

vaincre

LE MAGAZINE DE L'ASSOCIATION VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE | #165



DOSSIER

La recherche
fondamentale

p.10



MÉDICAL

Covid-19 et
mucoviscidose

p.25



QUALITÉ DE VIE

La commission
des aides financières

p.30

TRIMESTRIEL JUILLET-SEPTEMBRE 2020



Actualités

Virades 2020

OSER L'ESPOIR

VAINCRELAMUCO.ORG

**VAINCRE LA
MUCOVISCIDOSE**

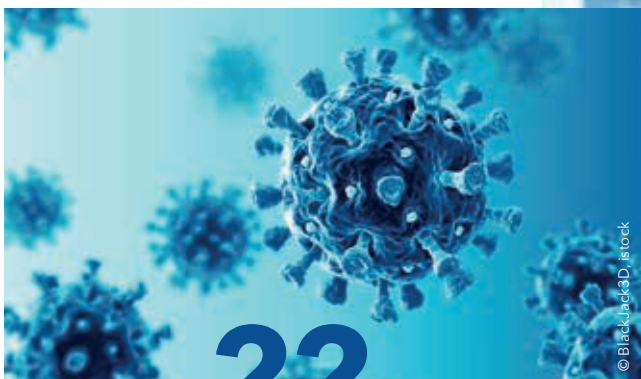
04

ACTUALITÉS

- 04 Dans les coulisses d'une campagne d'appel au don
- 05 Virades de l'espoir 2020, oser l'espoir
- 06 Regards croisés sur la mucoviscidose de demain
- 09 Entretien avec Christophe Jobazé



© Charday Penn, iStock



© BlackJack3D, iStock

22

RECHERCHE & MÉDICAL

- 22 La Covid-19 mobilise la recherche internationale
- 23 Le dispositif d'ATU nominative
- 24 Intérêt d'un essai clinique
- 25 Covid-19 et mucoviscidose

10

DOSSIER

La recherche fondamentale, CLÉ DE VOÛTE DES TRAITEMENTS DE DEMAIN



© FatCamera, iStock

27

QUALITÉ DE VIE

- 27 La rentrée scolaire : un nouveau défi
- 28 Accès à l'emprunt
- 29 Vaincre la Mucoviscidose au sein des collectifs interassociatifs
- 30 La commission des aides financières
- 31 Le Conseil qualité de vie a élu sa nouvelle présidente



Vaincre magazine édité tous les trois mois par **Vaincre la Mucoviscidose** association reconnue d'utilité publique et habilitée à recevoir des legs, des donations et des assurances-vie | 181, rue de Tolbiac - 75013 Paris / Tél.: 01 40 78 91 91 | **Directeur de la publication** Pierre Foucaud | **Directeur général** Thierry Nouvel | **Directrice de la communication** Sandrine Jobbin - sjobbin@vaincrelamuco.org / 01 40 78 91 75 | **Rédactrice en chef** Elzie Obiang - eobiang@vaincrelamuco.org / 01 40 78 91 79 | **Ont participé à ce numéro**, Laure Brogliolo, Corine Coquinos, Paola De Carli, Julie Toubas, Anne-Sophie Duflos, Anne Farge, Élisabeth Garaycochea, Adeline Gilis, Diane Hérissé, Sandrine Jobbin, Floriane Lacour, Gisèle Da Costa, Romain Montariol, Margot Nonte, Thierry Nouvel, Alexandra Piazza, Aude Rambaud, Anna Ronayette, Élise Sagnard, Clotilde Seta, Noémie Solvignon, Marjorie Vallée | **Comité de lecture** Jérôme Duriez, Thomas Graindorge, Christian Grenaudier, Sandrine Jobbin, Christine Pezel | **Numéro de Commission paritaire** 1223 H 84368 Numéro ISSN 1961-3210 | **Création, réalisation et impression** agence CIMΔYA | **Crédit photo de couverture**, iStock

Oser l'espoir !



PIERRE FOUCAUD

Président de
Vaincre la Mucoviscidose

Jamais l'espoir n'aura été aussi réel en dépit d'une année bien compliquée pour notre société fortement touchée par une crise sanitaire qui a emporté plus de 30 000 personnes en France. Mais durant cette crise, notre communauté a su faire face. D'abord, les patients, grâce à leur expertise des mesures de prévention. Seule une trentaine d'entre eux a été contaminée par la Covid-19. Et on ne déplore aucun décès parmi eux. Ensuite, notre mobilisation aux côtés des associations européennes a payé ! L'Agence européenne du médicament est en passe de délivrer l'autorisation de mise sur le marché à la trithérapie. Cela va ouvrir les portes de l'accès à un médicament prometteur pour plus de 2 000 patients dans un premier temps. Les discussions entre la France et le laboratoire Vertex Pharmaceuticals pour l'évaluation et la fixation du prix vont pouvoir s'ouvrir. Vaincre la Mucoviscidose est aux aguets pour accélérer le processus d'accès à Kaftrio®, nom du Trikafta® en Europe, mais également à Symkevi® qui a fait l'objet

d'une évaluation récemment par la Haute autorité de santé. Après ces mois d'incertitude, nos bénévoles relèvent le défi d'organiser des Virades de l'espoir. Près de 300 sites les accueilleront le 27 septembre, dans un format sécurisé et simplifié, pour permettre à notre association de poursuivre ses missions. D'ailleurs, le Conseil d'administration a décidé de financer 56 projets de recherche cette année afin que l'espoir

d'un traitement pour tous devienne réalité. Et le siège redouble d'efforts pour inventer, innover et développer notre communication et notre collecte : le lancement d'un nouveau site internet Virades.org, la préparation de notre nouvelle campagne de communication, la digitalisation d'opérations de

collecte de fonds locales, telle que celle lancée par un patient au nom évocateur «7 Espoir pour la mucoviscidose». L'espoir nourrit la force de relever des défis : patients, proches, bénévoles, administrateurs, délégués territoriaux et professionnels du siège tous mobilisés, autour d'un même objectif : vaincre la mucoviscidose. Alors, oui il faut oser l'espoir !



L'espoir nourrit la force de relever des défis: patients, proches, bénévoles, administrateurs, délégués territoriaux et professionnels du siège tous mobilisés, autour d'un même objectif : vaincre la mucoviscidose.

APPEL À PARTICIPATION

Participez à l'élaboration du projet associatif et stratégique 2020/2025.
Vaincre la Mucoviscidose élabore son projet associatif et stratégique pour les 5 prochaines années. Un questionnaire sera mis en ligne en septembre sur l'espace membre du site vaincrelamuco.org.

Votre participation est essentielle !

Dans les coulisses

D'UNE CAMPAGNE D'APPEL AU DON

Vous avez toujours voulu savoir comment se préparaient nos campagnes d'appel à dons auprès du grand public ? On vous dit tout !

Comment se déroule une campagne d'appel au don ?

L'appel à la générosité du public peut se faire par le biais de plusieurs moyens de communication dont les plus courants sont l'envoi de courriers et d'e-mailings par internet.

Concrètement comment cela se passe ?

Commençons par les courriers d'appel à dons. En premier lieu, il faut choisir la thématique de l'appel à don. Plusieurs questions se posent : quel sujet est d'actualité, quelle thématique parlerait aux personnes sollicitées ?

Une fois le choix du thème validé, il faut chercher le contenu auprès des différents départements de l'association et recueillir les témoignages. Puis on crée l'architecture du message, c'est-à-dire le contenu dans les grandes lignes.

Une fois cette étape validée, on peut passer à la création graphique.

Dans le même temps, il faut sélectionner les donateurs qui vont recevoir ce courrier : est-ce que l'on écrit aux plus fidèles, est-ce que on l'envoie aux donateurs qui ne font plus de dons ? Les fichiers des donateurs sont sortis un mois avant l'envoi du courrier.

Après plusieurs allers/retours et des validations en interne, arrive l'étape de la fabrication. Les maquettes sont alors envoyées à l'imprimeur. Cette fois, il y a de nombreuses étapes de validation notamment le « bon à Rouler » : c'est l'ordre dans lequel les différents éléments du courrier sont mis dans l'enveloppe.

Le message est enfin imprimé et peut être directement envoyé de l'usine. Le courrier arrive environ une semaine après chez les donateurs.

Entre le choix de la thématique et l'envoi du courrier chez le donateur, deux mois se sont écoulés.

Et pour les e-mailings ?

Pour l'envoi d'e-mailings d'appel à dons, le procédé n'est pas très éloigné, bien que plus rapide. Le choix de la thématique se fait également en fonction de l'actualité et des attentes des donateurs sur internet, qui ont un comportement et un profil différents des donateurs par courrier. La création intègre la rédaction et le graphisme en même temps. Une fois la maquette validée et les différents aspects techniques vérifiés, le message peut partir instantanément vers les destinataires préalablement sélectionnés.

Il suffit d'une semaine pour mettre en place la campagne digitale lancée au mois d'avril. Elle comprenait une page web d'information, l'envoi d'e-mailings, un formulaire spécifique de dons et une page d'accueil temporaire sur le site internet vaincrelamuco.org. Les résultats sont également connus beaucoup plus rapidement ! On sait immédiatement, dès réception de l'e-mailing dans les boîtes mail, si des donateurs font des dons en ligne. Ainsi, la campagne digitale lancée au mois d'avril nous a permis de collecter près de 30000€ avec un suivi et un ajustement de la campagne possible au jour le jour. Pour les courriers papier, il faut attendre une semaine.

Ces deux modes de collecte sont complémentaires. En les combinant, le but de l'association est d'informer sur ses actions auprès du plus grand nombre de donateurs potentiels et les convaincre de nous soutenir.





**Physiques ou virtuelles,
les Virades restent
synonymes de solidarité :
la fête sera belle !**

Virades 2020,

OSER L'ESPOIR

Au moment où ces lignes sont écrites, nous avons la confirmation que les Virades de l'espoir vont pouvoir se tenir... Mais il reste beaucoup d'incertitudes nous ne savons pas dans quelles conditions elles auront lieu. Même si nous sommes confiants et positifs, de nombreuses questions subsistent : est-ce que nos partenaires vont répondre présents ? Est-ce que le public sera au rendez-vous ?

Dans ce contexte un peu particulier, nous avons tout préparé : les autorisations administratives ont été demandées, le matériel est commandé, les outils ont été imprimés... De nouvelles Virades s'organisent. Et tout cela, nous rend heureux.

La communication autour de cet événement est renforcée durant tout le mois de septembre : affichages, spot radio, visibilité sur le web... avec un seul mot d'ordre : soutenez les Virades de l'espoir ! Participez et donnez pour soutenir les actions de Vaincre la Mucoviscidose !

AFIN DE RÉPONDRE À L'INCERTITUDE QUI SUBSISTE, NOUS AVONS AUSSI IMAGINÉ UN DISPOSITIF SPÉCIFIQUE POUR RÉPONDRE AUX RISQUES D'ANNULATION DES VIRADES.

Un nouveau site virades.org est lancé depuis la mi-juillet. Sur ce site, vous pouvez bien sûr, comme chaque année, retrouver les programmes de la Virade de l'espoir la plus proche de chez vous mais également relever des défis en ligne.

Vous êtes plutôt sportif, gourmand ou vous aimez les défis en famille ? Tout l'été, vous pouvez vous engager à parcourir un certain nombre de kilomètres, partager des biscuits au chocolat ou partager un coloriage avec vos enfants.

À NOTER :

CHAQUE DÉFI EST ANIMÉ PAR UN COACH :

● **Pour le défi gourmand :**

Jean-François Devineau,
Chef Pâtissier.

● **Pour le défi famille :**

Poi Family,
ayant un enfant atteint de la
maladie de krabbe (maladie rare).

● **Pour le défi sportif :**

Andreea.

Vous pouvez également, soutenir les Virades de l'espoir en ouvrant une page personnelle de collecte, soutenant par un don sur la page de la Virade la plus proche de chez vous (mondefi.vaincrelamuco.org), ou en invitant vos amis à vous rejoindre et à soutenir les Virades de l'espoir.

