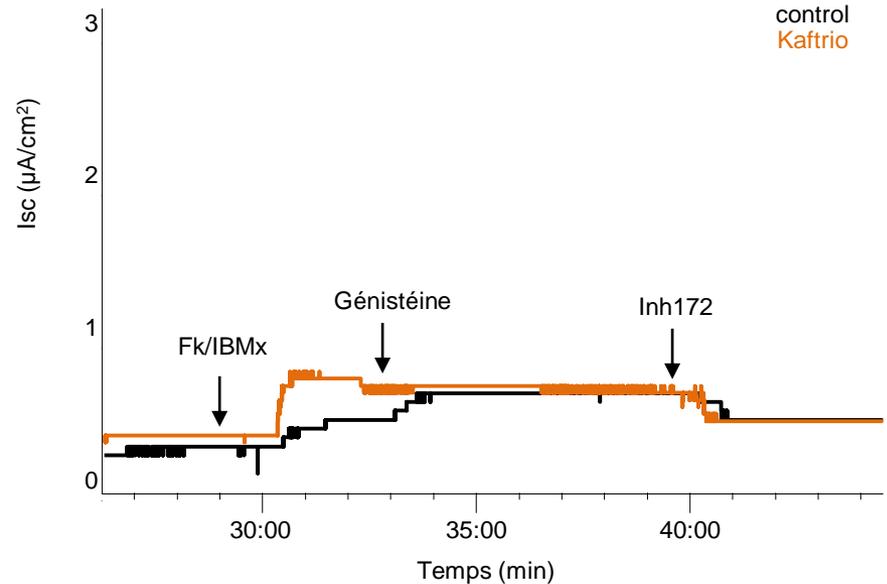


# M1T/R334W

Sécrétion de chlorures  
CFTR-dépendante  
Correction par Kaftrio



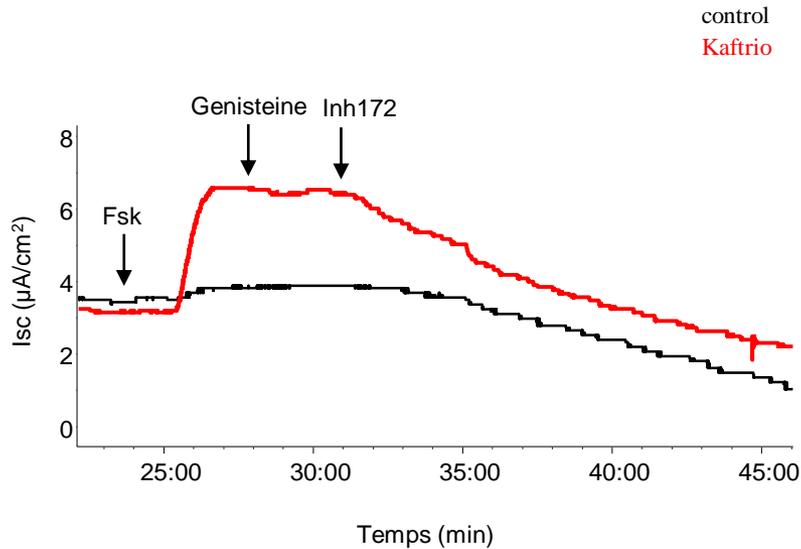
Sécrétion de bicarbonates  
CFTR-dépendante  
Correction par Kaftrio



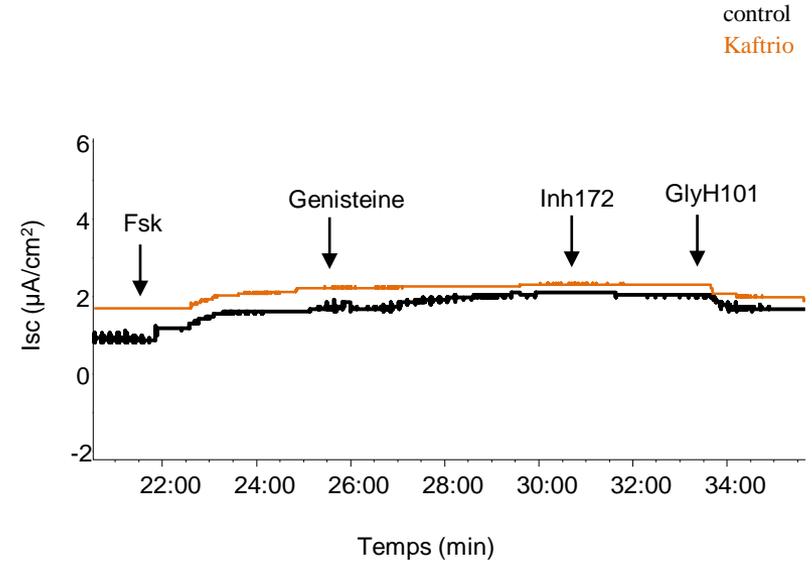
Amélioration clinique importante  
Arrêt du bilan transplantation

# N1303K/R347P

Sécrétion de chlorures  
CFTR-dépendante  
Correction par Kaftrio



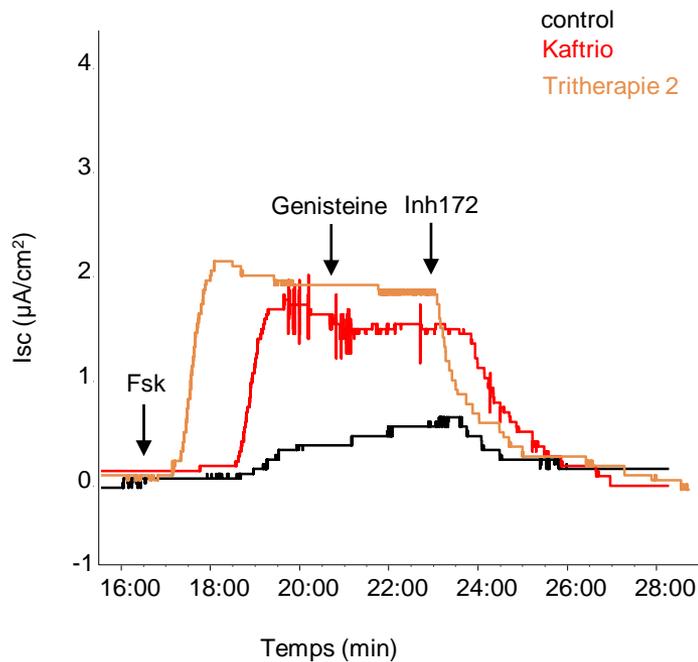
Sécrétion de bicarbonates  
CFTR-dépendante  
Correction par Kaftrio



