

UN TRAVAIL D'ÉQUIPE AU SERVICE DES PATIENTS



DOSSIER DE PRESSE

CONTACTS PRESSE

Isabelle CLOSET
isabelle.closet@prpa.fr
Tel : 01 77 35 60 95

Elise SAGNARD
esagnard@vaincrelamuco.org
Tel : 01 40 78 91 96



Visite de presse du centre de référence mucoviscidose de l'hôpital Necker-Enfants malades – AP-HP



Vaincre la Mucoviscidose remercie l'hôpital Necker-Enfants malades - AP-HP pour son accueil et plus particulièrement les équipes soignantes pour leur engagement dans ce projet.

À propos de l'AP-HP : L'AP-HP est un centre hospitalier universitaire à dimension européenne mondialement reconnu. Ses 39 hôpitaux accueillent chaque année 10 millions de personnes malades : en consultation, en urgence, lors d'hospitalisations programmées ou en hospitalisation à domicile. Elle assure un service public de santé pour tous, 24h/24, et c'est pour elle à la fois un devoir et une fierté. L'AP-HP est le premier employeur d'Ile de-France : 100 000 personnes – médecins, chercheurs, paramédicaux, personnels administratifs et ouvriers – y travaillent. <http://www.aphp.fr>



SOMMAIRE

Éditos croisés

- Pierre Guérin – président de Vaincre la Mucoviscidose
- Isabelle Sermet-Gaudelus – Responsable de l'Unité Mucoviscidose dans le service Pneumologie, allergologie pédiatrique et responsable du Centre de référence de mucoviscidose de l'hôpital Necker-Enfants malades – AP-HP

- 1. Soins et recherche, un binôme gagnant**
- 2. Centre de référence de la mucoviscidose, quelle équipe au service des patients ? L'exemple de l'hôpital Necker-Enfants malades AP-HP**
- 3. Projets de recherche, quel est le rôle du CRCM ?**
- 4. 34^{ème} édition des Virades de l'espoir, le 30 septembre 2018**
- 5. La mucoviscidose**
- 6. L'association Vaincre la Mucoviscidose**
- 7. La campagne « Elle vit comme elle respire. Mal. »**



PIERRE GUÉRIN
PRÉSIDENT DE L'ASSOCIATION VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE

« Les Virades de l'espoir approchent à grands pas. Le 30 septembre prochain, cet événement national annuel battra son plein grâce au soutien de plus de 30 000 bénévoles et de nombreux partenaires investis sur tout le territoire. Ce temps fort, capital pour l'association, permet de collecter plus de la moitié des dons reçus dans l'année.

C'est grâce à cette générosité que Vaincre la Mucoviscidose peut accompagner les patients et leurs proches dans chaque aspect de leur vie bouleversée, informer et sensibiliser le grand public à la lutte contre la maladie, investir dans la recherche, et aussi financer des projets et des postes de soignants dans les 42 Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) en France. C'est ainsi qu'en 2017 Vaincre la Mucoviscidose a financé 68 projets de recherche.

Cette année nous portons un regard particulièrement attentif sur les centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM) qui assurent efficacement une prise en charge pluridisciplinaire, globale et optimale de cette maladie aux multiples expressions.

Je vous dis une nouvelle fois merci pour votre présence fidèle à nos côtés et pour votre précieux soutien dans le relais de l'information ».



ISABELLE SERMET-GAUDELUS
RESPONSABLE DU CENTRE DE RÉFÉRENCE DE LA MUCOVISCIDOSE
DE L'HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES – AP-HP

Le CRCM de l'hôpital Necker-Enfants malades AP-HP est très heureux de lancer les Virades de l'espoir sous l'égide de Vaincre La Mucoviscidose. Vous allez découvrir lors de la visite du Centre de Référence pour la mucoviscidose de l'hôpital Necker Enfants-malades AP-HP et du Centre d'Investigation Clinique ce que vivent les patients et leurs parents à l'hôpital à la fois dans le cadre du soin. C'est grâce au travail collaboratif avec Vaincre La Mucoviscidose que notre CRCM s'est progressivement construit. Les Virades de l'espoir ont permis la subvention pendant plusieurs années de postes de médecins, kinésithérapeutes, d'un professeur d'activités physiques adaptées pour le sport et de psychologue, et plus récemment d'une infirmière. Ce soutien est absolument essentiel pour améliorer la qualité des soins et la multidisciplinarité de la prise en charge.

Le CRCM développe également toute une activité de recherche clinique en lien avec le centre d'investigation clinique de l'institut Imagine ainsi que l'unité INSERM 1151. Ce travail de recherche est largement financé par l'association Vaincre la Mucoviscidose et a pu permettre la découverte de médicaments innovants ainsi que de tests destinés à évaluer l'efficacité de ces nouvelles thérapeutiques dans le cadre de la thérapie personnalisée.

Au nom de toute l'équipe du CRCM de l'hôpital Necker Enfants-malades HP-AP, je vous souhaite la bienvenue et au nom des soignants et des patients, vous dis une nouvelle fois merci pour le relais de l'information que vous pourrez faire.



1. SOIN ET RECHERCHE, UN BINÔME GAGNANT

Si des thérapies permettent aujourd'hui d'améliorer les symptômes de la mucoviscidose, les besoins médicaux sont encore très vastes. Les patients sont en demande d'innovations thérapeutiques pour mieux gérer et contrôler la maladie, en attendant le traitement définitif, qui éliminera les causes de la maladie. Un véritable défi pour la recherche et le développement clinique, qui implique la participation des professionnels de santé et des patients.