Nous savons que jamais un événement virtuel ne remplacera l'engagement des organisateurs de Virades, mais il est crucial de ne pas avoir d'année blanche pour la collecte Virades. C'est pourquoi, nous comptons sur chacun d'entre vous !

Une chose est sûre, nous sommes certains que, comme toujours, les Virades de l'espoir seront une grande fête. Vaincre la Mucoviscidose sait pouvoir compter sur ses organisateurs de Virade, ses bénévoles, ses adhérents et ses donateurs ! Parce que physique ou virtuelle, les Virades restent synonymes de solidarité et la fête sera belle !

Regards croisés

SUR LA MUCOVISCIDOSE DE DEMAIN



Pr. Isabelle Durieu :
médecin et coordonnatrice
de la Filière MUCO-CFTR



Pierre Foucaud :
président de Vaincre la Mucoviscidose



Christophe Marguet :
pédiatre et président de la Société
française de la mucoviscidose



David Fiant :
patient et administrateur
de Vaincre la Mucoviscidose

La prise en charge de la mucoviscidose continue d'évoluer avec des tournants majeurs ces dernières années. Quatre experts échangent leurs points de vue sur leur vision de la maladie dans les prochaines années.

QU'EST-CE QUE L'ARRIVÉE DES NOUVEAUX MODULATEURS DE CFTR ANNONCE POUR LES PATIENTS DANS LES ANNÉES À VENIR ?

Pr. Isabelle Durieu. Ces nouveaux médicaments s'inscrivent dans un contexte d'amélioration de la prise en charge qui n'a cessé de progresser au cours des dernières années. Ils devraient encore améliorer le pronostic et la qualité de vie des malades avec moins d'hospitalisations ou de cures d'antibiotiques. Cela va s'accompagner de l'allongement de leur espérance de vie et nous allons devoir nous habituer à la survenue de nouvelles complications liées au vieillissement comme des cancers, des maladies cardiovasculaires et peut-être aux effets tardifs de la maladie ou encore aux effets indésirables à long terme des traitements s'il y en a.

Christophe Marguet. Nous constatons une amélioration très significative du souffle grâce aux modulateurs. Mais nous manquons de données sur les mécanismes intrinsèques qui entretiennent l'inflammation ou encore sur l'impact de gènes modificateurs qui peuvent modifier le cours de la maladie et l'atteinte des organes. Sous traitement, les bactéries colonisent par exemple toujours les poumons des malades. Une surveillance bactériologique régulière restera donc nécessaire et nous aurons besoin de nouveaux outils plus techniques pour des détections infra-cliniques, en l'absence de symptômes.

David Fiant. L'amélioration de la fonction respiratoire pourrait laisser plus de place à la reconnaissance et à la prise en charge des autres problèmes de santé et notamment sur le plan gastroentérologique avec, je l'espère, une meilleure coordination entre les services de pneumologie et de gastroentérologie qui interagissent encore trop peu. Le sujet digestif a beaucoup d'importance pour les patients.



Les modalités de suivis pourraient évoluer avec, par exemple, le développement d'outils connectés.

Pierre Foucaud

Président de Vaincre la Mucoviscidose.

CES TRAITEMENTS VONT DONC S'ACCOMPAGNER D'UNE RÉDUCTION DES SOINS ?

ID L'arrivée de ces traitements ne bouleversera pas l'organisation des soins à court terme car nous nous avons très peu de recul pour l'instant, mais ils pourraient entraîner à terme, un allègement des traitements et peut-être du rythme des suivis, ou encore le développement de la téléconsultation impliquant moins de visites à l'hôpital et moins de contraintes pour les patients.

CM Les jeunes patients qui bénéficieront des modulateurs de CFTR auront un certain temps d'évolution de leur maladie derrière eux, des colonisations par des agents infectieux, peut-être des lésions au niveau des tissus pulmonaires. Il n'y aura donc pas forcément un allègement majeur des traitements dans un premier temps et probablement une distorsion entre le sentiment d'aller bien et le besoin de ne pas relâcher les soins ou alors de façon très progressive. Cela pourrait générer des problèmes d'observance et une très mauvaise acceptation des événements d'aggravation, cures d'antibiotiques, hospitalisations. Or, il ne faut pas oublier que malgré les traitements, la maladie est toujours là.

Pierre Foucaud. Les traitements symptomatiques et la kinésithérapie resteront longtemps des piliers de la prise en charge. Mais les modalités de suivis pourraient évoluer avec par exemple le développement d'outils connectés. Ils permettraient un suivi étroit mais à distance des patients qui vont bien, en contrôlant la fréquence respiratoire au domicile ou encore en détectant une toux nocturne pouvant annoncer une complication. En parallèle, il faudra accroître les efforts sur le capital santé en général pour préserver la santé à long terme ; l'équilibre alimentaire, l'hygiène de vie, le respect du calendrier vaccinal, qui sont parfois mis de côté tant le souffle est la priorité.



900

patients ont eu une greffe pulmonaire

QU'EN SERA-T-IL DE LA TRANSPLANTATION PULMONAIRE ?

PE La question de la greffe pulmonaire reste totalement d'actualité pour les années qui viennent puisqu'environ 900 patients sont concernés et d'autres continueront à en avoir besoin. Or, il existe un risque fréquent de rejet de greffe que l'on peut retarder dans la mesure du possible mais que l'on ne sait pas empêcher. Il faut continuer à soutenir la recherche pour réduire ce risque.

ID Des patients auront toujours recours à la greffe s'ils ne sont pas concernés par ces traitements en raison de leur mutation ou si leur efficacité est insuffisante. Par contre, en raison de l'amélioration des traitements, elle pourrait être plus tardive et cela pourrait poser un problème d'accès à la greffe en raison d'un âge plus avancé. Actuellement, l'âge limite est d'environ 60 ans afin d'optimiser les chances de succès.

DE Actuellement, les patients greffés ne sont pas concernés par les modulateurs car il pourrait y avoir des interactions possibles avec les médicaments anti-rejets. Cette zone d'ombre est à lever car ces personnes pourraient avoir besoin de ces traitements pour soulager les autres organes comme le système digestif, le pancréas.

LA QUALITÉ DE VIE DES PATIENTS NE CESSE DE S'AMÉLIORER. QUELLES SONT LES MARGES DE PROGRESSION ENCORE POSSIBLES ?

DE Pour les patients qui vont bien, l'intégration sera de plus en plus normale et naturelle dans la vie sociale. Grâce à la trithérapie dont je bénéficie, j'ai, par exemple, récupéré une activité presque normale alors que j'étais pratiquement devenu grabataire ne pouvant monter un escalier ou tondre ma pelouse.

ID L'intégration sera plus massive et plus solide dans la vie sociale et professionnelle avec de plus en plus de maternités, de carrières professionnelles longues et même de passages en retraite. C'est déjà le cas mais la tendance va se renforcer avec une maladie qui fera peser un poids moins lourd sur la vie des patients.

Tous les aspects d'une vie normale deviendront évidents pour les malades : les études, la vie professionnelle, la maternité et la paternité et bientôt la retraite ! D'après le registre français de la mucoviscidose, 63 patients sont en retraite sur 7 500. Demain, ils seront bien plus nombreux et devront recevoir une information claire sur la façon de s'y préparer et d'y avoir accès.

QUELS SONT LES PRINCIPAUX DÉFIS À RELEVER DANS LES PROCHAINES ANNÉES ?

PF Il faut accélérer la mise à disposition des nouveaux médicaments. Les négociations sur la fixation des prix peuvent générer des délais insupportables et nous exerçons une pression sur les pouvoirs publics, en ayant bien conscience du coût important pour la collectivité et du problème de la solvabilité du système de santé à long terme.

DF Nous devons aussi améliorer le fonctionnement du réseau CRCM. Il y a actuellement des inégalités de résultats et des moyens alloués. Dans certains d'entre eux, les équipes n'ont pas été renforcées alors que la population de malades s'étoffe en raison de l'augmentation de l'espérance de vie. Nous voulons que tous les patients bénéficient des mêmes chances et de la même qualité de soins partout où ils habitent. Nous continuons, par ailleurs, à travailler auprès des assureurs dans le cadre de la convention Aeras¹ pour permettre aux personnes atteintes de mucoviscidose de contracter un emprunt. Nous espérons que les nouvelles molécules nous aideront à gagner du terrain sur ce sujet.

QUE DIRE AUX PATIENTS QUI POUR L'INSTANT NE PEUVENT PAS BÉNÉFICIER DES NOUVELLES THÉRAPIES ?

PF L'association Vaincre la Mucoviscidose ne laissera personne sur le bord du chemin. La mucoviscidose est une maladie très diversifiée et nous souhaitons des réponses personnalisées pour chaque patient. Nous continuons à soutenir activement la recherche fondamentale et clinique pour trouver de nouvelles solutions thérapeutiques.

ID Le suivi continuera d'être adapté à l'état de santé des malades. De manière générale, nous devons faire attention à ne pas créer de distorsion entre la vision collective de progrès rapides associés à une baisse globale de sévérité de la maladie et le vécu individuel qui peut en être très éloigné.

¹ s'Assurer et Emprunter avec un Risque Aggravé de Santé.

HOMMAGE



© Vaincre la Mucoviscidose

Au revoir, Maïa

Quand tu as rejoint le siège de l'association, tu as tout d'abord accueilli les familles et les patients au téléphone. Très vite, tu t'es intéressée à l'aventure Green de l'espoir en suivant les compétitions et en assistant les organisateurs avec beaucoup de sollicitude.

À nos côtés à l'association, tu as lutté avec force contre la mucoviscidose, puis toi-même tu t'es battue contre la maladie comme une guerrière sans jamais baisser les bras. Ton courage à vivre nous a impressionnés.

T'évoquer Maïa, c'est souligner ta liberté, ton originalité, ta finesse d'esprit, ta passion pour la lecture et ton amour inconditionnel pour tes chats. Pour nous qui avons eu la chance de te côtoyer durant toutes ces années, tu es à jamais dans nos cœurs.

Un immense merci pour ta belle et fidèle amitié, amie Maïa.

L'équipe du siège.

INÉDIT

Christophe Jobazé,

UN AMBASSADEUR QUI GARDE SON SOUFFLE
POUR CEUX QUI EN MANQUENT

Christophe Jobazé est un spécialiste et compétiteur national d'apnée qui a souhaité s'engager auprès de Vaincre la Mucoviscidose, avec son association Caudale&Apnée. Son leitmotiv : « Garder son souffle pour ceux qui en manquent », et ainsi, encourager le plus grand nombre à le faire également.

Un partenariat qui a été rendu possible par le CRCM de Grenoble que Christophe a contacté pour l'informer de sa démarche de souhait de partenariat avec la communauté muco. Le CRCM ayant proposé trois associations (par souci de pluralité), le choix de Christophe s'est porté sur Vaincre la Mucoviscidose, il a ainsi été mis en relation avec Virginie Douine, déléguée territoriale de l'Isère, et le partenariat s'est concrétisé le 2 août 2019. La démarche de Christophe est de sensibiliser le grand public à la connaissance de la maladie, aux projets de recherche, mais également au don d'organe, grâce à ses opérations de communication lors de ses compétitions et autres défis sur le territoire national.



Son leitmotiv : « Garder son souffle pour ceux qui en manquent » et ainsi, encourager le plus grand nombre à le faire également.

Cette année, Christophe est devenu ambassadeur de l'association et poursuit son implication auprès de Vaincre la Mucoviscidose en se lançant des défis toujours plus audacieux, faisant appel à la solidarité et à la générosité pour valoriser le combat pour le souffle et les actions menées par l'association.

Une page personnelle de collecte a ainsi été ouverte à l'occasion de son défi du 13 mars à Chamrousse, qui consistait en la réalisation d'une série de plongées en apnée sous glace et le déploiement en immersion d'une banderole de Vaincre la Mucoviscidose, une première mondiale !



Il a également proposé aux collaborateurs du siège de l'association, en période de confinement, une séance d'exercices respiratoires qui a été source de détente et leur a permis de reprendre leur souffle pour poursuivre leur mission durant cette période si particulière.