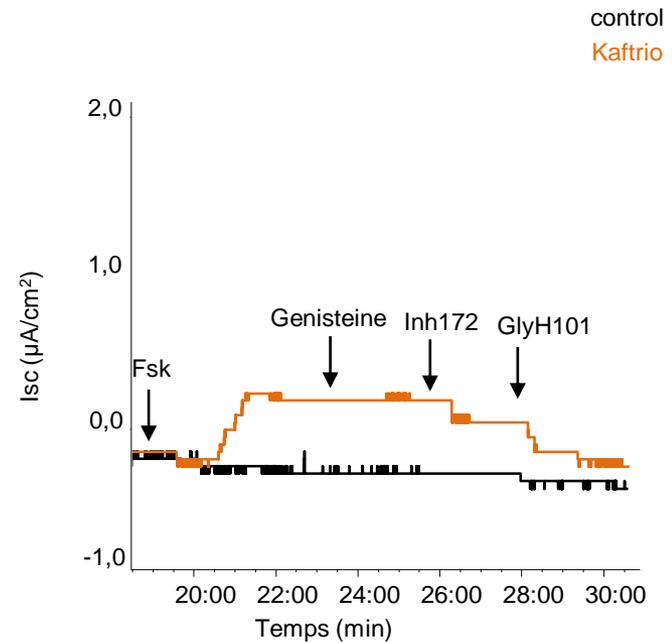
Retrait de liste de greffe

# 711+1G>T/Q552P

Sécrétion de chlorures  
CFTR-dépendante  
Correction par Kaftrio

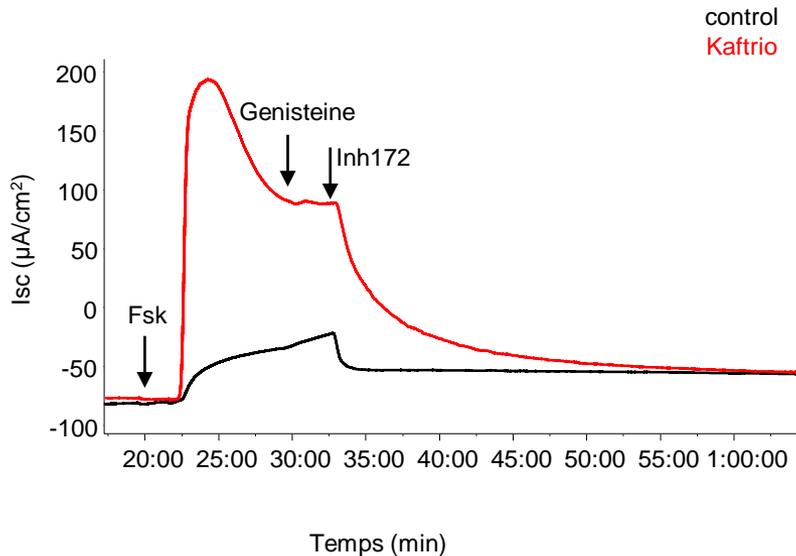


Sécrétion de bicarbonates  
CFTR-dépendante  
Correction par Kaftrio

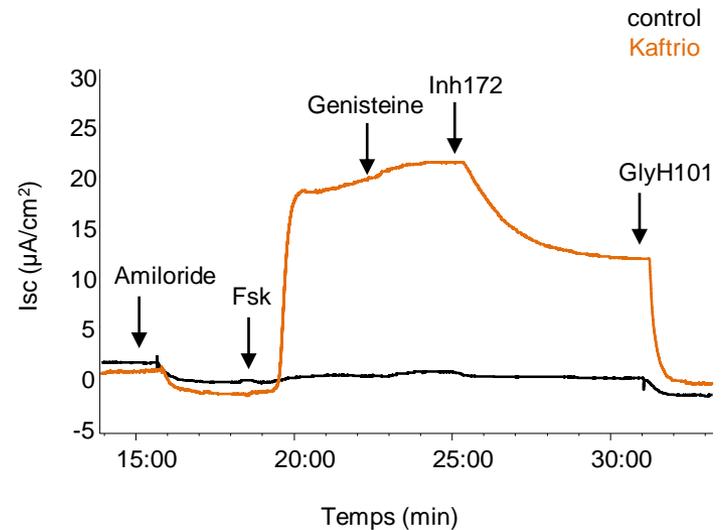


# 711+1G>T/Q552P (organoïde rectal)

Sécrétion de chlorures  
CFTR-dépendante  
Correction par Kaftrio



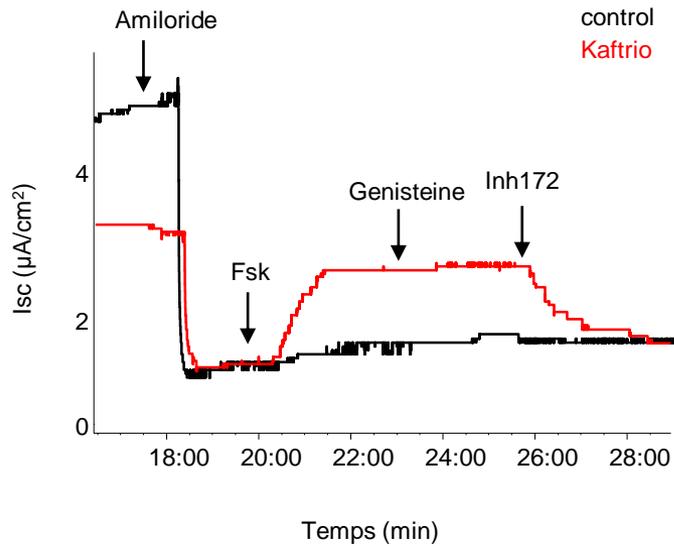
Sécrétion de bicarbonates  
CFTR-dépendante  
Correction par Kaftrio



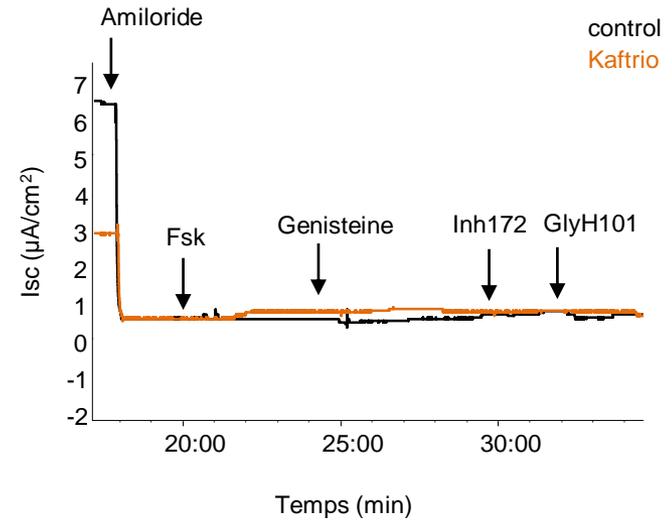
mutation répondeuse  
non incluse dans la liste des 177 mutations  
(FDA extension dec 2020)