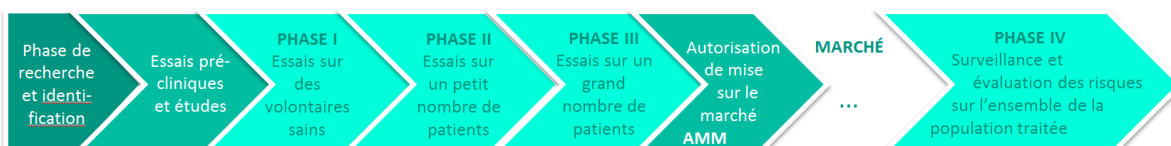
En effet, le développement d'un médicament impose la mise en place d'essais cliniques longs et rigoureux réalisés chez l'homme. Ils permettent d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'une ou de plusieurs molécules combinées. Cette phase est indispensable pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché d'une nouvelle thérapie.

Un essai clinique ne peut débuter qu'une fois que toutes les données (essais précliniques) sont rassemblées et apportent la preuve d'un potentiel thérapeutique associé à des risques limités. Ces données sont analysées par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé), qui donne le feu vert réglementaire au démarrage de l'essai. Par ailleurs, l'avis favorable d'un Comité de Protection des Personnes (CPP) est indispensable. Les CPP sont composés de professionnels, mais aussi de représentants d'associations agréées de malades et d'usagers du système de santé.

Le long parcours du développement d'un médicament

Encadré par une réglementation stricte, les essais cliniques se déclinent en 4 phases successives qui ont chacune un objectif bien précis :

- essai clinique de phase 1 : évaluation de la tolérance ;
- essai clinique de phase 2 : trouver la dose optimale (la plus efficace avec le moins d'effets indésirables) ;
- essai clinique de phase 3 : déterminer l'efficacité par rapport à un placebo ou au traitement de référence ;
- essai clinique de phase 4 : évaluation du médicament, dans les conditions réelles d'utilisation (la vraie vie)



Des projets de recherche soutenus par Vaincre la Mucoviscidose

Les essais cliniques en cours ou à venir sont mis en place par des laboratoires pharmaceutiques, on parle alors d'essais industriels, ou mis en place par des institutions (hôpitaux, fondations) on parle alors d'essais institutionnels.

L'association Vaincre la Mucoviscidose *via* son appel à projets annuel soutient financièrement des projets de recherche fondamentale (dont certains sont à un stade préclinique), des projets de recherche cliniques et de projets en Sciences humaines et sociales (SHS).

APPEL À PROJETS 2018

Dans le cadre de l'appel à projets 2018, 56 projets de recherches (parmi les 107 projets reçus) sont financés :

- 40 projets de recherche fondamentale
- 14 projets de recherche clinique
- Et 2 projets en SHS

Les projets soutenus portent sur des sujets très variés, abordant pour la plupart d'entre eux des questions de recherche fondamentale, pour améliorer les connaissances dans les différentes disciplines d'intérêt pour la mucoviscidose (infection, inflammation, fonction de la protéine CFTR, ...) notamment sur le dépistage du cancer colorectal chez l'adulte mucoviscidosique (responsable de projet : Dr Clémence Martin, hôpital Cochin AP-HP), ou encore, sur « l'alimentation, l'activité physique et le statut glucidique dans la mucoviscidose » (responsable de projet : Dr Quitterie Reynaud, Hospices Civils de Lyon).

Une attention particulière a été portée cette année sur les projets dits « à fort investissement ». Pour chacun des cinq projets concernés, l'association a investi plus de 200 000 euros depuis 2011.

Pour recevoir un nouveau soutien, ces projets de recherche ont dû recevoir une évaluation favorable pour leur nouvelle demande. Mais ils ont dû aussi présenter un bilan global depuis leur premier soutien par Vaincre la Mucoviscidose, avec un panorama des résultats scientifiques des projets dans leur ensemble et un focus sur les retombées potentielles pour les patients.

La liste et les résumés des projets financés dans le cadre de l'AP2018 sont disponibles sur vaincrelamuco.org. Tous les travaux retenus ont en commun l'objectif de répondre, à moyen ou long terme, aux besoins et interrogations des patients.

Soignants et patients associés à la recherche

Si le rôle principal du CRCM (centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose) est d'assurer la prise en charge multidisciplinaires des patients et leur suivi, les soignants sont aussi associés à la réalisation de projets de recherche. L'implication des patients, nécessaire à l'aboutissement d'un projet, ne peut se faire que grâce au travail des soignants des CRCM. Elle se fait à différents niveaux : inclusion dans un protocole avec des visites et des prélèvements ; réalisation d'un prélèvement (sang, crachat), accord d'accès à ses propres données cliniques. C'est ainsi que les patients contribuent à l'avancée de la recherche sans pour autant tirer un bénéfice immédiat de leur participation aux essais. Ce sont les soignants des CRCM qui présentent les projets aux patients, sollicitent leur adhésion, organisent leurs parcours et les informent des étapes et des résultats des travaux réalisés.