Une maîtrise du souffle dans un environnement de l'extrême, et un dépassement de soi tourné vers l'autre caractérisent l'engagement de Christophe Jobazé, à travers son association Caudale&Apnée.

DE NOMBREUX AUTRES DÉFIS SONT À VENIR,

POUR EN SAVOIR PLUS :



mondefi.vaincrelamuco.org



© Charday Penn, iStock

**Il est urgent de
continuer à chercher**

p.14

**La piste
des micro-ARN**

p.18

**La translecture
des codons stop**

p.21

La recherche fondamentale,

CLÉ DE VOUTE DES TRAITEMENTS DE DEMAIN

De nouveaux modulateurs de la protéine CFTR arrivent les uns après les autres. Ils apportent un progrès significatif sur le plan de la santé à de plus en plus de malades, à l'image de la trithérapie attendue prochainement en France à laquelle environ 80 % des patients seront - à terme - éligibles. Ces succès ne doivent pas faire oublier l'importance de la recherche fondamentale qui est à l'origine de toutes les avancées thérapeutiques et des tournants majeurs dans l'histoire de la maladie. En effet, de par la recherche fondamentale les connaissances sur la maladie s'accroissent et elle permet à la recherche clinique de mettre à profit ces connaissances, pour établir de nouvelles stratégies thérapeutiques. Or, la mucoviscidose n'est pas encore vaincue et de nouvelles avancées sont nécessaires. L'association Vaincre la Mucoviscidose l'a bien compris et soutient chaque année de nombreux projets en recherche fondamentale.

LA RECHERCHE FONDAMENTALE, À L'ORIGINE DE TOUS LES PROGRÈS

Le médicament Kaftrio® associant les trois modulateurs de la protéine CFTR elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, appelé trithérapie et commercialisé par Vertex Pharmaceuticals, est très attendu. Il devrait concerner - à terme - près de 80% des patients atteints de mucoviscidose car il s'adresse à l'ensemble des patients porteurs d'une double mutation F508del (homozygotes) ou d'une seule mutation F508del (hétérozygotes) associée à une autre mutation. Une demande d'autorisation de mise sur le marché auprès de l'agence européenne du médicament (EMA) a été déposée par le laboratoire qui le commercialise déjà aux États-Unis sous le nom de Trikafta®. Elle est en passe d'être accordée. Néanmoins, les essais n'ayant été menés que chez des enfants d'au moins 12 ans,

le médicament ne sera indiqué qu'à partir de cet âge, au moins dans un premier temps. De plus, il faudra attendre l'avis de l'EMA pour connaître les profils génétiques inclus dans l'indication européenne. Pour l'instant, les données cliniques disponibles portent sur des patients homozygotes et des patients hétérozygotes avec une mutation à fonction minimale¹.

« La trithérapie offre des résultats inespérés, indique Jean-Christophe Pagès, Professeur des universités et praticien hospitalier, membre du Conseil scientifique et du Comité stratégique pour la recherche de l'association Vaincre la Mucoviscidose. Elle améliore la fonction respiratoire ce qui pourrait donc potentiellement se répercuter sur la survie si cela réduisait le risque d'infections et d'exacerbations ».



80%
des patients atteints de mucoviscidose devraient pouvoir bénéficier du médicament Kaftrio®



Si de tels traitements arrivent aujourd'hui, c'est grâce à la recherche fondamentale, source inépuisable de nouvelles découvertes thérapeutiques.

En outre, d'autres modulateurs sont attendus et viendront probablement s'ajouter à la liste déjà existante. Certains sont avancés dans leur développement au sein de différents laboratoires pharmaceutiques. Cette émulation formidable devrait pouvoir élargir les opportunités de traitement ciblant la protéine CFTR défectueuse. Ces avancées remarquables en feraient presque oublier un point essentiel : si de tels traitements arrivent aujourd'hui, c'est grâce à la recherche fondamentale, source inépuisable de nouvelles découvertes thérapeutiques. Cette recherche s'effectue le plus souvent discrètement, dans l'ombre des médias et son objectif premier est de faire progresser les connaissances. Mais c'est bien elle qui est à l'origine de tous les progrès. Les modulateurs ont par exemple été découverts à l'aveugle, en criblant in vitro (dans des tubes à essai en laboratoire), plusieurs milliers de molécules sur une protéine CFTR altérée.

¹ La protéine CFTR est produite dans la cellule, mais elle est non fonctionnelle ou très peu. On parle alors d'activité minimale.

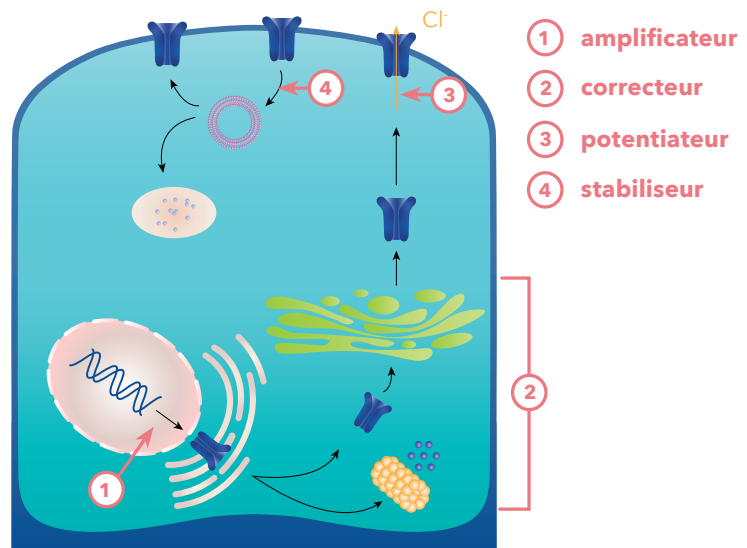
Celles qui présentaient une affinité avec cette dernière étaient ensuite testées sur des cellules exprimant la protéine CFTR défectueuse puis chez des modèles animaux de mucoviscidose, jusqu'à en trouver une présentant un effet thérapeutique. Rien n'aurait été possible sans la découverte de la protéine CFTR, puis sa description, sa modélisation *in vitro*, et *in silico* (par informatique). Un travail acharné des équipes de recherche pendant plusieurs années. À l'image de ces modulateurs, tous les médicaments aujourd'hui disponibles viennent de la découverte d'un mécanisme, d'une molécule, d'une anomalie. Négliger cette recherche en ne continuant pas à la financer suffisamment reviendrait à se priver de traitements encore plus innovants pour demain.

LES MODULATEURS

Il existe désormais quatre classes de modulateurs intervenant à des stades différents sur la production, la maturation et le fonctionnement du canal CFTR :

- **Les amplificateurs** augmentent la quantité de protéine CFTR produite.
- **Les correcteurs** limitent la dégradation excessive de la protéine CFTR défectueuse avant qu'elle atteigne la membrane cellulaire.

Cheminement normal de la protéine CFTR dans une cellule épithéliale respiratoire



- **Les potentiateurs** améliorent la fonction de la protéine CFTR ayant atteint sa position dans la membrane cellulaire.
- **Les stabilisateurs** prolongent la présence de la protéine CFTR dans la membrane cellulaire avant qu'elle ne soit dégradée.

6 classes de mutations du gène CFTR

Selon leurs conséquences sur la synthèse ou la qualité de la protéine CFTR, les mutations du gène sont catégorisées en six classes.

DÉFAUT DE SYNTHÈSE

– classe 1 –

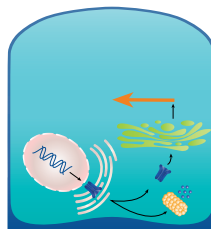
Absence de synthèse de protéine



DÉFAUT DE MATURATION

– classe 2 –

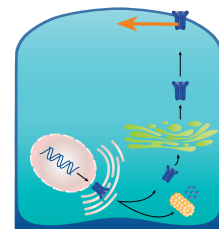
Destruction prématurée de la protéine



DÉFAUT DE RÉGULATION

– classe 3 –

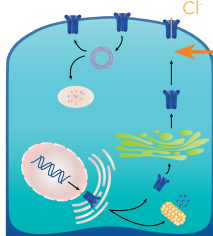
La protéine existe mais non fonctionnelle



DÉFAUT DE CONDUCTION

– classe 4 –

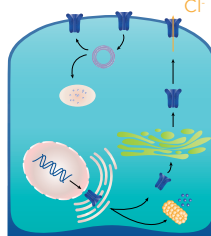
La protéine existe et est partiellement fonctionnelle



DÉFAUT DE QUANTITATIF

– classe 5 –

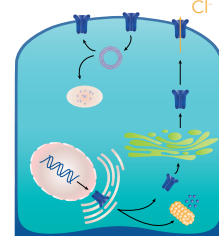
Quantité de protéine trop faible



DÉFAUT DE RECYCLAGE

– classe 6 –

Protéines peu stables



4

**traitements commercialisés par Vertex Pharmaceuticals
sont déjà disponibles en France ou en cours d'autorisation
de mise sur le marché :****KALYDECO® (IVACAFTOR) :**

- Autorisation de mise sur le marché européenne en juillet 2012.
- Pour les patients non transplantés, dès 12 mois, porteurs d'une mutation «portail» de classe 3 (telle que la G551D) et pour les patients de 18 ans et plus avec la mutation R117H (classe IV).
- Ce potentiateur ouvre le canal CFTR présent à la surface cellulaire.
- Environ 5% des patients français correspondent au profil génétique.
- Registre Français 2017 : 2% des patients sont traités.

ORKAMBI® (LUMACAFTOR + IVACAFTOR) :

- Autorisation de mise sur le marché européenne en octobre 2015.
- Pour les patients non transplantés dès 2 ans, homozygotes F508del.
- Association d'un potentiateur + correcteur qui permet à la protéine CFTR de forme anormale d'atteindre la surface cellulaire.
- Environ 40% des patients français correspondent au profil génétique.
- Registre Français 2017 : 16% des patients sont traités.

SYMKEVI® (TEZACAFTOR + IVACAFTOR) :

- Autorisation de mise sur le marché européenne en 2018. La Haute autorité de Santé (HAS) vient de rendre un avis favorable au remboursement du traitement par la sécurité sociale. Cet avis permet d'engager dans de bonnes conditions les négociations sur le prix de vente entre le laboratoire pharmaceutique et le Comité économique des produits de santé (CEPS).
- Pour les patients non transplantés de 12 ans et plus, homozygotes F508del et hétérozygotes F508del/certaines mutations à fonction résiduelle¹.
- Association d'un potentiateur + correcteur qui permet à la protéine CFTR de forme anormale d'atteindre la surface cellulaire.
- Environ 40% des patients français correspondent au profil génétique et ont plus de 12 ans.

KAFTRIO® (ELEXACAFTOR + TEZACAFTOR + IVACAFTOR) :

- Commercialisé sous le nom de Trifakta® aux USA;
- Évaluation en cours en Europe pour l'AMM, ATU nominative² en France.
- Pour les patients de 12 ans et plus, homozygotes F508del ou hétérozygotes F508del/autre mutation à fonction minimale. Un essai est en cours chez les enfants de plus de six à onze ans.
- Association d'un potentiateur qui améliore l'ouverture du canal CFTR + deux correcteurs qui modifient les défauts d'assemblage, de maturation et d'acheminement à la membrane du canal.
- Environ 30% des patients français correspondent au profil génétique et ont plus de 12 ans.



¹ La protéine CFTR est bien à la surface de la membrane mais soit elle est partiellement fonctionnelle, soit elle est présente en quantité insuffisante.

² Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative qui permet un accès précoce à un nombre restreint de patients, suivant des conditions strictes d'accès.



Notre objectif est d'avoir une solution pour chaque patient, de ne laisser personne de côté.

Pascal Barbry

Directeur de l'Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire de Nice et président du Conseil scientifique de l'association Vaincre la Mucoviscidose.