# 4374+1G>A/4374+1G(1)

Sécrétion de chlorures  
CFTR-dépendante  
Correction par Kaftrio

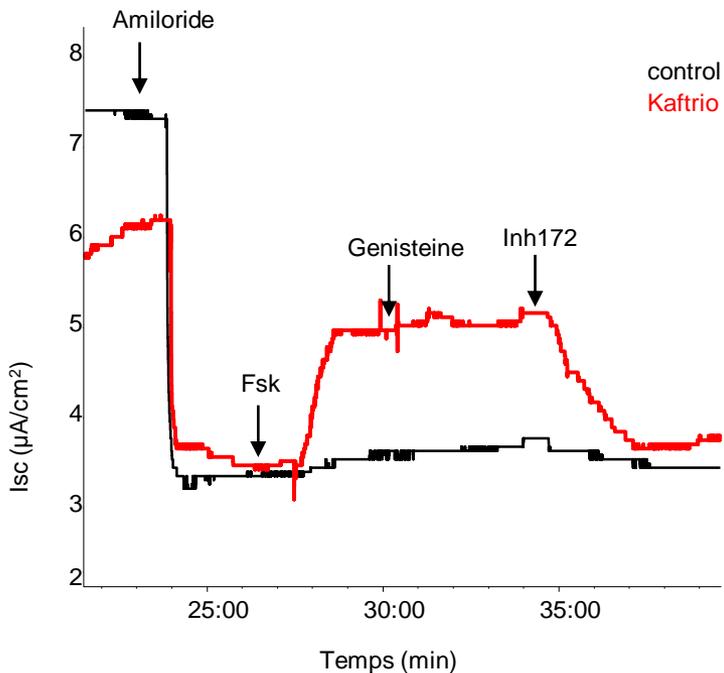


Sécrétion de bicarbonates  
CFTR-dépendante  
Correction par Kaftrio

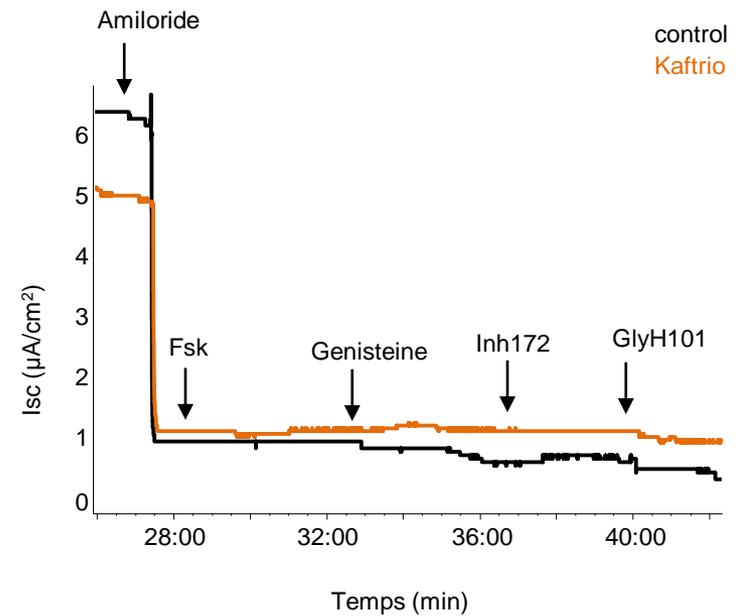


# 4374+1G>A/4374+1G(2)

Sécrétion de chlorures  
CFTR-dépendante  
Correction par Kaftrio



Sécrétion de bicarbonates  
CFTR-dépendante  
Correction par Kaftrio



VEMS + 20%

Nette diminution des cures

Test de la sueur -20 mEq/L

# Programme compassionnel

## 1) Patients sévères

- Quelle que soit leur mutation : enjeu éthique, mutations non explorées, mécanismes non CFTR
- Critères de renouvellement stricts et collégiaux

## 2) Patients pédiatriques

- Dégradation rapide des EFRs, antibiorésistance laissant envisager une évolution rapide vers la greffe
- Un patient pédiatrique qui se dégrade vite est un patient sévère même si VEMS > 40%

## 3) Documenter les mutations, hors programme compassionnel

- Liste FDA sur lignées cellulaires, FRT et HBE (*Cuttings JCF 2022*)
- Élargir les indications

# Modulateurs en condition de vie réelle

## (2) Cohorte pédiatrique Modul-CF

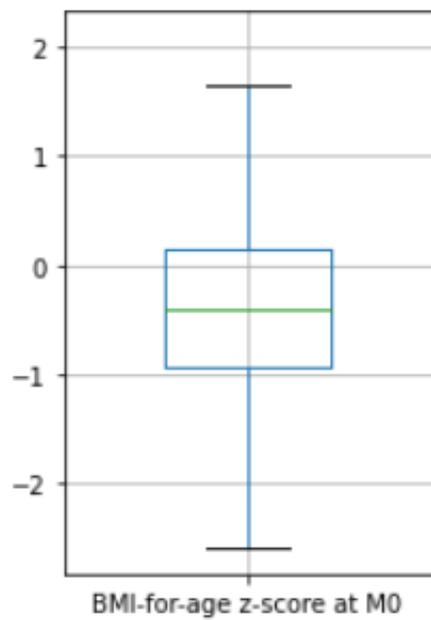
I Sermet-Gaudelus, AS Bonnel, S Mazure, L Lemonnier,  
C Marguet