2. CENTRE DE RÉFÉRENCE DE LA MUCOVISCIDOSE L'EXEMPLE DE L'HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES AP-HP

La mucoviscidose est une maladie complexe puisqu'elle touche différents organes (poumons ; le système digestif...). Pour le patient, cela nécessite un accompagnement et une approche thérapeutiques pluridisciplinaires. Les centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM), créés en 2002 offrent un modèle performant de coordination des soins pour les patients. La dernière campagne de labellisation des centres de référence prenant en charge les maladies rares (arrêté du 25.11.2017) a permis de formaliser un réseau national comprenant 5 centres de référence et 42 centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM).

L'organisation des soins est donc structurée en réseau avec la participation des patients et de leurs familles sous la responsabilité d'un site labellisé situé en milieu hospitalier, dont les missions sont :

- la confirmation et l'explication du diagnostic pour les nouveaux dépistés
- la définition de la stratégie thérapeutique
- la coordination des soins
- une activité de recherche
- la mise en place d'une démarche d'évaluation

La consultation pluridisciplinaire est primordiale dans le suivi de la mucoviscidose.

La complexité de la maladie et son implication multiviscérale imposent la présence dans l'équipe pluridisciplinaire de personnels compétents et spécialisés.



« Le masseur-kinésithérapeute a un rôle d'évaluations respiratoire, ostéo-articulaire et d'éducation thérapeutique auprès des patients en consultations. C'est aussi lui qui prodigue les soins aux patients hospitalisés. Il a également une place importante dans la coordination des soins, que ce soit eu sein de l'équipe ou auprès des masseurs-kinésithérapeutes libéraux qui suivent les patients au quotidien. En effet, c'est lui qui conseille et peut être amené à former ces derniers selon les dernières recommandations scientifiques. »

HÉLÈNE, MASSEUR-KINÉSITHÉRAPEUTE

Infirmière coordinatrice, masseur-kinésithérapeute, diététicien, psychologue, assistant social et mais aussi pédiatre ou pneumologue, gastro-entérologue, ORL, diabétologue, gynécologue, radiologue, bactériologiste, chirurgien... toute cette chaîne de soin accueille les patients pour un suivi régulier (au moins tous les 2 mois jusqu'à 1 an, tous les 2 à 3 mois après 1 an avec au minimum une consultation trimestrielle et un bilan annuel complet en hospitalisation de jour ou de courte durée).

MAYA PSYCHOLOGUE

« Le psychologue est aussi utile aux patients qu'aux soignants. Je suis bien évidemment très présente pour nos patients lors de leur hospitalisation, de leur visite de contrôle et aussi de retour à domicile par téléphone si cela est nécessaire. Mais le psychologue a également un rôle d'écoute et de soutien pour l'ensemble de l'équipe soignante. Mon bureau est physiquement situé au milieu des autres, ma porte est toujours ouverte pour aider un collègue dans le cadre d'une problématique avec un patient, ou sa famille, ou lorsque survient un décès ou une mauvaise nouvelle. »



« Chez les patients atteints de mucoviscidose, la nutrition est un sujet central. Cette maladie ne touche pas uniquement les poumons mais peut également toucher le système digestif (insuffisance pancréatique, diabète...) et impacter sur la croissance staturo-pondérale. J'accompagne donc les patients lors de leur hospitalisation mais également lorsqu'ils sont de retour chez eux, nous échangeons par mail et téléphone par la suite afin d'être au plus près de leur besoin. »

CÉLINE, DIÉTÉTICIENNE

Pour optimiser le bon fonctionnement de cette équipe, deux membres ont un rôle fondamental :

- Le coordinateur (trice)

L'infirmière organise les consultations, les hospitalisations, les cures intraveineuses à domicile. Le coordinateur est également présent pour de nombreux conseils ou pour résoudre différents problèmes liés à la mucoviscidose.