IL EST URGENT DE CONTINUER À CHERCHER

Vaincre la Mucoviscidose le sait parfaitement et continue à miser résolument sur cette recherche pour continuer le combat contre la maladie car il n'est pas gagné. Les nouveaux modulateurs couvrent une majorité de mutations mais pas toutes. Environ 20% des patients ne sont pas concernés comme les personnes porteuses de mutations non-sens, par exemple, qui empêchent la synthèse de la protéine CFTR. Les modulateurs ne peuvent pas restaurer sa fonction puisqu'elle est absente. Par ailleurs, les personnes transplantées n'ont pas été incluses dans les essais cliniques en raison du risque d'interactions médicamenteuses possible entre le traitement à l'étude et les médicaments anti-rejets. De ce fait, ces patients sont pour l'instant exclus des indications. De plus, l'étude des effets de la trithérapie doit se poursuivre au-delà des observations effectuées lors des essais cliniques.

Les résultats doivent se confirmer en vie réelle. Combien de patients répondront effectivement au traitement? Combien de temps va se maintenir l'efficacité? Sera-t-il efficace chez des enfants plus jeunes? Sur les symptômes non respiratoires? Il existe aussi le risque d'apparition d'effets indésirables non détectés au cours des essais ou qui se révéleraient tardivement. «Nous n'avons actuellement que très peu de recul sur cette trithérapie, un an et demi au plus, rappelle Jean-Christophe Pagès. Il persiste un certain nombre d'inconnues à ce stade. Il faudra des années avant de conclure à une efficacité durable de ce traitement. Durant cette période, il ne faut pas perdre



Il faut continuer à travailler pour trouver de nouvelles pistes des correcteurs génétiques par exemple, ou améliorer les traitements disponibles

de temps. Et il faut continuer à travailler pour trouver de nouvelles pistes, des correcteurs génétiques par exemple, ou améliorer les traitements disponibles». En outre, la variabilité des symptômes chez les patients et la diversité des mutations font que la mucoviscidose est

en fait un vaste ensemble de maladies singulières. «Notre objectif est d'avoir une solution pour chaque patient, de ne laisser personne de côté. Nous en sommes loin et les expériences passées montrent qu'il n'existe aucun traitement miracle, explique Pascal Barbry, Directeur de l'Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire de Nice et président du Conseil scientifique de Vaincre la Mucoviscidose. Certains médicaments ont marqué des tournants dans l'histoire de la médecine comme l'insuline, la pénicilline, ou les molécules anti-rejet pour les greffes, mais il y a toujours une partie des patients qui développe des résistances, des réactions, ou chez qui le médicament

n'a pas l'effet escompté. C'est pourquoi dans toutes les maladies, il reste préférable de disposer d'un arsenal thérapeutique le plus riche possible, qui soit à même d'offrir une solution personnalisée pour chacun».

Les chercheurs sont unanimes. «Plus les nouvelles thérapies seront utilisées, mieux on observera les limites de ces médicaments, leurs effets secondaires et alors on devra retourner vers le fondamental pour mieux comprendre le fonctionnement des cellules. Ne pas continuer à le faire dès maintenant, serait se priver de la possibilité de faire évoluer ces traitements, de les améliorer, de les compléter

par d'autres thérapies. Ce serait une très grave erreur de considérer que le plus gros est fait», estime Olivier Namy, chercheur à l'Institut de biologie intégrative de la cellule (I2BC) à Orsay. D'ailleurs, ceux qui développent ces médicaments en ont déjà conscience. «Vertex a fait du criblage à haut débit sans a priori sur des protéines CFTR défectueuses pour trouver des solutions à court terme. Mais en parallèle, la société revient en arrière et fait appel à la recherche fondamentale pour comprendre et décrire leur mécanisme d'action et améliorer leurs molécules mais aussi trouver de nouvelles approches thérapeutiques, constate Olivier Tabary, chercheur dans une unité INSERM à l'hôpital Saint-Antoine à Paris. Ils investissent dans différents domaines avec des partenaires privés ou académiques : les oligonucléotides anti-sens, la thérapie génique, etc. qui pourraient à plus long terme avoir un impact pour tous les malades, indépendamment de leur profil génétique», explique-t-il.



Avec la trithérapie, on va franchir une étape mais il faut poursuivre les efforts de recherche fondamentale. C'est comme si, dans le diabète de type 1, on avait interrompu les recherches dès qu'on a su produire de l'insuline recombinante. Ça n'est évidemment pas suffisant. Il reste encore beaucoup à comprendre sur la maladie pour mieux soigner et trouver des thérapeutiques durables.

Jean-Christophe Pagès

Professeur des universités et praticien hospitalier, membre du Conseil scientifique et du Comité stratégique pour la recherche de Vaincre la Mucoviscidose.

De manière générale, la force de la recherche fondamentale c'est de comprendre comment fonctionne l'organisme en étudiant les tissus, les cellules et les mécanismes moléculaires. «Nous suivons parfois des pistes singulières qui se révèlent en fait très intéressantes. C'est comme cela qu'émergent souvent de nouvelles pistes thérapeutiques. Cela ne permet pas d'apporter des réponses à court terme pour les patients mais cela promet à plus long terme des possibilités nouvelles et originales qui soient plus efficaces ou mieux

tolérées. On le voit bien avec le coronavirus en ce moment (Covid-19). Alors qu'on est dans l'urgence de traitements, de nombreux projets de recherche fondamentale sont montés pour tenter en parallèle de décrire le fonctionnement de ce nouveau coronavirus et mieux contrôler, à terme, sa diffusion et sa pathogénicité», explique Olivier Tabary. La mucoviscidose est un exemple remarquable pour laquelle les progrès considérables de la connaissance ont permis d'abord de découvrir le gène, ensuite de comprendre ce qui se passait en fonction des différentes mutations, et enfin de construire des outils pharmacologiques pour améliorer la santé des malades. «L'alliance forte entre les chercheurs et les malades, construite notamment au sein de Vaincre la Mucoviscidose, a permis ces progrès et doit se perpétuer, explique Pascal Barbry. On peut déjà anticiper de nouvelles problématiques chez des patients plus âgés, pour lesquelles des outils devront être mis en place. Par exemple, pourquoi le risque d'ostéoporose, c'est-à-dire de fragilité osseuse qui se révèle à un âge avancé, est-il augmenté chez les patients?», illustre-t-il. C'est pourquoi Vaincre la Mucoviscidose a toujours soutenu la recherche fondamentale et continue de financer près d'une cinquantaine de projets par an à hauteur de plusieurs millions d'euros. Ces projets couvrent des domaines variés permettant de ne laisser aucun champ en friche et plusieurs sont destinés à identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.



LA PISTE DES MICRO-ARN

Parmi ces projets, figure celui d'Olivier Tabary, spécialisé dans l'étude des micro-ARN. Il s'agit de petites séquences génétiques, indépendantes du génome à proprement parler. Découvertes dans les années 2000, elles peuvent modifier la nature et la quantité des protéines produites et donc le comportement des cellules. Ce chercheur a commencé à s'y intéresser à partir de 2013. «Il y avait alors peu de données et je suis parti sur du très fondamental pour savoir si ces micro-ARN pouvaient être impliqués dans les dérèglements des cellules de patients atteints de mucoviscidose», explique-t-il. Au même moment, il tombe sur une publication scientifique qui évoque un autre canal que CFTR impliqué dans le transport des ions chlorures: le canal ANO1. Ce canal, curieusement, dysfonctionne également chez les personnes atteintes de mucoviscidose, ne permettant ainsi pas de compenser la perte de fonction de CFTR. «J'ai formulé des hypothèses et me suis demandé si le dysfonctionnement pouvait être provoqué par des micro-ARN». Un premier financement de l'association a permis de vérifier cela. Il découvre que l'un d'eux, présent de façon excessive chez les malades, empêche le canal ANO1 de fonctionner. Il décide alors de monter un second projet pour tester un moyen de corriger cette anomalie. Il introduit dans les cellules des petites molécules pouvant se lier spécifiquement aux micro-ARN en excès dans le but de bloquer leur activité, et regarde si le fonctionnement d'ANO1 est restauré. «Nous l'avons expérimenté dans des cellules de patients mises en culture in vitro (épithélium pulmonaire, pancréas) puis chez la souris et avons



Il y avait alors peu de données et je suis parti sur du très fondamental pour savoir si ces micro-ARN pouvaient être impliqués dans les dérèglements des cellules de patients atteints de mucoviscidose.

Pascal Barbry

Directeur de l'Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire de Nice et Président du Conseil Scientifique de l'association Vaincre la Mucoviscidose.

testé plusieurs paramètres. En premier, nous avons regardé si le passage des ions chlorures était restauré et maintenant nous vérifions si cela a un impact sur la clairance mucociliaire, l'inflammation ou le risque d'infection. Les premiers résultats sont encourageants et ont permis de prévoir des études pré-cliniques». Olivier Tabary est particulièrement motivé car cette approche pourrait à priori fonctionner chez tous les patients quelle que soit la mutation CFTR, puisqu'ils présentent tous un défaut de fonctionnement d'ANO1. Par contre, il faut prendre de nombreuses précautions: élaborer un oligonucléotide antisens très spécifique pour ne pas qu'il se fixe sur d'autres micro-ARN, ce qui provoquerait de nouvelles anomalies non souhaitées, voire des toxicités, et qu'il soit stable pour une action prolongée. «À ce stade, l'objectif est de décrire le mieux possible notre oligonucléotide anti-sens¹; son fonctionnement, ses effets, et la voie d'administration idéale pour intéresser dans un second temps des entreprises qui voudraient en faire un médicament», explique-t-il.

LES GÈNES MODIFICATEURS

Recherche de nouveaux modes de régulations dans les cellules malades est également l'objectif d'Harriet Corvol, responsable du CRCM de l'hôpital Armand-Trousseau et de Loïc Guillot, chercheurs à l'hôpital Saint-Antoine à Paris. «Nous constatons que des personnes du même âge qui ont exactement les mêmes mutations sur le gène CFTR présentent des symptômes variables, une évolution différente de la maladie. Nous voulons comprendre pourquoi il existe une telle variabilité chez les patients.

¹ Les oligonucléotides antisens (ASO), sont de courtes molécules d'ADN simple brin (et dans certains cas d'ARN) complémentaires d'une séquence donnée. La séquence à laquelle ils se lient est généralement une molécule d'ARNm qui, liée par une ASO spécifique, ne peut plus être traduite.



Une des pistes que nous poursuivons est la recherche d'autres gènes (différents de CFTR) qui pourraient influencer la variabilité des atteintes des différents organes touchés, les poumons, le foie ou encore le système digestif et en lien avec les différentes complications comme le risque infectieux, le diabète, etc.», explique Loïc Guillot. Les gènes qui peuvent expliquer ces différences sont appelés gènes modificateurs. Ils sont sur-exprimés ou sous-exprimés chez les patients comme c'est le cas en population générale en raison de légères différences que chacun porte sur son génome. En situation normale cela ne perturbe pas le fonctionnement de l'organisme mais en cas de maladie, cela peut avoir un impact bénéfique ou négatif. Selon les estimations des chercheurs, environ la moitié de la capacité respiratoire chez les malades serait liée à ces gènes. Pour les découvrir, les chercheurs ont monté une étude à l'hôpital Trousseau à laquelle l'ensemble des CRCM de France participent.



5 000

patients français atteints de mucoviscidose ont donné l'accès à leurs données cliniques et à l'étude de leur génome complet



© Chamrong Prasertthai, iStock



Nous constatons que des personnes du même âge qui ont exactement les mêmes mutations sur le gène CFTR présentent des symptômes variables, une évolution différente de la maladie.

Loïc Guillot

Chercheur à l'hôpital Saint-Antoine à Paris.