Et tous les soignants impliqués dans Modul-CF

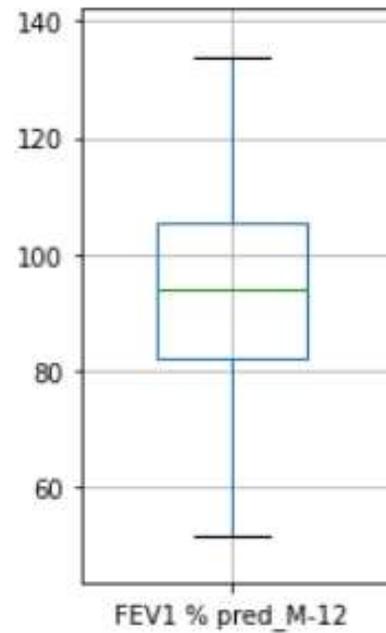


# Sujets asymptomatiques

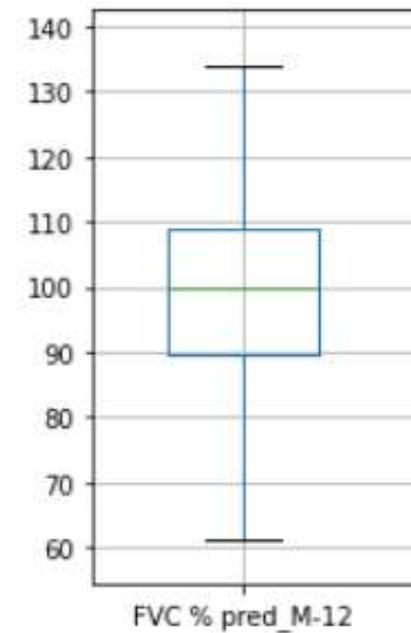
BMI z score



VEMS

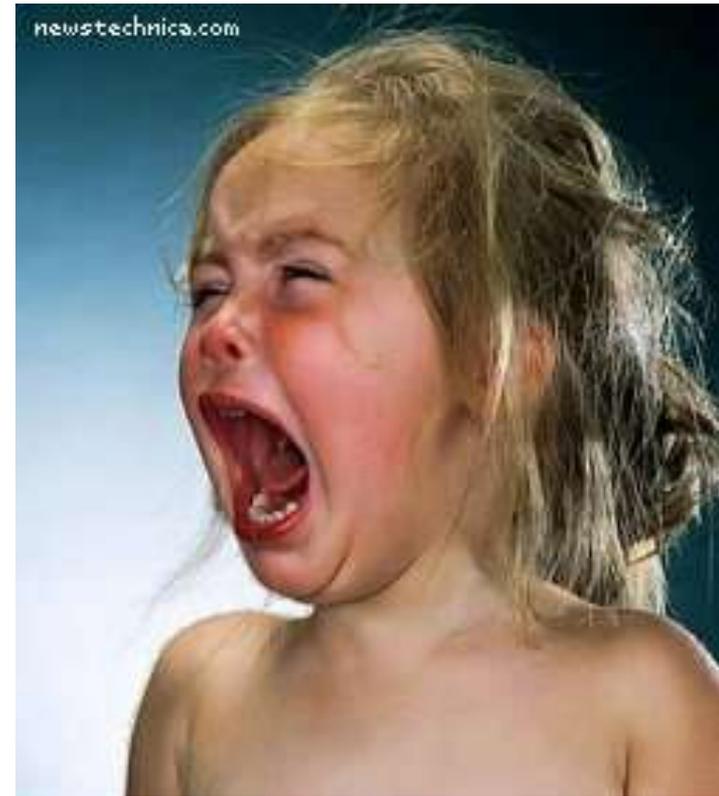


CVF



< 2 exacerbations par an

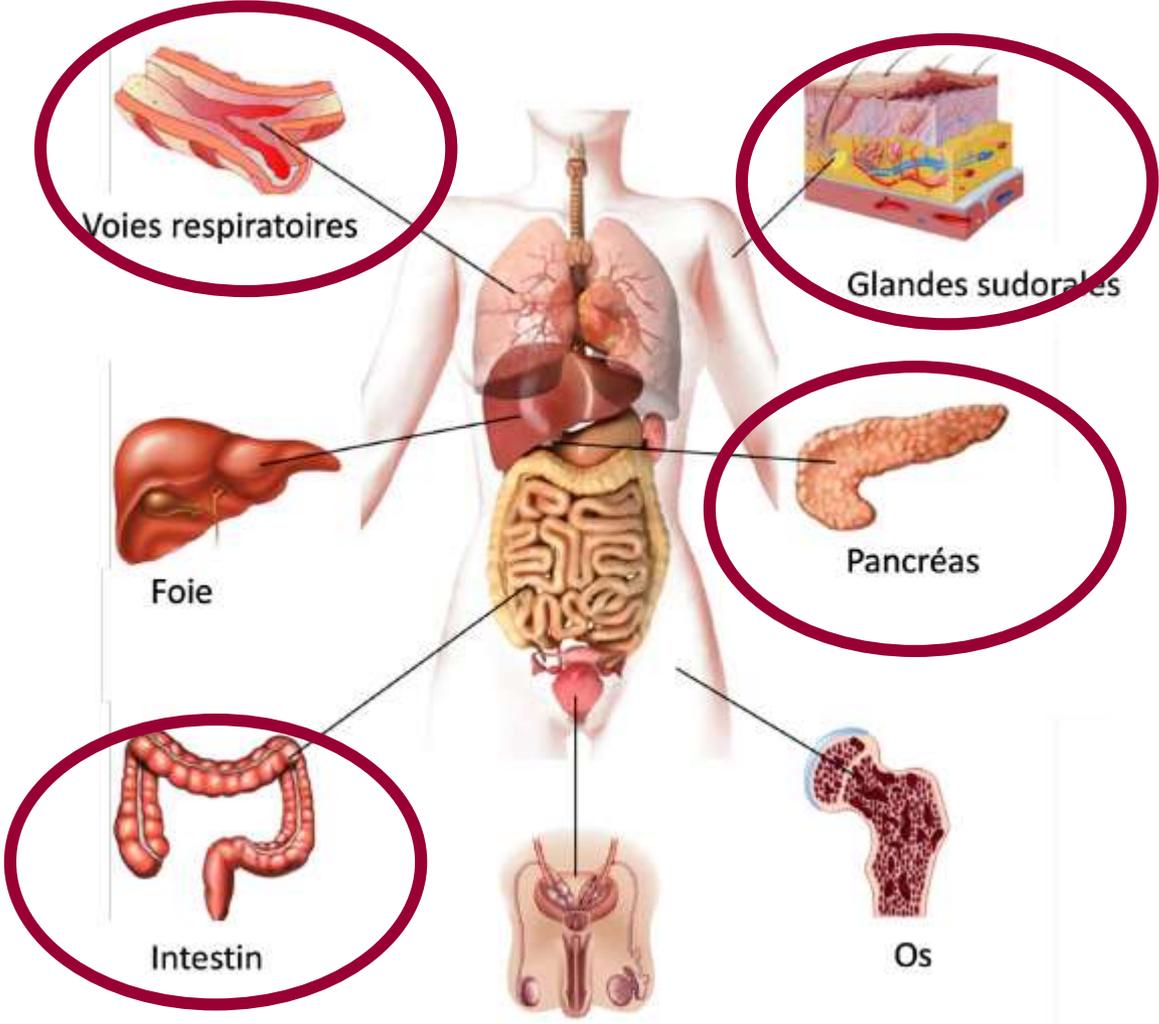
## Et .... Peu coopérants



# Modalités de la réponse

- 1) Amélioration de marqueurs pré cliniques?
  - Associés à la maladie
  - Associés à son pronostic
- 2) Absence de dégradation
- 3) Ralentissement de l'évolution
- 4) Tolérance: court, moyen et long terme  
organe en développement (alvéolisation jusqu'à 3 ans)
- 5) Développement physiologique normal  
vitesse de croissance, taille cible, puberté
- 6) Qualité de vie

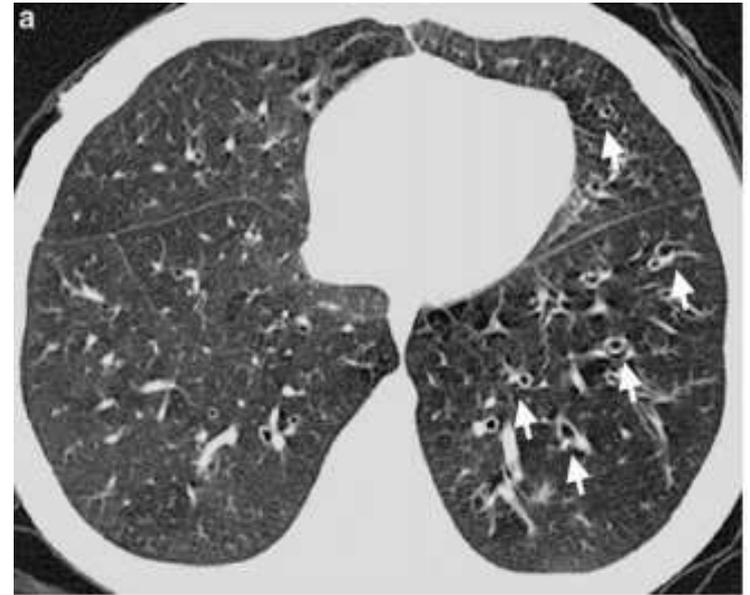
# Organes cibles



# Atteinte pulmonaire



Obstruction bronchique par du mucus  
Inflammation bronchique



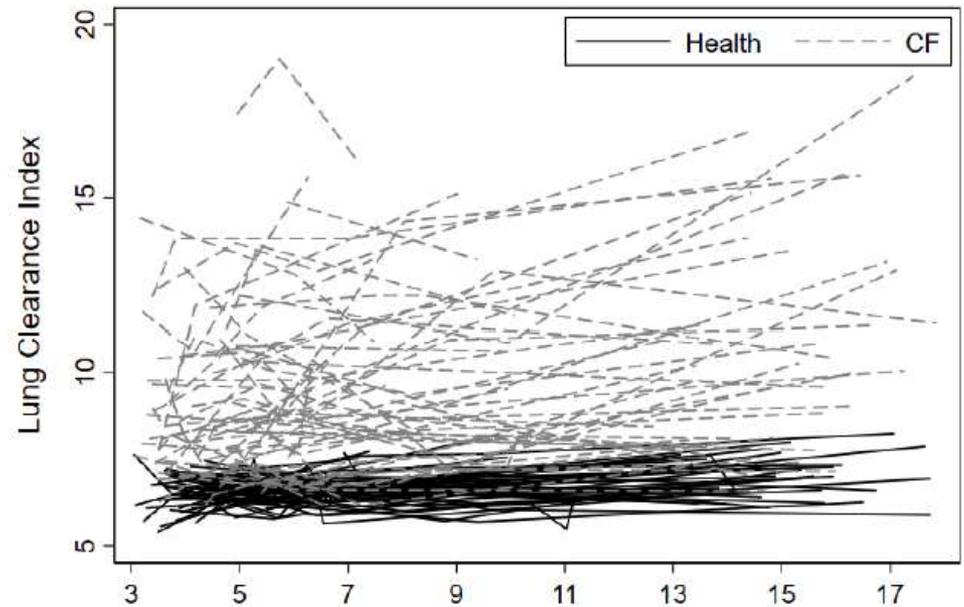
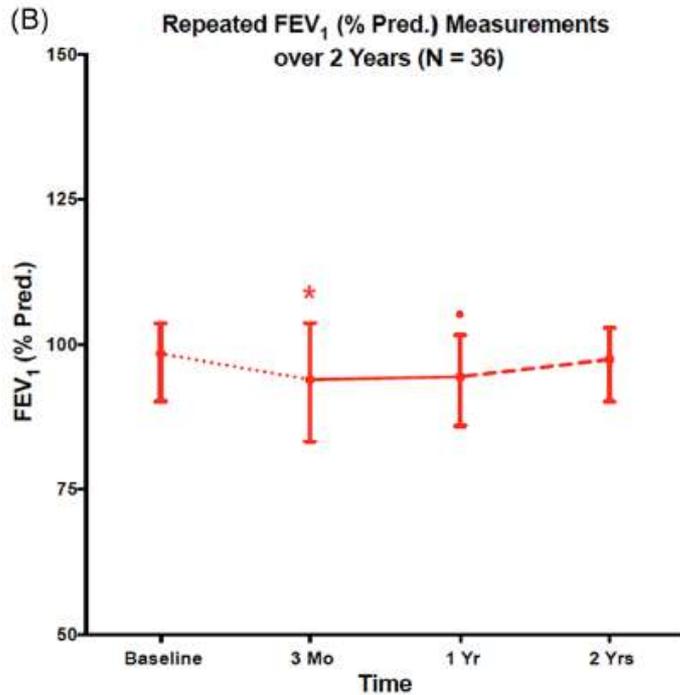
Bronchiectasie