MARLÈNE ET ALINE INFIRMIÈRES

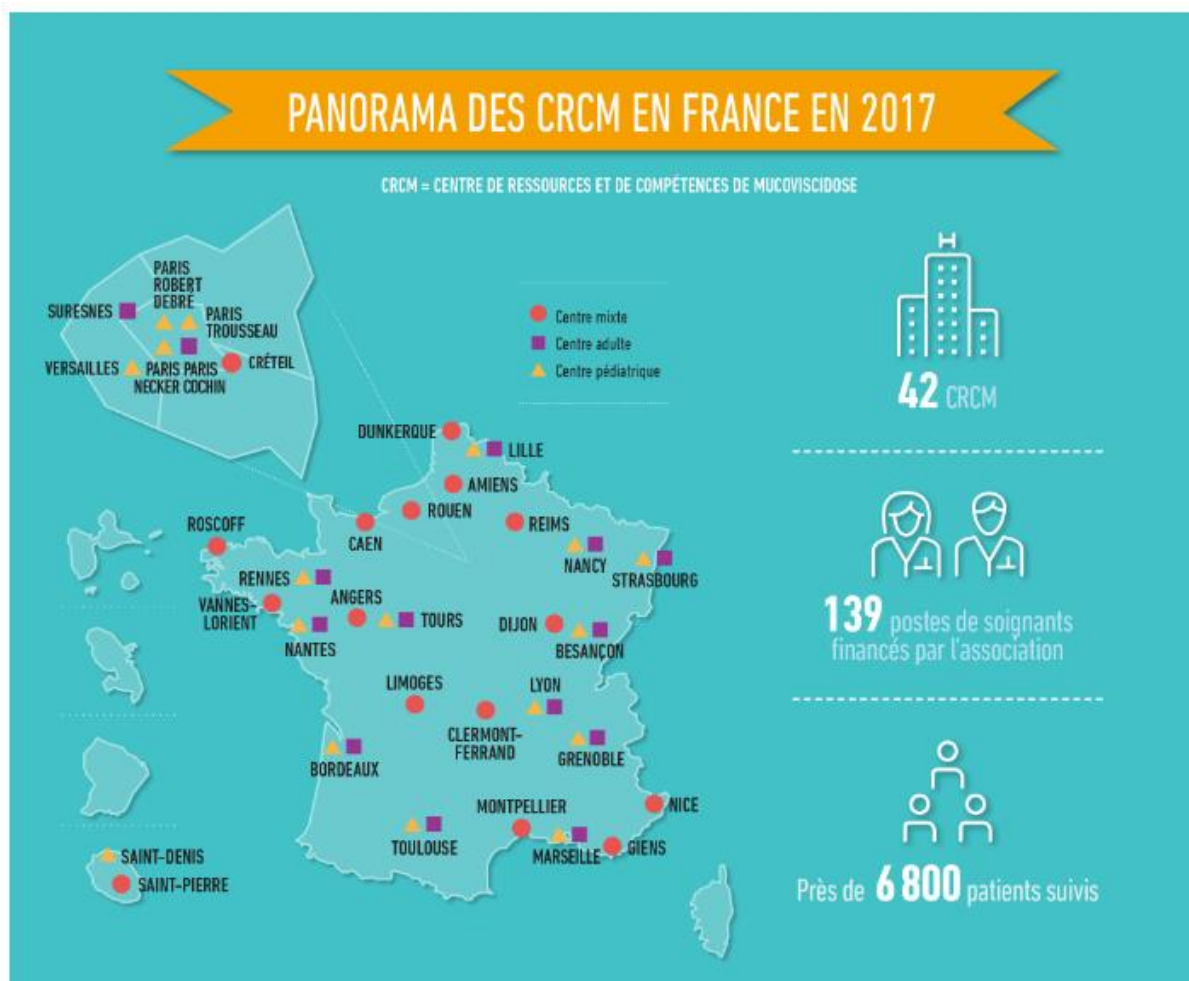
Verbatim en attente

- Le médecin référent

Même si de nombreux spécialistes sont amenés à prendre en charge différents aspects de la maladie, il est indispensable qu'un médecin puisse avoir une vision globale du patient. Pour l'enfant, le médecin référent est le pédiatre. Pour les adultes, il s'agit du pneumologue dans la majorité des cas, ou d'un spécialiste de médecine interne.

Pr SERMET- GAUDELUS MÉDECIN RÉFÉRENT

« Nous avons une réunion hebdomadaire avec l'ensemble de l'équipe qui nous permet de faire le point à la fois sur le suivi de nos patients et également de s'assurer de la bonne coordination entre les différents soignants. Le médecin référent joue aussi un rôle important dans la relation avec l'extérieur, les thérapeutes qui interviennent à domicile par exemple ou encore les associations de patients comme Vaincre la Mucoviscidose »



<http://www.vaincrelamuco.org/pres-de-chez-vous#tab1>

L'hôpital Necker-Enfants malades AP-HP : 1^{er} hôpital pédiatrique français : 400 lits dédiés à la pédiatrie avec un large éventail de spécialités cliniques et chirurgicales.

L'hôpital Necker-Enfants malades – AP-HP est un acteur majeur de la prise en charge des patients atteints de maladies rares et complexes en France.

S'agissant de la mucoviscidose, l'hôpital e Necker-Enfants malades AP-HP accueille une part très importante des patients atteints de cette pathologie en France ; ce qui le classe à la 2^e place des acteurs de ce réseau avec une file active de 250 patients (données 2017). L'hôpital Necker-Enfants malades AP-HP est également l'établissement phare dans le recrutement national et international de patients, notamment dans le cadre de maladies respiratoires rares telles que la mucoviscidose, les dilatations des bronches, les maladies pulmonaires interstitielles et les malformations pulmonaires congénitales.

Le centre de référence fait partie de la filière de santé maladies rares MUCO-CFTR et de la Société Française de la *Mucoviscidose* (SFM). Il est également reconnu internationalement pour son expertise scientifique et la recherche translationnelle ; il est affilié au réseau européen de référence (ERN) Lung*. Cette expertise dans les maladies respiratoires pédiatriques rares est reconnue par les autorités sanitaires françaises.

À l'issue de la campagne 2017 de re-labellisation des centres maladies rares en 2017, le CRCM pédiatrique de l'hôpital Necker-Enfants malades - AP-HP est devenu un centre constitutif. Il doit donc assurer des missions de coordination, d'expertise, de recours, de recherche, d'enseignement et de formation.

Le CRCM de l'hôpital Necker-Enfants malades AP-HP est le plus grand centre pédiatrique de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris – AP-HP. Les activités de soins pour les patients atteints de mucoviscidose et d'autres maladies pédiatriques rares du poumon partagent les mêmes programmes multidisciplinaires, unités cliniques et établissements. Conformément aux exigences associées à ces labellisations, plusieurs procédures sur des problèmes clés de santé infantile ont été développées afin d'apporter une expertise dans des disciplines telles que la douleur, les soins palliatifs, l'éducation thérapeutique des patients, la réadaptation et la transition vers des centres pour adultes.