Depuis 2006, près de 5 000 patients français atteints de mucoviscidose ont été inclus (enfants et adultes) et ont donné leur consentement pour que les chercheurs aient accès aux données cliniques et à l'étude de leur génome complet. L'objectif est d'établir des corrélations entre l'évolution des symptômes et la variation des gènes. «Une partie de l'analyse consiste à établir des associations *in silico* (par informatique) sans à priori, pour rechercher des gènes totalement nouveaux sur l'ensemble du génome. Et une autre partie consiste à tester des hypothèses, évaluer le rôle potentiel de certains gènes dont on sait déjà qu'ils sont impliqués dans telle ou telle fonction», explique Loïc Guillot. Ce travail a déjà permis d'identifier des dizaines de gènes modificateurs impliqués dans l'atteinte pulmonaire, l'iléus méconial qui est une occlusion intestinale du nouveau-né, la fonction hépatique ou encore la

colonisation à *Pseudomonas aeruginosa*. Les chercheurs en ont notamment décrit cinq impliqués dans la fonction respiratoire, en collaboration avec des équipes canadiennes et américaines. «Selon les différences de séquence observées dans ces gènes chez les individus, certains ont une fonction respiratoire plus préservée et d'autres plus altérée, clarifie Loïc Guillot. Néanmoins il en reste plusieurs à découvrir pour expliquer la variabilité de l'atteinte respiratoire. Pour découvrir davantage de gènes, il est indispensable de disposer de cohortes plus larges de patients pour que les associations rares et difficiles à trouver émergent et puissent être révélées. «Pour cette raison, nous continuons à inclure des patients et nous travaillons avec d'autres équipes à l'international pour augmenter la puissance statistique de nos études», explique Loïc Guillot. En parallèle, un gros travail consiste à caractériser la fonction des gènes découverts. «L'objectif est de décrire les protéines qu'ils donnent et leur fonction précise pour l'organe. En découvrant de nouveaux mécanismes impliqués dans la maladie, nous identifierons de nouvelles cibles thérapeutiques. En outre, à terme nous disposerons peut-être de combinaisons de gènes modificateurs associées à des symptômes plus sévères ou à certaines complications. Nous pourrions alors envisager de séquencer ces gènes au moment du diagnostic en même temps que CFTR pour mieux prévoir l'évolution de la maladie et affiner le suivi à mettre en place pour le patient», entrevoit Loïc Guillot. Les chercheurs ont également commencé à rechercher des gènes associés à la réponse aux modulateurs de la protéine CFTR dans l'idée, toujours la même, de pouvoir prédire la réponse à ces médicaments chez les patients et adapter la stratégie thérapeutique en conséquence.



© dusanpetkovic, istock

LE RÉSEAU COMPLEXE DE CFTR

« Ces approches sont les bonnes. Il faut envisager d'autres manières d'aborder la maladie, par rapport à l'idée de vouloir corriger le gène CFTR ou sa protéine. Le problème de la mucoviscidose n'est pas réglé par l'arrivée des modulateurs qui ne s'adressent pas à tous les patients et offrent des réponses parfois partielles à ceux qui peuvent en bénéficier. Ré-adresser CFTR à la membrane ou la stabiliser a mobilisé l'essentiel des efforts de recherche appliquée au cours de ces dernières années, mais il faut laisser de la place à d'autres recherches fondamentales, qui ne donnent peut-être pas de médicament clé en main, mais qui assureront plus tard un relai thérapeutique, voire, permettront d'obtenir des effets synergiques comme c'est le cas pour d'autres maladies, comme le cancer ou le sida par exemple. C'est pourquoi il faut aller vers tous les champs inexplorés dans le domaine de la mucoviscidose », estime Véronique Stoven, chercheuse en bioinformatique à l'École des Mines à Paris (Mines-ParisTech). En collaboration avec l'équipe d'Isabelle Sermet-Gaudelus (Hôpital Necker-Enfants Malades), cette dernière construit justement

le réseau complexe d'interactions directes ou indirectes que la protéine CFTR établit avec de multiples partenaires et qui assurent et régulent différentes fonctions. « La restauration partielle de CFTR par les modulateurs ne permet pas de rétablir pleinement les fonctions assurées par ce réseau. Notre philosophie c'est qu'il faut les corriger aussi pour rendre à la cellule un fonctionnement le plus normal possible, y compris dans un contexte où CFTR est absente ou non fonctionnelle. C'est l'accumulation des défauts qui conduit à la dégradation des tissus et de la fonction pulmonaire. Les médecins constatent par exemple une inflammation importante chez les malades qui aggrave le risque d'infections et entraîne des dommages des tissus, et cela ne s'explique pas facilement par la seule perte de la fonction de CFTR. Régler ce problème d'inflammation est peut-être aussi important que de restaurer la fonction du canal chlorure. C'est comme pour un moteur, chaque protéine est un engrenage et il faut que le tout soit bien huilé pour que l'ensemble fonctionne », résume Véronique Stoven. Grâce aux connaissances accumulées par le passé et de données publiées concernant de nombreux gènes plus ou moins exprimés chez les malades par rapport à des sujets sains, les chercheurs construisent actuellement ce réseau biologique *in silico* (par informatique). « Ce réseau et la simulation de son fonctionnement, doivent être capables d'expliquer l'apparition de défauts connus dans la mucoviscidose qui ne sont pas directement liés à la perte de la fonction canal chlorure tels que les défauts d'autophagie (un système naturel qui permet de nettoyer les cellules en éliminant notamment les vieilles protéines), le stress oxydant, ou l'inflammation », explique Véronique Stoven. « Nous pouvons ensuite en modifier virtuellement le fonctionnement en jouant sur les niveaux d'expression des protéines ». L'objectif est de trouver les modifications qui permettent au réseau dans lequel CFTR est absente de retrouver un fonctionnement le plus proche possible de celui des cellules non malades afin de découvrir des cibles thérapeutiques. Il convient ensuite de trouver et de tester des molécules présentant une affinité avec ces cibles pour évaluer leur intérêt thérapeutique. « Nous nous donnons environ trois ans pour découvrir des cibles *in silico* et les valider expérimentalement. Ensuite d'autres équipes devront prendre le relai pour des essais cliniques ».



Nous nous donnons environ trois ans pour découvrir des cibles *in silico* et les valider expérimentalement.

Véronique Stoven

Chercheuse en bioinformatique à l'École des Mines à Paris.



© sanjeri, istock



Un gène c'est comme une phrase. Il y a une majuscule au début et un point à la fin codés sous forme de signaux particuliers. Une mutation non-sens revient à trouver un point au milieu de la phrase, de sorte que la machinerie de lecture s'interrompt et que la protéine ne peut être produite.

Véronique Stoven

Chercheuse en bioinformatique à l'École des Mines à Paris.

LA TRANSLECTURE DES CODONS STOP

Reste aussi la question des mutations non-sens, celles qu'aucun modulateur ne permet de traiter puisqu'elles empêchent totalement la production de protéine. Olivier Namy y consacre son énergie. Elles représentent environ 10% des cas dans les maladies génétiques dont la mucoviscidose. «Un gène c'est comme une phrase. Il y a une majuscule au début et un point à la fin codés sous forme de signaux particuliers. Une mutation non-sens revient à trouver un point au milieu de la phrase, de sorte que la machinerie de lecture s'interrompt et que la protéine ne peut être produite», explique Olivier Namy. Son laboratoire travaille depuis plusieurs années sur ce problème dans des modèles de cancers, de myopathies et maintenant de mucoviscidose. Les chercheurs savent que la gentamicine, un antibiotique, permet dans certains cas de masquer ce point au milieu de la phrase. La machinerie de lecture poursuit alors son travail et cela aboutit à la formation d'une protéine entière. Au cours des dernières années, l'idée d'imiter l'effet de la gentamicine pour dépasser le codon stop et de forcer à la production d'une protéine fonctionnelle est apparue comme une stratégie thérapeutique très intéressante: on parle de translecture. Mais à ce stade, la lecture du code génétique est encore insuffisamment connue pour comprendre comment cette lecture de codon-stop a lieu. «Nous constatons par exemple que le codon-stop n'est pas systématiquement lu en présence de gentamicine. Cela dépend de sa localisation sur la séquence génétique. À certains endroits cela fonctionne et pas à d'autres... Quand nous aurons bien compris ces règles de décodage, alors nous pourrons les détourner à notre avantage et réussir à développer des traitements basés sur la translecture. Et les résultats ne serviront pas que dans le domaine de la mucoviscidose,



40

mutations non-sens les plus fréquentes sont regroupées dans un atlas



10%

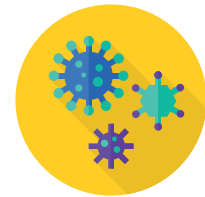
des mutations sont de type non-sens dans les maladies génétiques dont la mucoviscidose

mais seront transférables à d'autres pathologies». Pour étudier ces mécanismes, les chercheurs cultivent des cellules de patients présentant différentes mutations codon-stop et testent l'effet de la gentamicine. Ils ont déjà un atlas des 40 mutations non-sens les plus fréquentes. « Environ un tiers de ces mutations sont résistantes à la translecture. Grâce à ces différences de sensibilité, nous allons comprendre comment cela fonctionne ». Dans un second temps, les chercheurs espèrent découvrir de nouvelles molécules pouvant assurer cette translecture sur un maximum de codons stop et utilisables chez l'homme. «La gentamicine présente une toxicité à long terme et une efficacité limitée donc il faudra découvrir des molécules à spectre d'action plus large et mieux tolérées pour obtenir des candidats médicaments. Pour cela, l'aide financière de Vaincre la Mucoviscidose est précieuse».

DES VECTEURS ARTIFICIELS POUR THÉRAPIE GÉNÉRIQUE

L'association soutient également un projet, avec l'AFM-téléthon, en lien avec la thérapie génique qui reste un espoir de guérison. De grands progrès ont été accomplis et un essai clinique a confirmé le potentiel de cette approche mais les résultats sont encore très insatisfaisants et la recherche fondamentale s'avère indispensable pour apprendre à maîtriser chacune des étapes du processus. On sait par exemple que les vecteurs viraux, dérivés de virus, utilisés pour acheminer le gène sain jusqu'aux cellules pulmonaires sont en théorie très efficaces mais déclenchent une réaction immunitaire dès la seconde administration. Cela inhibe l'expression du gène thérapeutique. Or, les cellules de l'épithélium respiratoire, cibles à atteindre dans les poumons, se renouvellent en 40 à 50 jours. Autrement dit, toutes les cellules différenciées ayant reçu un gène CFTR sain sont remplacées régulièrement en emportant avec elles ce transgène. Il est donc nécessaire de pouvoir pratiquer des ré-administrations qui soient à la fois sûres et efficaces et des chercheurs estiment que des vecteurs synthétiques pourraient être la solution.

Pour tester cette hypothèse, Tristan Montier et son équipe au sein de la Faculté de médecine - Université de Brest (Unité Inserm 1078), en collaboration avec des chimistes, tentent de construire un vecteur synthétique qui ne déclencherait aucune réaction immunitaire et pourrait être administré à volonté par les voies respiratoires.



40%

des patients
sont concernés
par la co-infection
de ces deux
bactéries

© SDI Productions, iStock

Il s'agit d'un développement très complexe pour répondre à de nombreuses contraintes. Ce vecteur doit en effet pouvoir protéger l'ADN pour le transporter, résister aux contraintes physiques exercées lors de l'aérosolisation, être nanoscopique pour accéder aux toutes petites alvéoles pulmonaires que nous ciblons, rentrer dans les cellules en fusionnant avec leur membrane pour gagner le noyau et là, permettre l'expression du CFTR sain.



Nous essayons d'octroyer à nos formulations de nouvelles capacités comme celle de déstabiliser localement le mucus ou bien d'être antibactériennes.

Tristan Montier

Chercheur au sein de la Faculté de médecine - Université de Brest.

En outre, dans le contexte de la mucoviscidose, les cellules sont recouvertes d'un mucus épais dans lequel prolifèrent des bactéries. Cela forme une barrière supplémentaire s'opposant au passage des vecteurs, qu'ils s'agissent de vecteurs viraux ou synthétiques. «Nous essayons d'octroyer à nos formulations de nouvelles capacités comme celle de déstabiliser localement le mucus ou bien d'être antibactériennes,» explique Tristan Montier. «Appréhender tous ces obstacles demande un travail fondamental très important pour optimiser chaque étape et assembler pas à pas plusieurs composés ayant des propriétés différentes dans un nanocomplexe unique».