Inhomogénéité ventilatoire  
Réduction des débits expiratoires  
Élévation de la CRF

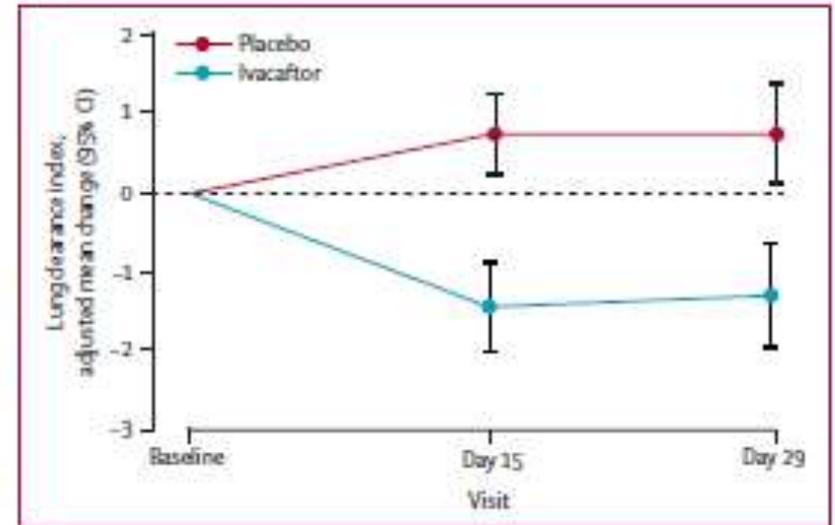
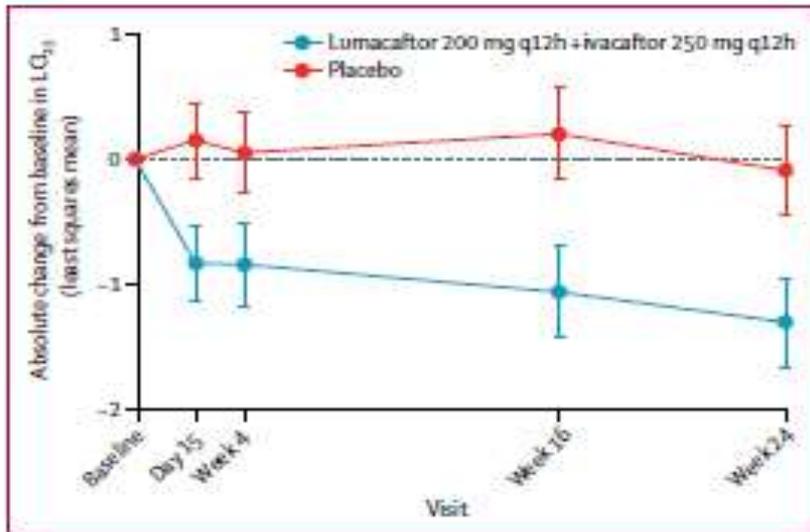
Épaississement des parois bronchiques  
Impactions mucoides  
Piégeage gazeux

# LCI anormale, chez des sujets à VEMS normal



# Amélioration de la LCI chez des patients présymptomatiques, à VEMS normal de 6-11 ans

## Lung Clearance Index



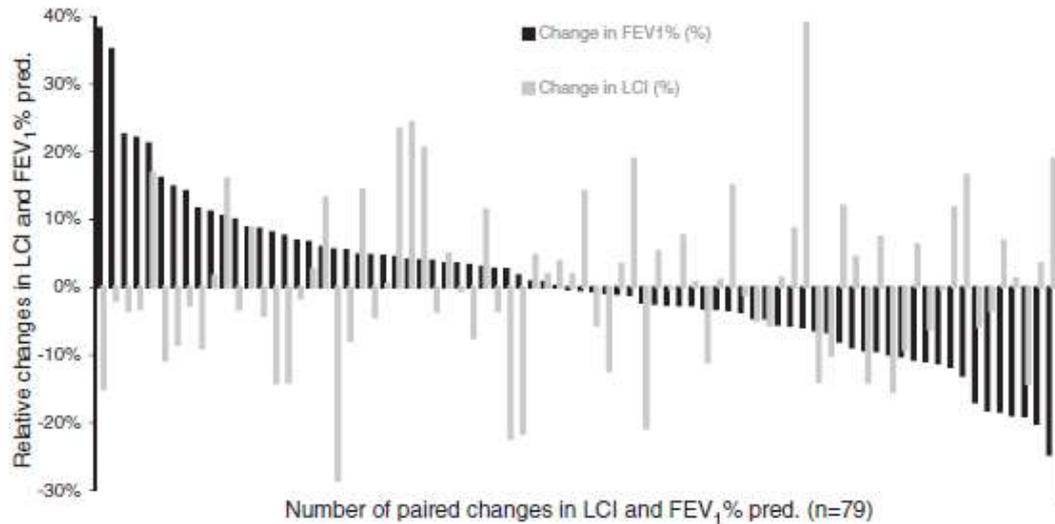
Davies et al Lancet Resp Med 2013

Ratjen et al. Lancet Resp Dis 2017

Reix et al. JCF 2022

# Variabilité importante et difficultés de réalisation

*M. Svedberg et al. / Journal of Cystic Fibrosis 17 (2018) 236–241*



## Standardisation

Sans Bronchodilatateurs  
Avant kinésithérapie et Crachat induit

# Imagerie pulmonaire

## Basse ou ultrabasse dose Inspiration contrôlée

### Paramètres d'acquisition hélicoïdale proposés sur le scanner GE Revolution HD :

Temps par rotation	Épaisseur de coupe (mm) / avance de table / pitch	Intervalle	Champ de vue	kV	Smart mA : mAmin-mAmax	Noise Index NI
0.4 s	1.25 / 55 / 1.375 : 1	0.625	Small Body (25 cm)	100	10-120	55

### Paramètres de reconstructions itératives proposés sur le scanner GE Revolution HD :

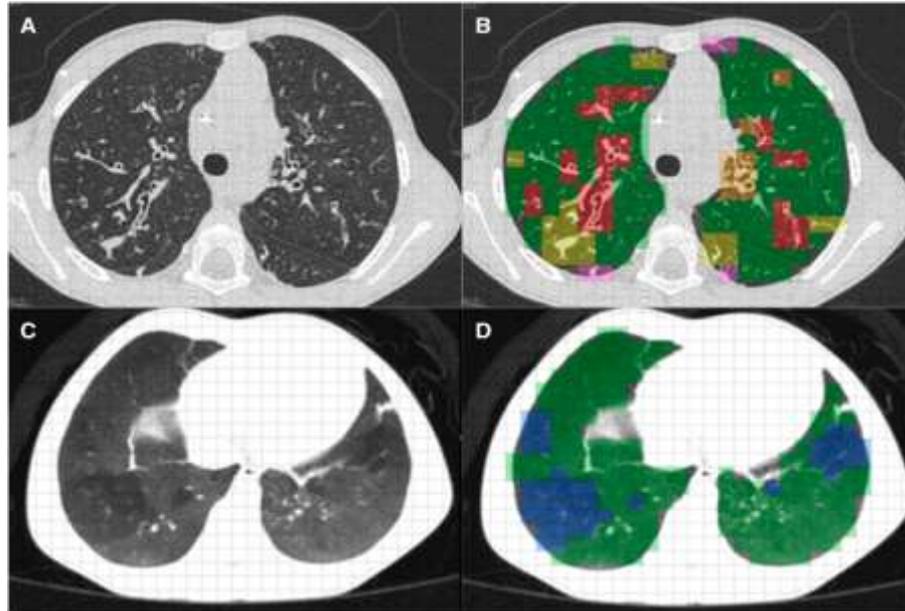
Reconstruction	Filtre	Épaisseur de coupes reconstruites/Intervalle	ASIR-V
Standard	Detail Full	1.25/0.625	AR100
Parenchyme	Lung Plus	0.625/0.625	AR70