Les points forts :

- 1) **L'évaluation de recours des patients insuffisants respiratoires et la préparation à la transplantation :** les patients sont adressés au CRCM dans le cadre d'une activité de recours, soit pour deuxième avis dans le cadre d'une forme classique, soit dans le cadre de la préparation à la transplantation. La prise en charge de la préparation à la transplantation pulmonaire est possible grâce à la collaboration conjointe entre le service de chirurgie thoracique de l'HEGP l'Hôpital européen Georges-Pompidou AP-HP et le centre de l'hôpital Necker-enfants malades AP-HP.

- 2) **L'évaluation diagnostique et le suivi des patients atypiques :** ces patients sont adressés par des CRCM, le plus souvent à la suite du dépistage néonatal, par des services de pédiatrie, de pneumologie parfois adultes, des praticiens de ville et des généticiens moléculaires, car ils présentent des tests de la sueur intermédiaires ou des formes dont le diagnostic n'est pas clairement établi. Ce type d'évaluation est unique en France et permet de clarifier beaucoup de situations.

> Le centre de l'hôpital Necker-Enfants malades - AP-HP réalise les tests fonctionnels de la protéine CFTR qui sont indolores et peu dangereux, dans le cadre d'une plateforme unique en France (qui comprend la technique de différence de potentiel nasal, et celle de courant de court-circuit sur biopsie rectale et le test de la sueur bétadrénergique). Ils permettent de préciser la situation diagnostique face à une situation souvent délicate pour le clinicien et angoissante pour la famille. S'ils sont normaux, on peut définitivement rassurer ces familles. Si les tests sont anormaux, l'enfant est pris en charge dans un centre de référence où sont mises en place des thérapies adaptées. Cette caractérisation permet également de mieux poser les indications de diagnostic anténatal dans le cas d'un premier enfant suspect.

- 3) **La prise en charge des adolescents dans le cadre d'un projet de transition financé dans le cadre de l'appel d'offre 2017 de Vaincre la mucoviscidose.**

Les activités du centre de l'hôpital Necker-Enfants malades – AP-HP :

- **Le dépistage néonatal :** le centre Necker-Enfants malades – AP-HP est l'un des trois centres de la région parisienne effectuant le dépistage néonatal, le dépistage génétique et la recherche de mutations rares.

- **Le suivi ambulatoire** : une évaluation en hôpital de jour une ou deux fois par an. La prise en charge multidisciplinaire de la mucoviscidose est coordonnée par des médecins, des infirmiers coordinateurs, un psychothérapeute et un travailleur social en collaboration avec les différents spécialistes (nutritionniste / diététicien, évaluation endocrinologique, diabète...).
- **Les soins de courte durée** sont administrés dans l'unité fonctionnelle Mucoviscidose au sein du service de pneumologie et d'allergologie pédiatrique de l'hôpital Necker-Enfants malades – AP-HP. L'urgence thoracique pulmonaire peut être aussi être traitée telle que la bronchoscopie pour atélectasie, l'embolisation pour hémoptysie, la chirurgie thoracique.
- **Le programme d'éducation thérapeutique** : les familles sont formées à des soins spécifiques (inhalation, antibiothérapie intraveineuse, etc.) et suivent un programme d'éducation thérapeutique spécifique couvrant différents âges.
- **L'expertise multidisciplinaire pour les patients présentant une insuffisance respiratoire sévère et indication d'une transplantation pulmonaire** : une évaluation et une coordination des soins sont assurées par les équipes pluridisciplinaires (ventilation non invasive et qualité du sommeil, rééducation nutritionnelle et respiratoire, thérapie anti-infectieuse, unité de douleur, unité de soins intensifs, soins plus spécifiques).
- **La prise en charge pluridisciplinaire des patients en fin de vie** repose sur la médecine générale, les soins palliatifs, la médecine éthique.
- **Le diagnostic prénatal** : il existe une unité obstétrique dédiée au diagnostic prénatal et au diagnostic préimplantatoire, ainsi qu'une unité néonatale pour les bébés atteints de mucoviscidose.
- **Les explorations épithéliales de la CFTR pour le diagnostic de cas discutables** : il existe une expertise unique pour différents tests explorant la fonction CFTR (différence de potentiel *in vivo* ou *ex vivo* dans la muqueuse respiratoire ou intestinale, expression de CFTR dans les cellules primaires et dans les organoïdes).
- **La mise en œuvre de nouveaux biomarqueurs pour les patients très bénins** : indice de clairance pulmonaire, IRM pulmonaire, composition corporelle, autres biomarqueurs pronostiques.
- **L'unité de recherche clinique** : elle permet des essais cliniques avec la recherche pharmaceutique et académique.

LE SOUTIEN DE VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE



Depuis plusieurs années, via l'appel à projet médical annuel, Vaincre la mucoviscidose subventionne des postes et des projets dans les CRCM dans toute la France (139 postes et projets financés en 2017 à hauteur de 1.8M€). Dans ce contexte, un soutien important est apporté au CRCM pédiatrique de l'hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, en difficulté sur le plan personnel compte tenu de son activité et de la file active, les subventions de Vaincre la Mucoviscidose représentent 182 000 € sur les 4 dernières années :

- En 2015 : 21 100 €
- En 2016 : 44 500 €
- En 2017 : 66 400 €
- En 2018 : 50 000 €



3. RECHERCHE : QUEL EST LE RÔLE DU CRCM ?

Les deux projets menés à Necker et co-financés par Vaincre la Mucoviscidose illustrent parfaitement le rôle des soignants du CRCM dans un projet de recherche.