ET TANT D'AUTRES DOMAINES

Les autres projets soutenus par l'association balayent un vaste éventail de spécialités. Grâce à la contribution de l'Association Grégory Lemarchal, de nombreux travaux financés portent sur les infections, notamment sur

Pseudomonas aeruginosa et *Staphylococcus aureus*. Les poumons des patients atteints de mucoviscidose sont colonisés par de nombreux micro-organismes. Le moment de la première infection à *Pseudomonas aeruginosa* varie beaucoup selon les individus. Des chercheurs étudient cette variabilité selon des facteurs démographiques, cliniques et génétiques ou encore selon l'exposition hospitalière. Ils étudient aussi l'impact de cette variabilité sur la fonction respiratoire. Autre sujet, la co-infection par ces deux bactéries qui concerne jusqu'à 40% des patients. Les chercheurs étudient leurs modes d'interactions au cours de l'infection, qui leur permettent dans certains cas de coexister durablement. Ils travaillent aussi sur la persistance des agents infectieux dans les voies respiratoires dont le staphylocoque doré qui infecte plus de la moitié des patients. Ils explorent notamment les modifications génomiques bactériennes responsables d'adaptations qui expliquent sa persistance dans les bronches.

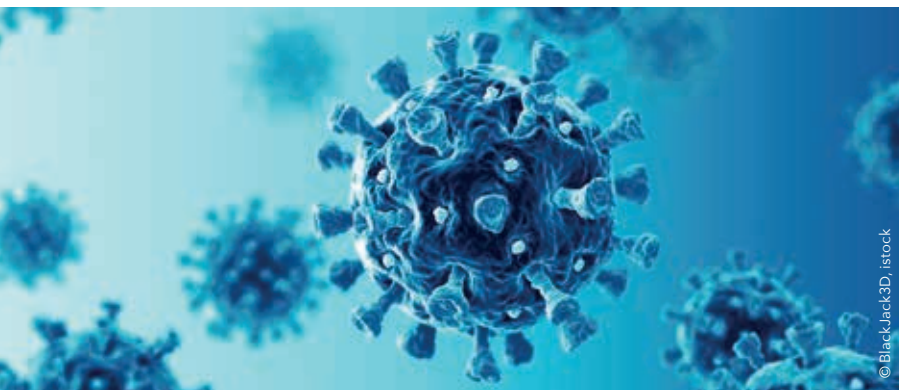
D'autres équipes étudient l'impact de la maladie sur l'immunité innée, le microbiote pulmonaire, le lien entre viscoélasticité des sécrétions bronchiques et inflammation, les molécules impliquées dans cette inflammation et la façon de la moduler, le rôle de l'environnement et notamment de la pollution atmosphérique sur le cours de la maladie, ou encore des dimensions plus sociales ou psychologiques. Des travaux portent par exemple sur le vécu des jeunes atteints de mucoviscidose ; comment ils perçoivent, bénéficient ou souffrent des relations qu'ils ont avec leurs pairs et les membres de leur famille. L'objectif est notamment de comprendre quelles ressources les adolescents et jeunes adultes peuvent mettre en place face à la maladie et la transplantation. En outre, il y a toujours des problèmes non résolus et des questions émergentes dans la maladie au fur et à mesure de la progression des connaissances et de la prise en charge. Des thématiques nouvelles apparaîtront encore avec le vieillissement de la population des personnes atteintes de mucoviscidose, pour comprendre, par exemple, les conséquences de la maladie sur la santé osseuse. La recherche n'en aura jamais terminé ! •

La Covid-19 mobilise

LA RECHERCHE INTERNATIONALE

La vitesse d'adaptation des équipes de recherche face à cette nouvelle maladie est tout simplement remarquable. Quelques mois seulement après l'apparition des premiers cas en Chine, les connaissances sur le virus ont progressé à pas de géant et des traitements et des vaccins sont déjà en cours de développement.

La recherche scientifique est comme suspendue à la Covid-19. Au fur et à mesure que l'épidémie gagne du terrain, de plus en plus d'équipes modifient le cours de leurs travaux pour étudier ce nouveau virus Sras-Cov-2 et clarifier la menace qu'il fait peser sur les populations. D'innombrables projets sont déjà en cours et les publications des résultats pleuvent dans les revues scientifiques. En France, un consortium REACTing créé en 2014 et dirigé par l'INSERM regroupe plusieurs équipes dédiées à l'étude des maladies infectieuses émergentes, le chikungunya, le zika, ebola, etc., et maintenant la Covid-19. Elles disposent des ressources nécessaires pour monter rapidement des projets de recherche. Leur capacité de réaction est impressionnante puisqu'à peine deux mois après les premiers cas de Covid en France, vingt projets avaient déjà démarré dans différents domaines.



TOUS LES DOMAINES DE RECHERCHE CONCERNÉS

Des chercheurs fondamentaux apprennent à connaître ce virus qui fait à peu près trois fois la taille d'un virus comme celui de l'hépatite : ses moyens de transmission, ses cibles dans l'organisme, la façon dont il se réplique chez les individus, dans quelles conditions, par quels mécanismes.

Des cliniciens constituent des cohortes de patients pour mieux caractériser la maladie, décrire les sujets à risque, évaluer l'impact de l'infection en cours de grossesse. Il faut, par exemple, comprendre pourquoi les personnes atteintes de maladies cardiovasculaires sont davantage touchées par les formes sévères et pourquoi de nombreuses personnes, au contraire, ne développent pas de symptômes.

Des laboratoires travaillent au développement de tests de dépistage rapide pour aider les soignants et les individus à connaître rapidement leur statut sérologique et adapter les mesures de prévention et l'organisation des soins. Ces travaux nécessitent une collaboration étroite entre équipes académiques et sociétés privées.

Des projets d'épidémiologie consistent à prédire l'évolution de la maladie. Des modélisations ont permis d'évaluer le risque de diffusion

dans différents pays et maintenant de prévoir la progression à l'intérieur de ces pays, selon les mesures prises par les gouvernements ou encore le respect de ces mesures par les populations. Ces travaux sont fondamentaux pour orienter les politiques publiques.

Des projets en sciences humaines et sociales permettent d'évaluer la connaissance que les populations ont du virus, l'adhésion aux mesures publiques ou encore de mesurer les effets psychologiques du confinement.

DES TRAITEMENTS À L'ESSAI

Enfin, la question des traitements est une urgence en raison de l'absence de médicament spécifique contre ce virus. Plusieurs stratégies thérapeutiques sont déjà à l'étude et testées dans le cadre de protocoles cliniques déployés en un temps record.



D'innombrables projets sont déjà en cours et les publications des résultats pleuvent déjà dans les revues scientifiques.

L'évaluation d'un médicament doit suivre un cadre rigoureux pour vérifier sa sécurité d'emploi et son efficacité dans des cohortes homogènes de patients. Ces essais dureront de quelques semaines à quelques mois et ne peuvent donc pas apporter de réponses immédiates mais permettront de proposer des traitements fiables par la suite. En parallèle, la découverte d'un vaccin s'accélère. Ce serait la seule façon de mettre un terme à cette situation inédite. Plusieurs équipes internationales travaillent simultanément à la mise au point d'un vaccin spécifique et un essai clinique a déjà démarré. Un essai démarre également avec le BCG, vaccin contre la tuberculose, suspecté de protéger de l'infection. Les plus optimistes tablent sur un vaccin efficace en 2021.

- **Muconfin** : une enquête sur l'impact du confinement sur les patients atteints de mucoviscidose, porté par le Dr Ralph Epaud (CRCM, Créteil).
- **Mucovid** : une étude de cohorte évaluant l'expression clinique de l'infection à coronavirus (Covid-19) et des facteurs favorisant la survenue de formes sévères chez les patients français atteints de mucoviscidose au cours de l'épidémie de 2019-2020, porté par le Pr Harriet Corvol (CRCM de Trousseau).



Le dispositif d'ATU nominative

ET SA MISE EN ŒUVRE POUR LA TRITHÉRAPIE DE VERTEX

En France, il existe un dispositif qui permet l'accès précoce aux médicaments en attendant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), il s'agit de l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

Il existe deux types d'ATU :

- **de cohorte (ATUc)** : elle s'adresse à un groupe de patients définis et est délivrée à la demande du laboratoire pharmaceutique ;
- **nominative (ATUn)** : elle s'adresse à un patient nommé désigné et est délivrée à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur. En général l'ATUn concerne des patients dont l'état de santé ne peut attendre l'AMM du traitement.



Au premier semestre 2020, le nombre de patients qui en bénéficient a continué d'augmenter.

Dans les deux cas, le laboratoire pharmaceutique concerné doit s'engager à déposer une demande d'AMM dans un délai fixé. Les dispositifs d'ATU n'existent qu'en France. Dans les autres pays, l'accès à un traitement avant sa commercialisation peut se faire de façon exceptionnelle et pour un nombre restreint de patients. On parle alors d'accès compassionnel.

Dans le cas de Trikafta®¹, la trithérapie développée par le laboratoire Vertex pharmaceuticals, la mise en place d'un accès précoce sous certaines conditions a été acceptée par ce dernier, en l'attente de l'AMM européenne. Le traitement est fourni à titre gracieux par le laboratoire dans le cadre d'un programme international. Ainsi, en France, une ATUn a été ouverte fin octobre 2019 ².

Au premier semestre 2020, le nombre de patients qui en bénéficient a continué d'augmenter, le laboratoire Vertex n'ayant pas fixé de nombre limite, sous réserve d'éligibilité selon l'état de santé et le profil génétique.

Il est prévu que les données cliniques des patients français bénéficiant de l'ATU soient collectées et analysées dans le cadre d'une étude portée par un laboratoire public. Ces données permettront de mieux connaître les effets dans la « vraie vie » du médicament, au-delà des essais cliniques et, on l'espère, d'accélérer le processus d'accès à un plus grand nombre de patients.

¹ Médicament qui correspond à la trithérapie du laboratoire Vertex pharmaceuticals, qui a obtenu en octobre 2019 une AMM aux États-Unis pour les patients de 12 ans et plus ayant au moins une mutation F508del. En Europe, la demande d'AMM a été déposée fin 2019 à l'Agence Européenne (EMA). Pour des raisons de packaging, la trithérapie sera commercialisée sous un autre nom en Europe, Kaftrio.

² <https://www.vaincrelamuco.org/2019/10/24/trithérapie-un-acces-precoce-possible-pour-quelques-patients-en-france-2877>.



2

types
d'ATU existent :
de cohorte
et nominative

Alléger les traitements au long cours

À L'ÈRE DES THÉRAPIES PAR MODULATEUR DE CFTR :
INTÉRÊT D'UN ESSAI CLINIQUE

Une équipe de chercheurs américains a lancé une enquête afin d'évaluer l'intérêt auprès de la communauté de patients, de proches et de soignants, d'étudier les effets de l'arrêt de traitements spécifiques à la mucoviscidose lorsque les patients prennent un traitement modulateur de la protéine CFTR efficace (Kalydeco®, Symkevi®, Orkambi®¹).

Bien que des essais cliniques menés sur des modulateurs de CFTR aient montré des améliorations significatives de la fonction pulmonaire et une réduction du risque d'exacerbation pulmonaire (une poussée aigüe d'atteinte pulmonaire), les patients qui ont participé à ces études poursuivaient en parallèle leurs soins au long cours, comme les antibiotiques et les techniques de dégagement des voies respiratoires (telle que la kinésithérapie). En effet, ces essais cliniques ne cherchaient pas à répondre à la question de savoir si on pouvait arrêter un traitement au long cours, autre que les modulateurs, en toute sécurité.

Pour avancer sur cette question de l'allègement des traitements, une équipe américaine a conçu une enquête où il était demandé aux patients :

- s'ils avaient déjà arrêté un traitement (non modulateur),
- dans quelle mesure ils souhaiteraient participer à un essai d'arrêt de traitement,
- quels traitements devraient être considérés en priorité pour ce type d'essai.

Les questions destinées aux soignants étaient similaires.

Les résultats de l'enquête, diffusée par voie électronique auprès de la communauté muco-américaine, sont les suivants :



80%
(541/675)

des patients/proches et 94 % des soignants pensent qu'une étude sur l'arrêt de traitements devrait être effectuée.