Matrice : 512

10-<20 kg			20-<30 kg			30-<50 kg		
CTDIvol (mGy)	PDL (mGy.cm)	mA moyen	CTDIvol (mGy)	PDL (mGy.cm)	mA moyen	CTDIvol (mGy)	PDL (mGy.cm)	mA moyen
0,3	7	22	0,5	14	36	0,6	18	43

# Quantification de l'atteinte pulmonaire PRAGMA score

Perth-Rotterdam Annotated Grid Morphometric Analysis for Cystic Fibrosis



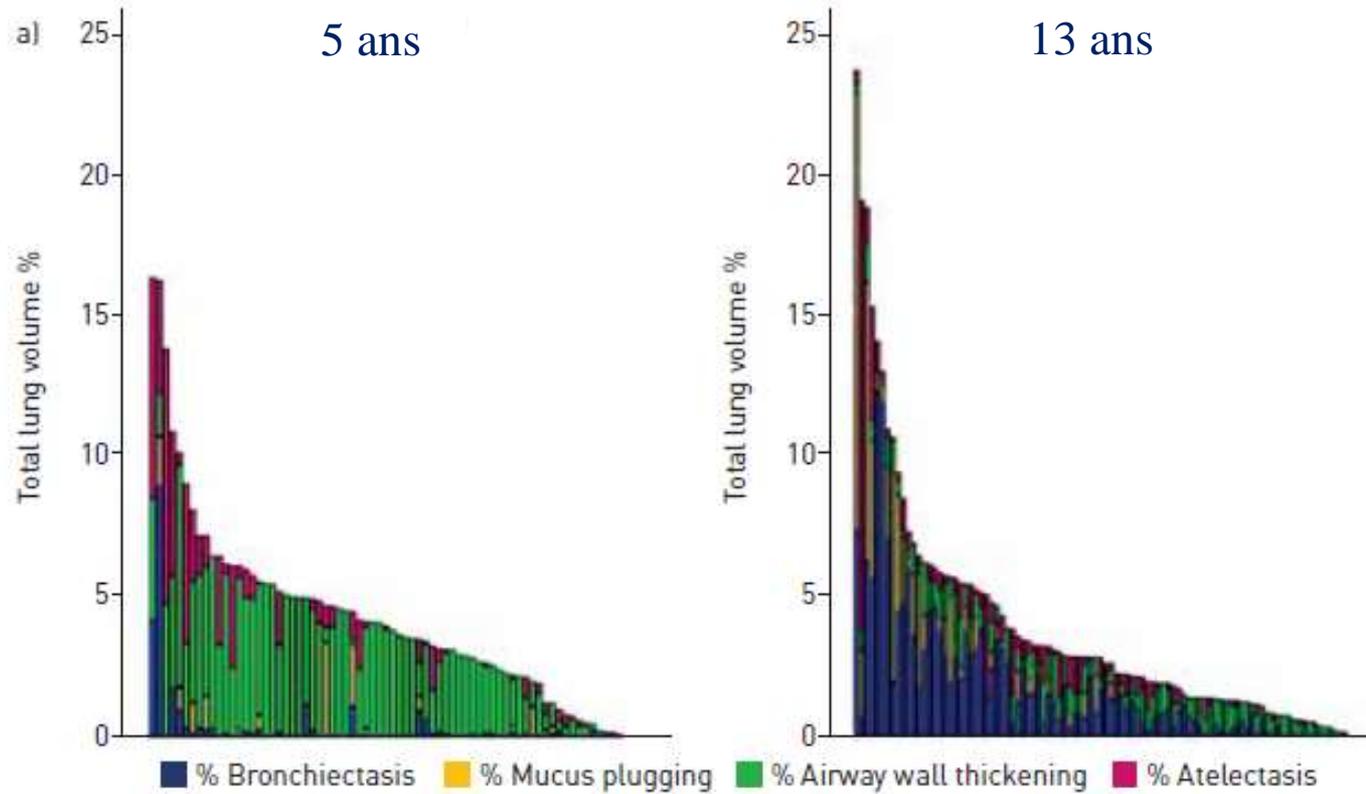
*Rosenow et al. AJRCCM 2015*

## Critères d'évaluation

- Bronchectasies
- Impactions mucoïdes
- Epaississement bronchique
- Atélectasie
- (Air trapping/scanner expiration)

Seul score quantitatif validé chez l'enfant  
Analyse automatisée en IA  
Information supplémentaire à la LCI

# Progression de l'atteinte pulmonaire



# Progression de l'atteinte pulmonaire

## Facteurs prédictifs

ACFBAL study explanatory variable	n	Univariable		Multivariable (n=69)	
		OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Bronchiectasis present	73	2.2 (0.89–5.3)	0.090		
Mucus plugging present	73	3.8 (1.2–12)	0.026		
%Airway wall thickening	73	1.2 (0.97–1.6)	0.088		
Atelectasis present	73	8.0 (2.9–22)	<0.001	7.2 (2.4–22)	<0.001
%Disease	73	1.3 (1.07–1.7)	0.012		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ever during ACFBAL	96	1.6 (0.73–3.5)	0.248		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> eradication during ACFBAL study	96	1.7 (0.80–3.8)	0.159		
Bacteria $\geq 10^3$ CFU·mL <sup>-1</sup> in age 5-years BAL <sup>#</sup>	92		0.099		
None		Reference group			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		3.6 (0.98–13)			
Other respiratory bacterial pathogens <sup>  </sup>		2.3 (0.90–5.9)			
FEV <sub>1</sub> z-score at 5 years	78	0.73 (0.53–1.02)	0.064		
Birthweight kg	96	0.72 (0.35–1.5)	0.366		
Weight z-score at 5 years	96	0.78 (0.46–1.3)	0.346		
Height z-score at 5 years	96	1.2 (0.72–1.9)	0.511		
BMI z-score at 5 years	96	0.56 (0.33–0.96)	0.033	0.49 (0.24–0.999)	0.050
Log <sub>2</sub> of BAL total cell count at 5 years	88	0.96 (0.81–1.1)	0.651		
Log <sub>2</sub> of BAL neutrophil count at 5 years	83	1.01 (0.90–1.1)	0.898		
BAL neutrophil percentage at 5 years	86	1.7 (0.42–6.9)	0.450		
Log <sub>2</sub> of BAL IL-8 at 5 years	91	1.2 (1.08–1.4)	0.002	1.2 (1.05–1.5)	0.010
Log <sub>2</sub> of exacerbation rate in the first 2 years of life	96	1.07 (0.80–1.4)	0.637		
Log <sub>2</sub> of exacerbation rate during ACFBAL	96	1.2 (0.81–1.9)	0.314		
Log <sub>2</sub> of exacerbation rate resulting in	96	1.2 (0.95–1.6)	0.115		

Lésions structurales  
pulmonaires précoces

Infection  
(*P.aeruginosa*)