Biomarqueurs prédictifs de la thérapie personnalisée dans la mucoviscidose (étude pilotée par le Pr Isabelle Sermet-Gaudelus – responsable de l'unité mucoviscidose dans le service pneumologie, allergologie pédiatrique et responsable du centre de référence de mucoviscidose de l'hôpital Necker-Enfants malades – AP-HP).

La mise au point de thérapies modulatrices de l'activité de CFTR constitue un tournant majeur dans la prise en charge de la maladie. Les récents essais cliniques ont fait la preuve que la manipulation pharmacologique de CFTR (par l'ajout d'un composé) induit un bénéfice clinique et est susceptible de transformer le pronostic des patients. L'état respiratoire s'améliore parfois de façon considérable, ainsi que d'autres facteurs cliniques, le tout entraînant une amélioration de la qualité de vie. Kalydeco^{®1} et Orkambi^{®2} sont les deux traitements modulateurs de l'activité de CFTR actuellement disponibles.

Les essais cliniques d'évaluation d'Orkambi[®] ont montré que seulement 25 % des patients étaient véritablement répondeurs à cette thérapie, c'est-à-dire démontraient une amélioration de 10 % de leur volume expiratoire maximal par seconde (VEMS). Cette amélioration est suffisante pour avoir un réel bénéfice en termes de qualité de vie et potentiellement un impact en termes de survie.

Il est pour l'instant impossible de prédire la réponse thérapeutique et donc de cibler les patients qui pourraient réellement bénéficier du traitement par Orkambi[®]. Or, il s'agit d'un enjeu important, tant sur le plan médical, du fait des effets secondaires potentiels (hépatite, allergie, troubles du rythme, et cataracte) que sur le plan de la santé publique, compte tenu du coût important de ce médicament. De plus, ceci permettrait de « préserver » une cohorte de patients non répondeurs à Orkambi[®] et disponible pour participer à de futurs essais cliniques.

L'objectif de cette étude est de mettre au point et de valider les biomarqueurs prédictifs de la réponse des patients aux traitements modulateurs de CFTR à disposition des patients (Orkambi[®] et Kalydeco[®]). Ceci repose sur l'analyse de la restauration fonctionnelle de CFTR en réponse à ces traitements modulateurs dans un tissu dérivé de patients, il s'agit des organoïdes d'origine intestinale.

La réponse à Orkambi[®] et Kalydeco[®] directement appliqués sur les organoïdes intestinaux sera comparée à l'amélioration respiratoire des patients après six mois de traitement.

Le but est d'identifier le biomarqueur le plus prédictif de la réponse clinique. Ceci permettrait, à terme, de cibler les patients qui pourront bénéficier des thérapies actuelles ou futures modulatrices de l'activité de CFTR, dans une stratégie de thérapie personnalisée.

¹ Peut être prescrit aux patients âgés d'au moins 2 ans atteints de mucoviscidose et porteurs d'au moins une mutation « de portail » (G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, 349D)

² Peut être prescrit aux patients homozygotes pour la mutation F508del âgés de plus de 11 ans

Les échantillons issus des patients (organoïdes rectaux) seront conservés dans le cadre d'une biobanque (centre de ressources biologiques, Institut *Imagine*), et pourront être utilisés pour l'évaluation de nouveaux traitements arrivés sur le marché.

Cette étude, si elle valide un biomarqueur, permettra d'établir une stratégie de thérapie individualisée, nouveau paradigme dans la prise en charge des patients.

Évaluation de l'intérêt de la technique de rinçage de l'azote dans la détection précoce de la maladie pulmonaire chez les jeunes enfants atteints de mucoviscidose (étude pilotée par le Dr Murielle Lebourgeois, du service de Pneumologie, allergologie pédiatriques de l'hôpital Necker-Enfants malades AP-HP).

Chez le jeune enfant atteint de mucoviscidose, il est essentiel de détecter très tôt l'atteinte pulmonaire afin d'adapter le traitement et de limiter ainsi l'apparition de lésions irréversibles. Ceci est essentiel pour tirer tous les bénéfices du dépistage néonatal. Les explorations fonctionnelles respiratoires habituelles (mesure des débits et des volumes pulmonaires, mesure des résistances à l'écoulement de l'air) sont peu sensibles pour détecter des anomalies respiratoires précoces. Une technique de mesure de rinçage de l'azote, le Lung Clearance Index (LCI) consiste à mesurer le temps d'élimination d'un gaz lors d'une respiration normale. Elle donne un reflet indirect de l'atteinte des petites voies aériennes qui est précoce chez les enfants atteints de mucoviscidose. Il s'agit d'une mesure dont les principes sont connus depuis longtemps, passive, non invasive et maintenant réalisable chez le jeune enfant.

L'objectif principal est d'évaluer la corrélation entre les paramètres de la mesure de LCI et les lésions anatomiques repérées par le scanner thoracique. Si cette corrélation est bonne, elle aidera à mieux préciser les indications de scanner thoracique chez les jeunes enfants.

Ainsi, l'étude pourra évaluer l'intérêt de la mesure de rinçage pour la détection d'anomalies respiratoires précoces.

Avoir un outil fiable et non invasif de détection des anomalies des petites voies aériennes qui sont les plus précoces est particulièrement intéressant dans le cadre de l'évaluation des jeunes enfants atteints de mucoviscidose.