83%

des patients ou des proches parlant au nom d'un patient n'avaient pas arrêté de traitement au long cours.



Les techniques de dégagement des voies aériennes et les antibiotiques inhalés sont considérés comme les traitements au long cours les plus lourds.

Les soignants étaient davantage intéressés par l'étude de l'arrêt du sérum physiologique hypertonique et de la dornase alfa (Pulmozyme®).

L'enquête ayant démontré un large intérêt pour l'étude de l'arrêt de traitements dans le contexte actuel et aussi identifié les traitements au long cours qui méritent le plus d'être étudiés, l'étape suivante consiste à la réalisation d'un essai clinique. Les patients (sous traitement modulateur de CFTR) seront alors choisis au hasard pour arrêter ou poursuivre un traitement (non modulateur), pendant une durée précise. Les résultats devraient pouvoir orienter les choix d'allègement thérapeutique à venir².



¹ Trikafta® pas encore disponible au moment de l'enquête.

² Cet article est issu de la traduction d'un article scientifique vulgarisé de la revue « Journal of Cystic Fibrosis » : « Answering the call to address cystic fibrosis treatment burden in the era of highly effective CFTR modulator therapy ». Traduction française assurée par un membre du Groupe Ressource Patients et Proches pour la Recherche.

Covid-19 et mucoviscidose :

LE POINT SUR LES DONNÉES ACTUELLES

Dans la population générale, la majorité des sujets touchés développent peu ou pas de symptômes, en particulier les enfants et les jeunes adultes, de sorte que beaucoup d'individus ignorent qu'ils sont porteurs du virus alors qu'ils sont contagieux.



Très peu de patient·e·s ont été admis·e·s dans une unité de soins intensifs.

Les symptômes sont en effet d'intensité très variable, pouvant aller de simples maux de tête à de la fièvre, de la toux, des courbatures, une fatigue inhabituelle, une perte brutale de l'odorat sans obstruction nasale, une disparition totale du goût ou une diarrhée. Dans les formes plus graves, des difficultés respiratoires peuvent conduire à une hospitalisation en réanimation, voire entraîner un décès par insuffisance respiratoire aiguë (pneumonie sévère). Le risque de sévérité augmente avec l'âge et en présence de différentes comorbidités dont les pathologies cardiovasculaires, le diabète ou encore les maladies pulmonaires.

Ainsi, de nombreux pays ont considéré les personnes atteintes de mucoviscidose et en particulier les greffé·e·s comme des personnes susceptibles de contracter une forme sévère de la maladie.

Grâce à une étude internationale et des données disponibles sur le site du Registre européen, nous en savons plus sur l'impact de cette maladie et sur l'état de santé des patients.

L'étude internationale présente les données des registres de 8 pays dont la France. Cette étude a montré que 70% des patients étaient revenus à leur état clinique précédent l'infection. Aucun décès n'a été déploré. 40 patient·e·s dont 11 greffé·e·s ont eu un test positif entre février et mi-avril 2020. 11 personnes avaient un VEMS supérieur à 70%, 5 un VEMS inférieur à 40%.

La moitié des patients avait plus de 33 ans avec un seul cas de moins de 16 ans. 43% de cette cohorte était des hommes, une patiente était enceinte et a accouché d'un bébé en bonne santé. 14 étaient sous modulateurs.

Un tiers était diabétique et les trois quarts avaient une infection bactérienne pulmonaire chronique. 78% présentaient des symptômes liés à la COVID, majoritairement de la fièvre et une augmentation de la toux. Le principal traitement débuté était une antibiothérapie (par voie orale ou IV), souvent en lien avec une exacerbation respiratoire sous-jacente.



© YakobchukOlena, istock

Un tiers des patient-e-s ont eu besoin d'oxygène et très peu de patient-e-s ont été admis-e-s dans une unité de soins intensifs.

Une nouvelle collecte de données est en cours avec la participation d'autres pays. Sur le site du Registre européen de la mucoviscidose, en date du 30 juin 2020, sur les 37 pays sollicités, 16 ont rapporté 126 cas confirmés. Les autres pays n'ont pas signalé de cas. Des informations sont partiellement disponibles pour 121 patient-e-s. La plupart ont eu une forme bénigne et 3 décès ont été signalés, mais rien n'indique qu'il y ait un lien direct avec la COVID-19.

Dans cette étude, les hommes sont légèrement plus nombreux que les femmes, avec une majorité d'adultes et environ 20% de greffé-e-s. Au niveau de la fonction pulmonaire, près de la moitié avait un VEMS supérieur à 70% et environ 20% un VEMS inférieur à 40%. Peu de patient-e-s avaient une infection au *Pseudomonas Aeruginosa*. Environ la moitié avait un diabète.

Les symptômes spécifiques de l'infection étaient majoritairement les suivants : fièvre, fatigue, maux de tête, douleurs musculaires, augmentation de la toux et/ou des crachats, de la dyspnée, des hémoptysies... Peu de patients ont présenté des symptômes digestifs.

La moitié des personnes ont été hospitalisées, dont 9 en unité de soins intensifs. Un quart des patient-e-s ont eu besoin d'oxygène et quelques patients d'une assistance ventilatoire invasive. Pendant l'infection, les traitements mis en route le plus souvent ont été l'azithromycine, une antibiothérapie orale et/ou par voie intraveineuse. Un petit nombre de patients ont reçu de l'hydroxychloroquine. Les données seront régulièrement mises à jour sur le site et une analyse plus complète sera publiée dans les mois à venir. En France, un observatoire MUCovid a été mis en place au sein du Registre français de la mucoviscidose sous la responsabilité du Pr Harriet Corvol, avec la collaboration de l'ensemble des CRCM et le soutien financier de l'association. L'objectif est de décrire les manifestations cliniques chez ces personnes, d'identifier les facteurs favorisant la survenue de formes sévères, et de comparer l'évolution de leur santé par rapport à des patient-e-s n'ayant pas rapporté de signes d'infection. La collecte des données est en cours et les résultats seront disponibles dans les prochains mois. Même s'il faut rester prudent, les données sont plutôt rassurantes, une quarantaine de personnes atteintes de mucoviscidose ont été positives et aucun décès n'a été déploré en France.



Même s'il faut rester prudent, les données sont plutôt rassurantes,



PSY-MUCOVID ÉCOUTE, BILAN DE L'EXPÉRIENCE

L'association a mis à disposition des patient-e-s et de leurs proches, une plateforme téléphonique de soutien psychologique face à la menace de la Covid-19 grâce à la collaboration d'une quinzaine de psychologues de CRCM volontaires et d'un psychiatre. Mise en place en avril dernier, elle est fermée depuis la fin de l'état d'urgence sanitaire. Cette plateforme venait en relais de l'écoute déjà proposée au sein des CRCM. Les 16 personnes qui ont appelé Psy-MuCovid écoute étaient majoritairement des femmes. Les parents représentaient la plus grande proportion (9) contre 7 patient-es et une grand-mère. Les appels ont été motivés majoritairement par l'angoisse (15), la peur (9) voire la panique (9). Sur les 16 appels, 3 patientes et une maman ont bénéficié de plusieurs échanges téléphoniques, voire d'un suivi régulier le temps du déconfinement et de la reprise du travail. 5 personnes ont été orientées vers le ou la psychologue de leurs CRCM et 2 vers un-e psychologue de ville. Un patient suivi en ville a été orienté vers le psychiatre référent. L'association tient à exprimer toute sa gratitude et ses plus sincères remerciements aux professionnels qui ont participé à l'animation de cette plateforme.



La rentrée scolaire : UN NOUVEAU DÉFI

Nous ignorons au moment où cet article est publié, quelle sera la situation sanitaire en septembre prochain.

PRÉPARER UNE RENTRÉE INÉDITE DES ÉLÈVES ET ÉTUDIANTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE

Le Président de la République a annoncé la réouverture des crèches, écoles et collèges « de manière obligatoire » fin juin. À l'heure qu'il est, le ministère travaille à différents scénarios en fonction de la situation sanitaire. Pour l'instant, il est privilégié le scénario d'un « retour à la normale ».

Après la fermeture de tous les établissements d'enseignement scolaire et supérieur avec le confinement général le 16 mars, puis le déconfinement progressif pour éviter l'effondrement de l'économie et permettre le retour des parents au travail en mai, nous devons envisager la reprise de l'activité scolaire et étudiante en septembre autrement.



Pour l'instant, il est privilégié le scénario d'un « retour à la normale ».

ENVISAGER UNE REPRISSE DE LA VIE SCOLAIRE ET ÉTUDIANTE ET DE NOUVELLES RELATIONS DE PROXIMITÉ

Sous réserve de l'évolution de la situation sanitaire, il semblerait que nous allons assister à une alternance entre les « cours à l'école » et les « cours à la maison » pour permettre la continuité pédagogique. Des solutions alternatives devront être trouvées.

Comme lors de chaque rentrée, les parents, les élèves et les étudiants devront préparer cette rentrée hors norme. Tout d'abord, chacun devra se préparer à retrouver le chemin de leur établissement scolaire ou d'enseignement dans le respect des gestes barrières ; à rencontrer de nouveaux enseignants ; à raconter leur expérience du confinement, leur vécu de l'école et des études à la maison.

À l'école, au collège, au lycée, à la fac, le défi sera de recréer du lien tout en respectant les gestes barrières pour reprendre des enseignements en présentiel, si nécessaires. La proximité physique habituelle ne sera pas possible pour l'instant. Les enseignants devront, quant à eux, apprendre une nouvelle manière de vivre ensemble, de coopérer sans contact.

La communauté éducative s'est pleinement mobilisée dans un temps record pour assurer la continuité pédagogique et relever le défi de l'enseignement à distance dans un contexte totalement inédit. Le ministre de l'Éducation nationale l'a dit « l'école de demain sera à distance ».

Le confinement a obligé les élèves, les parents et les enseignants à se réinventer pour ne pas rompre le lien et continuer les apprentissages. S'il est encore tôt pour dresser un bilan, une attention toute particulière devra néanmoins être portée aux élèves les plus fragiles scolairement et ceux qui risquent de perdre le contact avec les enseignements.



LE PAI, LE PAEH

Sans oublier que pour que la scolarité et les études soient réussies, les élèves et étudiants atteints de mucoviscidose auront besoin de certains aménagements qu'il faudra anticiper en lien avec leur équipe du CRCM. Il est donc important de prévoir la mise en place d'un projet d'accueil individualisé (PAI) ou d'un projet de l'étudiant handicapé (PAEH).

POUR PLUS D'INFORMATIONS :

ELIZABETH GARAYCOCHEA,
Tél. : 01 40 78 91 81
Mail : scol@vaincrelamuco.org

Accès à l'emprunt

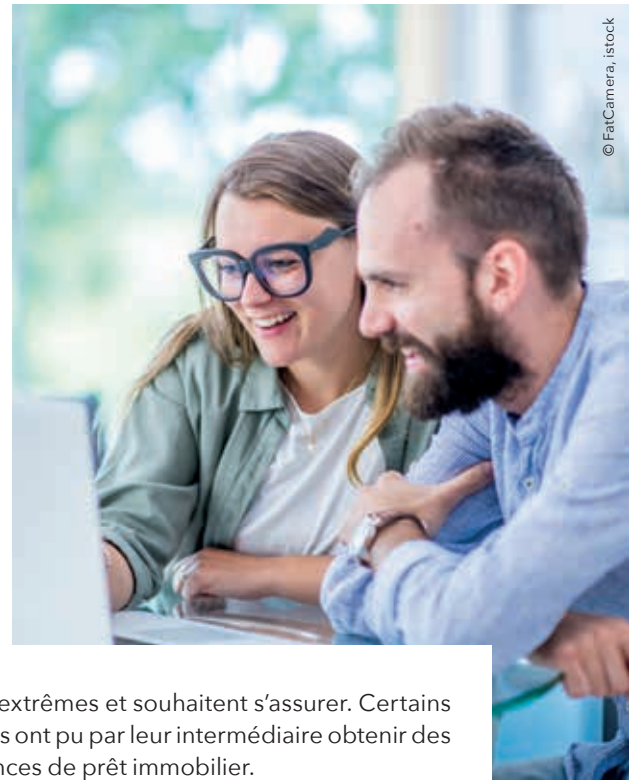
QUELQUES SOLUTIONS

Avec l'augmentation de l'espérance de vie, l'accès à l'emprunt immobilier est une préoccupation croissante pour les patient-e-s. Si les conditions d'accès ont été assouplies dans le cadre des négociations avec le dispositif Aeras (s'Assurer et Emprunter avec un Risque Aggravé de Santé), emprunter pour devenir propriétaire reste une véritable difficulté, mais des solutions existent.