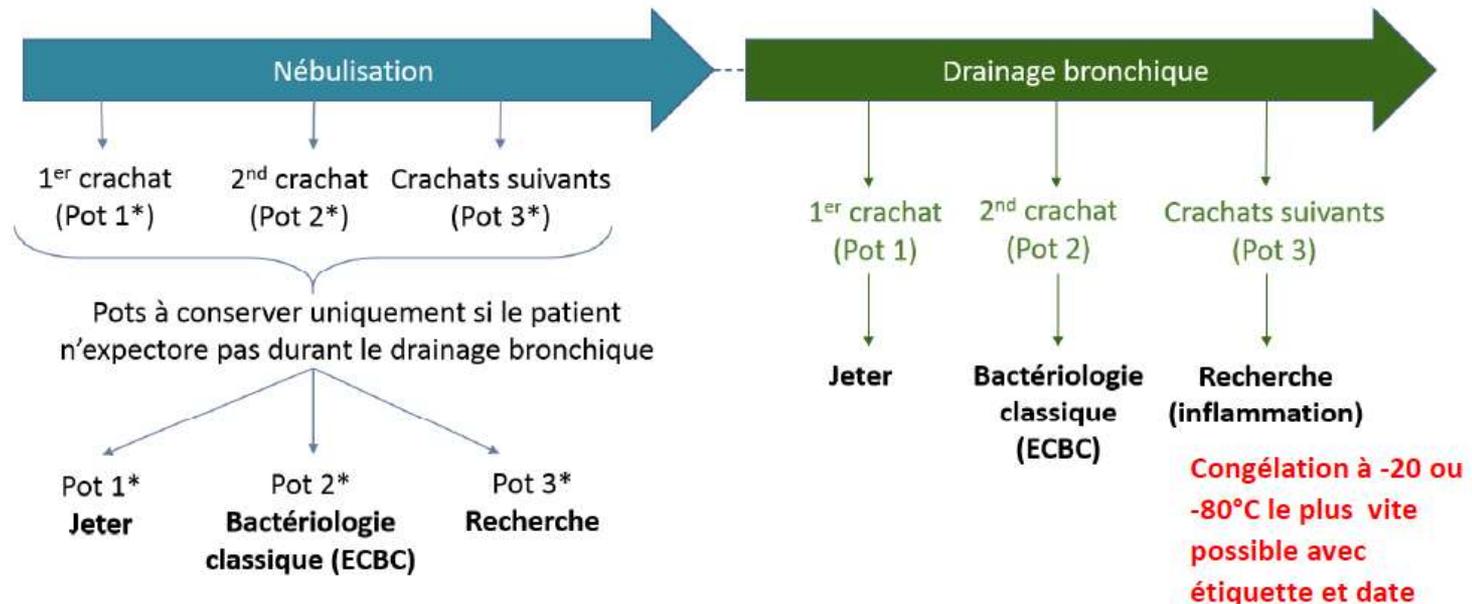
BMI



Inflammation



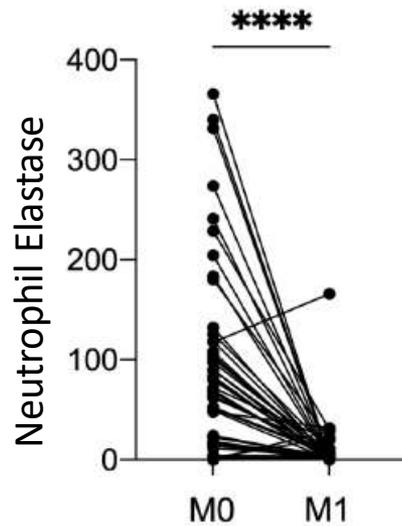
# Standardisation du recueil du crachat (Crachat induit)



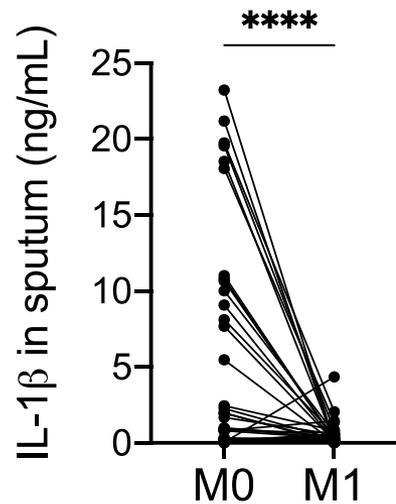
\*Si le patient est peu expectorant, conserver le pot 1\* (1<sup>er</sup> crachat) pour la bactériologie et le pot suivant (crachats suivants) pour la recherche

Sources : adapté de SOP Sputum Induction, ECFS-CTN/2.4/001, V1.0, European Cystic Fibrosis Society Clinical Trial Network

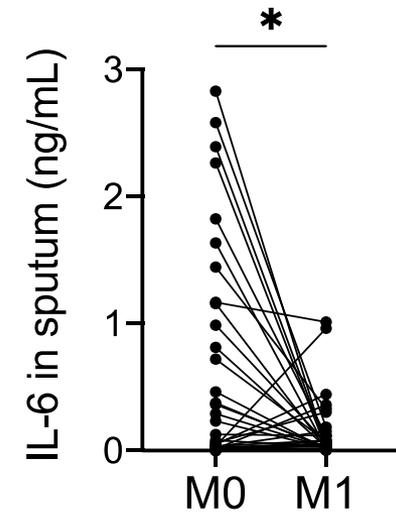
# Diminution de marqueurs inflammatoires des M1 de traitement par Kaftrio