[ACTUALITÉS RECHERCHE]

PAOLA DE CARLI, DIRECTRICE SCIENTIFIQUE DE VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE RÉPOND À VOS QUESTIONS !

- **La recherche en mucoviscidose est très dynamique. Quelle est selon vous l'avancée récente la plus significative ?**

Ces derniers mois, on a souvent entendu parler de mucoviscidose dans les médias, notamment concernant des avancées de recherche. Début août, les résultats de deux études distinctes, menées par des équipes américaines, ont été publiés dans la célèbre revue scientifique *Nature*. Ces travaux de recherche fondamentale, salués par la communauté scientifique internationale, décrivent la découverte d'un nouveau type de cellules présentes dans voies aériennes, baptisés « les ionocytes pulmonaires ».

- **En quoi cette annonce peut avoir un impact sur les recherches en cours et à venir sur la mucoviscidose ?**

Ces cellules ne représentent qu'un faible pourcentage de la totalité des cellules pulmonaires, mais elles ont la particularité d'exprimer très fortement la protéine CFTR, dont le dysfonctionnement est à l'origine de la mucoviscidose. L'expression de CFTR ne serait donc pas homogène dans tout le tissu pulmonaire et serait plus particulièrement élevée dans ce type cellulaire. Les résultats obtenus récemment suggèrent un rôle important joué par les ionocytes dans la mucoviscidose. Ils pourraient avoir un impact significatif sur la compréhension des mécanismes de la maladie pulmonaire et ouvrir donc la voie à de nouvelles approches thérapeutiques de la maladie.

- **L'association va très prochainement annoncer les projets de recherche qui seront financés cette année. Y-a-t-il un ou plusieurs projets en lien avec cette nouvelle ? Et si oui, le(s)quel(s) ?**

Le projet d'une équipe française de l'Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire de Sophia Antipolis (CNRS/UNSA UMR7275), soutenu par l'association une première fois en 2014 et à nouveau en 2018, développe une stratégie très voisine. Les chercheurs niçois, en collaboration avec des collègues de Marseille, Nouzilly, Tours et Lille, sont en train de caractériser l'ensemble des cellules de l'épithélium pulmonaire en étudiant notamment le niveau d'expression de la protéine CFTR, ainsi que l'activité des canaux ioniques. Des résultats issus de ces travaux sont en cours de publications. Cela souligne l'importance de la poursuite du soutien à la recherche fondamentale qui peut apporter de nouveaux espoirs dans le traitement de la mucoviscidose.



4. 34^E ÉDITION DES VIRADES DE L'ESPOIR, LE 30 SEPTEMBRE 2018

Les Virades de l'espoir dont la première manifestation s'est déroulée en 1985, plus précisément en Auvergne, constituent aujourd'hui la journée nationale française de lutte contre la mucoviscidose. Chaque dernier week-end de septembre, partout en France sur près de 350 Virades, s'effectue une mobilisation collective autour des patients, des familles, et des chercheurs.

Il s'agit d'un événement entièrement organisé par les bénévoles de Vaincre la Mucoviscidose en lien avec nombre de partenaires locaux et nationaux dans tous les domaines. Ce sont ainsi près de 30 000 bénévoles qui se mobilisent le jour J !

Sur le concept original de marches parrainées, les Virades de l'espoir permettent à la fois de sensibiliser le grand public à la lutte contre la maladie, mais également de collecter des fonds pour permettre à Vaincre la Mucoviscidose de poursuivre, année après année, ses missions de recherche, de soins, d'accompagnement des patients et de leurs proches, mais aussi d'information et de sensibilisation.

Depuis plus de trente ans, ce vaste élan national s'organise au bénéfice des patients, fondement de la création de l'association Vaincre la Mucoviscidose en 1965. *« On ne vit pas pour, mais contre la mucoviscidose. L'investissement de l'association nous touche directement, c'est une marque d'attention, de compréhension et de soutien qui permet de nous sentir plus forts »*. Hélène, maman de Louise (patiente de 8 ans et visage de la campagne de sensibilisation de Vaincre la Mucoviscidose 2018).

Grâce aux Virades de l'espoir, le grand public, les chercheurs et les acteurs politiques ont été sensibilisés, ce qui a permis des avancées spectaculaires à tous les niveaux de l'implication de Vaincre la Mucoviscidose dans son combat.

La recherche a, par exemple, pu être financée de manière pérenne grâce à des budgets consacrés de plus en plus importants. Avec l'apparition de nouveaux défis que se posent aujourd'hui grâce à une espérance de vie grandissante, plus que jamais, les Virades de l'espoir œuvrent pour accélérer le défi de la lutte contre la maladie.

L'association est quasi exclusivement financée par la générosité de ses donateurs (privés, associatif et institutionnels) et du public se rendant aux manifestations.