Depuis 2018, après plusieurs années de négociation, Vaincre la Mucoviscidose avec d'autres acteurs, ont réussi à ouvrir la grille de référence de la convention Aeras (s'Assurer et Emprunter avec un Risque Aggravé de Santé). Ce dispositif, né en 2007 pour permettre aux personnes souffrant ou ayant souffert d'une maladie grave d'accéder à l'assurance emprunteur, permet pour certains patients d'accéder à des assurances de crédits immobiliers avec des surprimes plafonnées. L'analyse du risque par l'assureur prend en compte plusieurs facteurs : la solvabilité de l'emprunteur, sa situation de santé, son âge, le montant du prêt et la durée du prêt. À ce jour, ce dispositif ne permet pas au plus grand nombre de contracter une assurance pour un emprunt immobilier mais des solutions alternatives existent :

- la caution d'une ou plusieurs personne(s) physique(s). Le prêteur vérifiera attentivement que la situation financière de la caution lui permette de faire face aux engagements pour lesquels elle se porte caution ainsi qu'à ses propres engagements.
- l'hypothèque sur un autre bien immobilier appartenant à l'emprunteur (résidence secondaire, logement locatif...) ou à un tiers.
- le nantissement de portefeuille de valeurs mobilières (actions, obligations, OPCVM, PEA...) ou de contrat(s) d'assurance-vie appartenant à l'emprunteur ou à un tiers.
- la délégation de contrat(s) de prévoyance individuelle. La nature de ces contrats étant très variable, leur acceptation doit être soumise à une analyse approfondie au cas par cas. Les contrats libres à adhésion facultative doivent être maintenus pendant toute la durée du prêt.
- Il en est de même pour les contrats de prévoyance employeur soumis aux aléas du contrat de travail.

Il existe également l'association ACARAT (Association du Cercle des Assureurs des Risques Aggravés et Techniques) dont l'ambition est de lutter contre l'exclusion systématique. L'association propose des programmes de garanties aux particuliers qui ont un risque aggravé de santé ou qui pratiquent des



© FatCamera, istock

sports extrêmes et souhaitent s'assurer. Certains patients ont pu par leur intermédiaire obtenir des assurances de prêt immobilier.

Enfin pour les habitants d'Île-de-France, la région a lancé un dispositif expérimental de garantie qui permettra d'effacer les surprimes pour les candidats à l'emprunt qui présentent un risque aggravé de santé, comme c'est le cas avec la mucoviscidose. La garantie immobilière solidaire concernera les demandes de prêts pour un montant maximum de 320 000 euros, dont le contrat d'assurance arrive à échéance du 71^{ème} anniversaire de l'emprunteur, permettant à un primo accédant à la propriété, vivant en Île-de-France, d'acheter dans la région, un bien immobilier, à destination de logement, de placement immobilier ou de bail commercial.



ACARAT : www.acarat.org/FR



AERAS : <http://www.aeras-infos.fr/cms/sites/aeras/accueil.html>

Vaincre la Mucoviscidose

AU SEIN DES COLLECTIFS INTERASSOCIATIFS

L'association a renforcé son action de plaidoyer en participant à des collectifs ou instances de représentation des personnes en situation de handicap.

Vaincre la Mucoviscidose a intégré le nouveau bureau du **Conseil national consultatif des personnes handicapées (CNCPH)** en janvier 2020. Ce Conseil est la principale instance de concertation au sein de laquelle sont élaborées et discutées les orientations de la politique en matière de handicap. De nombreux patients atteints de mucoviscidose sont reconnus comme étant handicapés, il était important qu'ils y soient représentés. Thierry Nouvel, directeur général et Séverine Dusserre, directrice du département qualité de vie, y siègent une fois par mois pour voter les positions du conseil qui seront destinées au gouvernement.



Vaincre la Mucoviscidose a également renforcé sa participation au sein de deux collectifs inter-associatifs.

D'autres membres de l'équipe participent à des commissions spécialisées sur des sujets qui sont des préoccupations fortes des personnes atteintes de mucoviscidose :

- **la commission compensation du handicap et ressources** où se discutent entre autres les questions en lien avec l'Allocation Adultes Handicapés (AAH) ou les Indemnités Journalières pour arrêt maladie (IJALD) ;
- **la commission formation et emploi** pour la lutte contre la désinsertion professionnelle et le maintien dans l'emploi ;
- **la commission éducation, scolarité, enseignement supérieur** où sont évalués et pensés les aménagements nécessaires.



© Sushiman, istock

Parallèlement à cette représentation institutionnelle, Vaincre la Mucoviscidose a également renforcé sa participation au sein de deux collectifs inter-associatifs qui militent pour les droits des personnes handicapées : collectif Handicaps et France Assos-santé.

Collectif Handicaps est une association de loi 1901, qui a pris la suite du comité d'entente. Ce dernier, depuis 1982 regroupait informellement les associations œuvrant pour la défense des droits des personnes en situation de handicap. En se structurant, le Collectif Handicaps entend renforcer la portée des actions de défense et de promotion des droits des personnes handicapées notamment auprès des pouvoirs publics. Au sein de ce collectif, l'association souhaite faire connaître les besoins sociaux spécifiques des personnes atteintes d'un handicap invisible tant en termes de reconnaissance que de compensation. Une des premières revendications a été l'opposition à la fusion de l'AAH au sein du Revenu Universel d'activité¹.

France Assos Santé est le nom choisi par l'Union nationale des associations agréées d'usagers du système de santé afin de faire connaître son action comme organisation de référence pour représenter les patients et les usagers du système de santé et défendre leurs intérêts. Au sein de ce collectif Vaincre la Mucoviscidose apporte son expertise du handicap rare, dont le handicap respiratoire, sur les questions en lien avec la santé. Pendant le confinement, trois réunions hebdomadaires ont permis de recenser les problématiques que rencontraient les patients pour alerter le gouvernement. Ces remontées ont notamment permis que le dispositif d'arrêt maladie pour les proches de patients à personnes à risques voie le jour.

¹ Site Vaincre la Mucoviscidose : <https://www.vaincrelamuco.org/2020/02/06/vaincre-la-mucoviscidose-membre-du-collectif-handicaps-3044>

La commission des aides financières : ENTRE CONTINUITÉ ET RENOUVELLEMENT

La commission aides financières (CAF) est mandatée par le Conseil d'administration pour attribuer les aides financières suivant la typologie et les critères décidés par le conseil d'administration de l'association.

Ses membres décisionnaires sont quatre bénévoles qualifiés, et un suppléant, élus après appel à candidature. La commission se réunit chaque semaine par vidéo conférence pour statuer sur les demandes d'aides que les assistantes sociales ou chargé-e-s de mission présentent. En 2019, ce sont ainsi 1 042 demandes qui ont été attribuées pour un montant d'aide de 655 000 euros. Pour assurer l'accompagnement des patients malgré le confinement, la commission des aides financières a été complètement réorganisée afin de garantir la continuité du service. Ainsi, le chantier de dématérialisation qui était prévu pour le premier semestre 2020 a été mis en place en 24 heures afin de pouvoir fonctionner entièrement à distance. Début 2020 s'est inaugurée avec une nouvelle mandature placée sous le signe de la diversité. En effet, aux côtés de bénévoles aguerris, dont l'engagement au sein de l'association se compte en décennies, siègeront trois nouveaux membres dont les expériences personnelles et associatives viendront enrichir les évaluations collégiales de la commission. Cette présence permettra de bien prendre en compte les problématiques particulières des patients devenus adultes dans le contexte de l'allongement de l'espérance de vie.

TÉMOIGNAGES



CATHERINE GRANCHER,
membre de la CAF depuis 6 ans

“ Ma grande expérience de pratique du terrain m'a rendue très sensible à tout ce qui se rattache au social. Notre commission CAF est prenante, mais j'ai le sentiment d'être utile et je crois que les bénévoles qui siègent avec moi partagent ce sentiment d'être une valeur importante au service de tous.



BAPTISTE,
nouveau membre

“ Quand j'ai vu l'annonce de recherche sur le site internet de Vaincre la Mucoviscidose, j'ai eu envie de m'impliquer pour aider nos patients et nos familles de manière concrète. Avec mon regard et mon vécu de patient, je compte faire entendre notre voix et les mettre à votre service.





Le Conseil qualité de vie A ÉLU SA NOUVELLE PRÉSIDENTE

Le 13 juin 2020 le Conseil qualité de vie a élu Caroline Parral à sa présidence.

QUI JE SUIS ?

Je suis la maman de Thifaine, 28 ans et de Jean-Baptiste, 23 ans, atteint de mucoviscidose, aujourd'hui autonome. Il travaille et vit en couple. Professionnellement, après avoir exercé en tant qu'éducatrice spécialisée, je me suis formée à la thérapie familiale et à l'approche systémique et je suis installée à mon compte depuis 2015. Mon adhésion à l'association a été motivée par le diagnostic de mon fils, et je suis investi au Conseil qualité de vie depuis 2015, c'est donc mon deuxième mandat. Je participe à l'atelier de travail « soignant/soigné » depuis son origine, soit 2015. Par ailleurs, j'ai animé deux journées famille. La première sur le thème de « La dynamique familiale à l'épreuve de la mucoviscidose » en 2015 et la deuxième sur le thème « Relations affectives et quotidien de la mucoviscidose, comment s'y retrouver, quelle place pour chacun ? » en 2017. J'ai également co-animé avec un pneumo-pédiatre la table ronde sur le thème « la famille, des aidants naturels » en 2016, lors des Journées francophones à Lille. Vous l'aurez compris, tout ce qui concerne les liens, les relations, les interrelations est à la croisée de mes expériences personnelles et professionnelles et au cœur de ma pratique.



Tout ce qui concerne les liens, les relations, les interrelations est à la croisée de mes expériences personnelles et professionnelles.

PARCOURS

- ÉDUCATRICE SPÉCIALISÉE
- FORMATION À LA THÉRAPIE FAMILIALE ET À L'APPROCHE SYSTÉMIQUE
- PARTICIPATION À L'ATELIER DE TRAVAIL « SOIGNANT/SOIGNÉ »
- CO-ANIMATION D'UN ATELIER LORS DES JOURNÉES FRANCOPHONES DE 2016 À LILLE

VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE

Rendez-vous sur notre site internet

VAINCRELAMUCO.ORG

et suivez-nous sur les réseaux sociaux !

Facebook, Twitter, YouTube, Instagram icons.

**VAINCRE LA
MUCOVISCIDOSE**

**Ensemble, contre
la mucoviscidose**

ÉDITION 2020

DIMANCHE

27

SEPTEMBRE

**AUX
PARTICIPEZ
VIRADES DE
L'ESPOIR**

#gardonslesouffle

POUR FAIRE UN DON OU VOUS INFORMER : RENDEZ-VOUS SUR VIRADES.ORG

AVEM
MONÉTIQUE & SERVICES

**l'Assurance
Maladie**

**SOCIÉTÉ
GÉNÉRALE**

**Les
Fadas!**

france.tv

LEBHAR
L'AMBASSADE À VOTRE IMAGE

Hasbro

VERTEX

HARIBO

AXA

**AXA
atout cœur**

sacem
Ensemble faisons vivre la musique

Mylan
Better Health
for a Better World

NOSTALGIE

**DON
en
CONFIANCE**
comitecharite.org

Realisation : h&h par h&h © Soiback - istockphoto.com / mai 2020 / RCS B 349 011921

Ne pas jeter sur la voie publique