$< 10^{-4}$

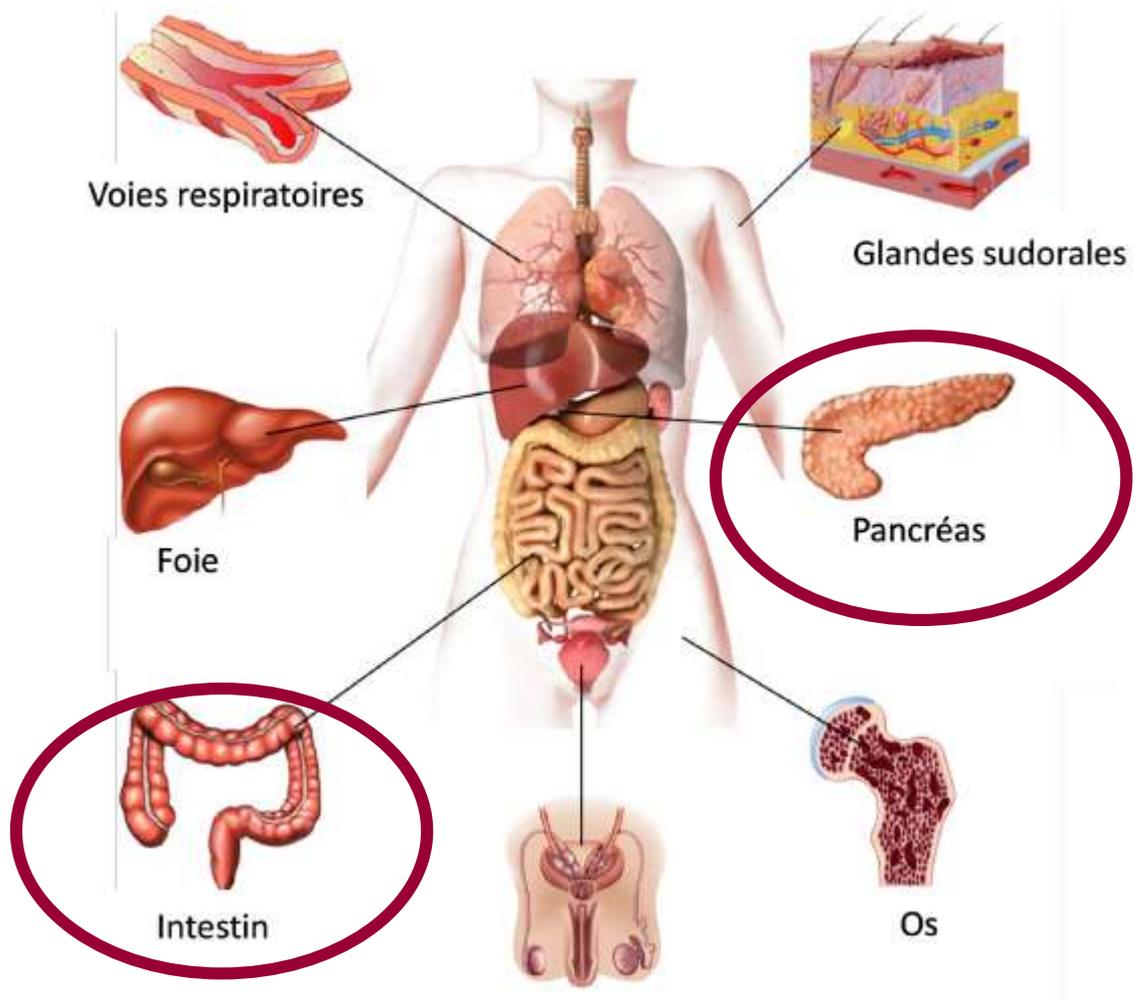


$< 10^{-4}$



$< 10^{-2}$

Sur 200  $\mu$ g de sécrétions bronchiques



# Score digestif

## Questionnaire Digestif Pédiatrique

Date du questionnaire :         correspondant à visite de M:

Etiquette patient

ou numéro dans l'étude :   /   /

Ces 2 dernières semaines tu as eu	Jamais	Une fois	2 à 3 fois	4 à 7 fois	Au moins tous les 2 jours	Chaque jour
Besoin de te forcer à manger						
Des remontées alimentaires ou acides						
Mal au ventre						
Le ventre ballonné						
Combien de selles par jour						

Si tu as eu mal au ventre	0	Moins d'1 heure	Entre 1 et 2 heures	2 à 3 heures	3 à 6 heures	Plus de 6 heures
Combien de temps duraient les douleurs						

Décris l'aspect de tes selles	Selles dures comme des billes	Selles dures	Selles molles et lisses	Selles molles avec morceau	Selles liquides
Entoure la case					



# Score Qualité de Vie ( 6-12 ans)



- 11** Questions qui portent sur la vie scolaire de l'enfant (la relation avec les autres, la divulgation de la maladie, la prise de médicaments ...)
- 5** Questions qui portent sur les activités extra-scolaire (aller dormir chez un ami, par exemple)
- 3** Questions centrées sur l'alimentation
- 3** Questions centrées sur le sommeil
- 6** Questions centrées sur l'autonomie (habillage, preparation du cartable, rangement...)
- 12** Questions explorant plus dans les details l'impact de la maladie (douleurs, symptômes respiratoires, digestives...)
- 1** Une dernière question ouverte à laquelle on propose à l'enfant s'il a quelque chose à rajouter

Exploration du quotidien de l'enfant  
Impact de la maladie sur ce quotidien  
Ressenti de l'enfant sans lien direct avec la maladie  
Stratégies mises en place par l'enfant

Afin d'analyser le ressenti de l'enfant nous avons utilisé des emojis qui sont en accord avec les résultats de l'analyse thématique des verbatim des entretiens semi-directifs.

La compréhension de ces émojis a été testées auprès de 30 enfants tout-venant de niveau CP à CM2.

Est-ce que parfois tu rates l'école à cause d'un RDV médical?

OUI

Comment tu le vis ?



Ça me rend très heureux



Ça me rend content



Ça m'est égal



Ça me met mal à l'aise



Ça m'énerve



Ça me met en colère



Ça me rend triste

NON



Ne sait pas



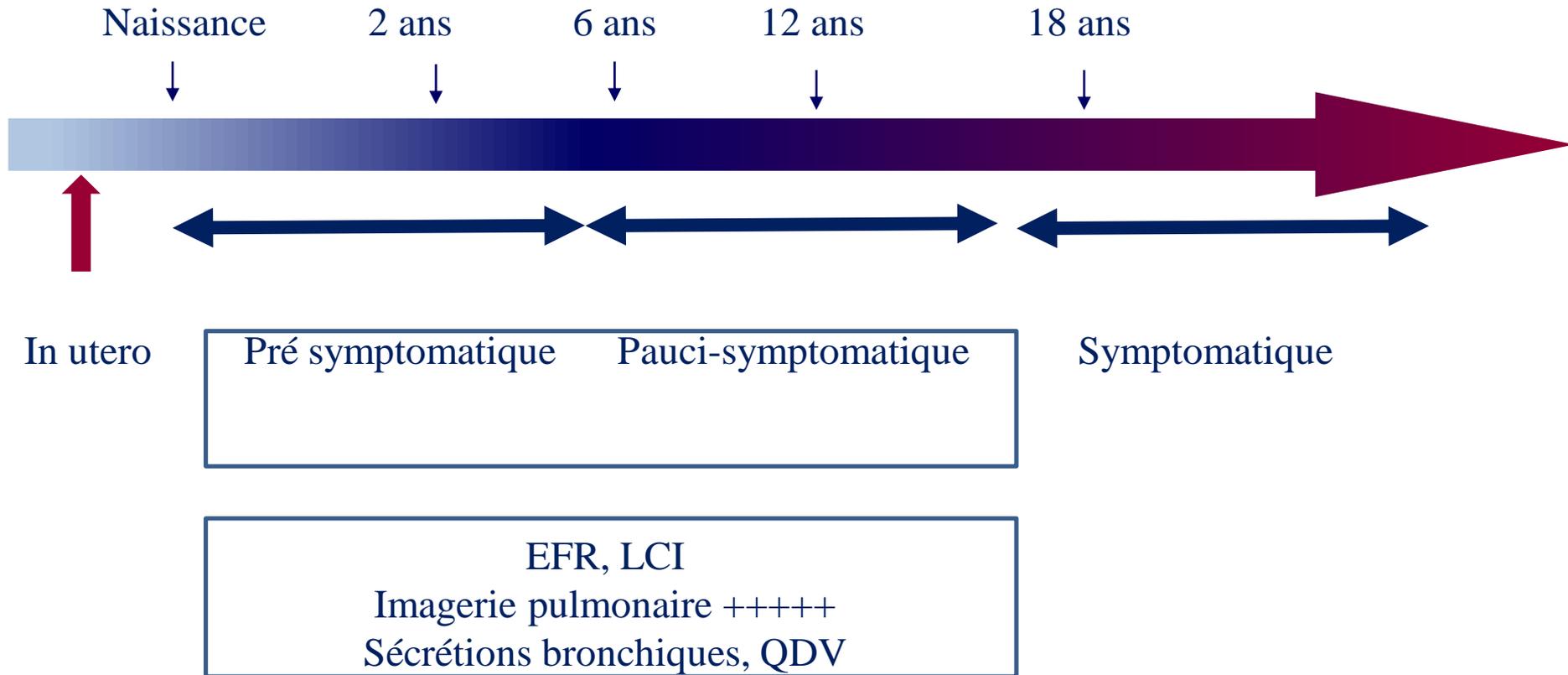
Autre :

10 questions posées aux parents

# Score Qualité de Vie ( 6-12 ans)

- Implémentation de l'auto-questionnaire sur tablette pour une passation simplifiée et pour favoriser la création d'un profil dont le soignant et le parent pourra suivre l'évolution dans le temps
- Prise en compte des réponses et du ressenti de l'enfant sans passer par une personne tierce (parent)
- Adapté au profil clinique actuel
- Réduction de l'écart d'incongruence entre les estimations sur la qualité de la vie de la part de parents et ceux des enfants
- En cours de validation, pour généralisation à la rentrée

# Conclusion



# Remerciements

AS Bonnel, C Marguet  
Ania Acher, Fatiha Hassani,  
S Mazure, L Lemonnier,

VLM,  
Filière

Et tous les soignants impliqués dans Modul-CF  
et tout particulièrement les kinésithérapeutes et  
les radiologues