La vidéo des Virades de l'espoir : <https://bit.ly/2OGaJgF>

« La mucoviscidose est une dure maladie, il y a souvent de la solitude, des difficultés... et les Virades sont une grande fête, c'est un moment dans l'année où l'on prend beaucoup d'énergie, où l'on voit beaucoup de monde se mobiliser. C'est un moment très fort pour lutter contre la maladie et finalement vaincre la mucoviscidose ». Benoît, patient atteint de mucoviscidose

« Les Virades de l'espoir, c'est aussi bien courir, marcher, faire du vélo... ou toutes autres manifestations où l'on peut montrer que l'on fait un effort physique et donner un peu de son souffle pour ceux qui en manquent... ». Pierre Guérin, président de Vaincre la Mucoviscidose

LES VIRADES EN QUELQUES CHIFFRES



- Près de 50 % du budget annuel de l'association est collecté pendant les Virades de l'espoir
- Près de 350 Virades de l'espoir sont organisées partout en France chaque année
- Plus de 110 M€ ont été collectés depuis 1985
- 5,75 M€ ont été collectés en 2017
- Près d'un million de participants chaque année

Toutes les informations sur <http://www.vaincrelamuco.org/agir-ensemble/evenement/les-virades-de-lespoir>



5. LA MUCOVISCIDOSE

CHIFFRES CLÉS EN FRANCE

- **2 millions de personnes** sont, sans le savoir, porteuses saines du gène de la mucoviscidose.
- **Tous les 3 jours**, un enfant naît atteint de mucoviscidose.
- **7 200 patients** recensés en France.

La mucoviscidose est une maladie génétique rare et mortelle qui touche principalement les voies respiratoires et le système digestif.

❖ Une maladie génétique

Toujours conjointement transmise par le père et la mère, elle est causée par l'absence ou le dysfonctionnement de la protéine CFTR³ responsable de la régulation de l'équilibre en eau et sel des cellules. Cet équilibre contribue à maintenir une couche fine et fluide de mucus à la surface des tissus épithéliaux, qui les protège de l'infection. Lorsque la protéine ne fonctionne pas correctement ou est absente, du mucus épais, anormalement visqueux, s'accumule et devient le siège d'une infection chronique des poumons et la cause de leur dégradation progressive.

❖ Mucus + viscosité = mucoviscidose

Ce mucus, que chacun d'entre nous produit, est normalement une substance fluide qui humidifie les canaux de certains de nos organes. Dans le cas de la mucoviscidose, celui-ci s'épaissit, devient visqueux et se fixe sur les bronches et le pancréas provoquant ainsi des infections pulmonaires et des troubles digestifs.

❖ Pas « une » mais « des » mucoviscidoses

D'un patient à l'autre, une grande diversité d'expressions cliniques existe, tant pour l'âge d'apparition des premiers symptômes que pour la sévérité de l'évolution. La maladie s'exprime de façon différente chez chaque enfant. Si l'atteinte respiratoire est présente chez la majorité des malades, les symptômes peuvent être retardés. De même, l'atteinte pancréatique peut apparaître secondairement et n'est pas systématique.

LES SOINS



- **2 heures de soins** quotidiens en période « normale » (kinésithérapie respiratoire, aérosols, antibiothérapie, etc.) ;
- **6 heures de soins** par jour en période de surinfection ;
- **Plus de 20 médicaments** en moyenne par jour (antibiotiques, mucolytiques, bronchodilatateurs, enzymes pancréatiques...)





³ 1989 : découverte du gène codant pour la protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator)



6. L'ASSOCIATION VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE

Créée en 1965 par des parents de jeunes patients et des soignants, l'association Vaincre la Mucoviscidose se consacre à l'accompagnement des malades et de leur famille dans chaque aspect de leur vie bouleversée par la maladie.

Ses 4 missions prioritaires

-  **Guérir** la mucoviscidose en finançant la recherche et notamment en soutenant les laboratoires et les hôpitaux publics,
-  **Soigner** la mucoviscidose en améliorant la qualité des soins,
-  **Améliorer la qualité de vie** des patients,
-  **Inform**er les parents, les patients et **sensibiliser** le grand public à la lutte contre la mucoviscidose.

Ses ressources

95 % des ressources reposent sur la **générosité du public**. Cela confère à l'association une indépendance totale.

Vaincre la Mucoviscidose **porte librement la parole des malades et de leurs familles auprès des pouvoirs publics**, ce qui lui permet d'assumer ses positions et ses revendications.

L'association en quelques chiffres

- **5 000 bénévoles** actifs investis toute l'année
- **30 000 bénévoles** en soutien pendant les Virades de l'espoir
- **29 délégations** territoriales
- **Plus de 8 000 adhérents**
- **Plus de 85 000 donateurs**

Les repères financiers 2017 de Vaincre la Mucoviscidose

- **1^{er} financeur** de la recherche en mucoviscidose en France
- **68 projets de recherche** financés, soit **2,9 M€**
- **139 postes et projets** financés à hauteur de **1,8 M€**
- **823 k€** consacrés à l'accompagnement de **613 patients**, pour faire face aux surcoûts liés à la maladie



7. LA CAMPAGNE

« ELLE VIT COMME ELLE RESPIRE. MAL. »

Louise, 8 ans, atteinte de mucoviscidose, vit comme elle respire. Mal.

Quatre jeunes patients ont accepté d'être les nouveaux ambassadeurs de la campagne de sensibilisation, après Ninon 4 ans en 2017, c'est à Louise d'incarner la lutte contre la mucoviscidose cette année. Des visages d'enfants, derrière une vitre, symbolisent l'enfermement d'une respiration difficile. Un spot TV et un spot radio immergent le spectateur dans le quotidien des patients afin de mieux lui faire ressentir les symptômes de la maladie.

Laurence Ferrari, marraine engagée de Vaincre la Mucoviscidose depuis plusieurs années, prête sa voix pour cette campagne.

Afin de renforcer son dispositif et faire converger l'ensemble de ses communications et de mobiliser un maximum de personnes, Vaincre la Mucoviscidose a lancé son hashtag évocateur, **#dondusouffle**.

