





PAGE COUVERTURE

Ann-Julie Desmeules, Fk, greffée bi-pulmonaire depuis 2003, sa conjointe et leurs quatre filles.

Bonjour Ann-Julie, peux-tu te présenter en quelques mots ?

Fk de 43 ans, photographe-infographiste, maman de 2 belles cocottes de 8 et 12 ans et belle-mère de deux puces de 2 et 4 ans. Si je me fie aux dires, je vis dans une région éloignée, au Saguenay. J'ai une belle petite vie «mouvementée» avec ma conjointe. Nous avons aussi 2 Sphinx, Simone et Everest, notre ambition est de compléter la famille avec un Cavalier King-Charles, nous aimerions l'appeler «Adobe» en référence à mon travail.

Quel a été ton parcours de vie ?

Sans écouter personne, j'ai décidé de déménager à Montréal alors que je n'avais que 19 ans. Ma mère me répétait : «si tu pars loin, on ne pourra pas t'aider.» Je n'en ai fait qu'à ma tête et j'ai emménagé au 629. À l'époque, Laval louait des chambres aux personnes Fk. De là, j'ai rencontré ma première conjointe, nous sommes restées 15 ans ensemble et avons eu 2 enfants. Peu de temps après mon arrivé à Montréal, mon état s'est rapidement détérioré et j'ai dû subir une greffe bi-pulmonaire le 7 janvier 2003. En 2003, il était très rare que les gens de la région se rendent jusqu'à la greffe. J'étais la deuxième Fk de ma clinique à recevoir cette seconde chance. Aujourd'hui, la greffe est plus accessible pour les gens vivant en région éloignée. Ça demeure compliqué, mais il y a plus de soutiens, d'aides dans les démarches. Je suis devenue un peu la preuve vivante pour les fk du coin que la greffe fonctionne et qu'elle nous offre une toute autre qualité de vie.

Comment te sens-tu aujourd'hui ?

Heureuse et bien, rien n'est parfait côté santé, mais j'apprends à concilier tout ça. Je me suis bâti une belle petite carrière qui me permet de travailler à domicile. Ma conjointe et moi voyons la vie sous le même angle. Le confinement est loin d'être un défi pour nous, nous adorons le cocooning avec nos 4 filles. Nous venons d'acquérir une maison afin d'avoir l'espace nécessaire pour tous. Il faut dire que ce n'est pas toujours évident pour ma pré-ado d'être en contact constant avec les bébés. J'adore ma dynamique de famille. Ma blonde a fait 3 ans en bac infirmiers, elle peut m'aider adéquatement lorsque j'ai plus besoin d'aide. À mes yeux, j'ai une vie de rêve entourée d'amour.

As-tu des conseils ou un message à transmettre à nos lecteurs ?

C'est fou parce que si je n'avais pas suivi mon instinct, je n'aurais probablement jamais eu ma greffe. Il n'y a jamais rien qui n'arrive pour rien. Y'a du bon d'avoir une tête de cochon et de découvrir la vie à sa façon.

To receive this issue in English:
514-288-3157 / 1-800-315-3157
E-mail: info@vivreaveclafk.com

Rédacteurs

Sébastien Puli

Traduction/révision

Julie Therrien
Annie-Danielle Grenier
Caroline Meyer
Sébastien Puli

Collaborateurs

Josée Côté
Charlène Blais
Viviane Crispin
Ann-Julie Desmeules
Sophie Vaillancourt
Alexandra Beaudry
Yannick Poirier
Amélie Payment
Melissa Doyon
Manon Goulet
Marine Miglianico, M.Ps, PhD(c)
Dr André Cantin
Mathieu Lejeune

Concepteur graphique

François Jean

Photographies

Ann-Julie Desmeules (couverture)
iStockphoto
Depositphotos

Impression

FJDG
Montréal, Québec, Canada

Cette revue est produite par l'organisme
Vivre avec la fibrose kystique grâce
à la généreuse participation
de ses commanditaires.



629, rue Prince-Arthur Ouest
Montréal (Québec) H2X 1T9
514 288-3157 / 1 800 315-3157

COURRIEL

info@vivreaveclafk.com

SITE WEB

vivreaveclafibrosekystique.com

FACEBOOK

Facebook.com/vivreaveclafk

INSTAGRAM

instagram.com/vivreaveclafk

TWITTER

twitter.com/vivreaveclafk
twitter.com/livingwithcf



Novembre 2020

Dépôt légal 1^{er} trimestre 2021
Bibliothèque nationale du Québec, D9150134
Bibliothèque et Archives Canada, D411325D

SOMMAIRE SVB 2021

Mot de la vice-présidente 02

Mot de la directrice générale 03

Mot du rédacteur 04

Entrevue 05
La psychologie positive
Entrevue avec Marine Miglianico, psychologue et fondatrice
de la clinique de psychologie positive de Montréal

Témoignages
Mon parcours de greffe 07
Mes outils de gestion d'anxiété, spécial FK 08
Être FK à soixante ans 10

Santé
L'avenir des soins de la fibrose kystique :
une perspective globale 11
Huiles essentielles contre les isolats bactériens
de patients atteints de fibrose kystique 17

Covid-19 20
COVID-19 rencontre la fibrose kystique,
pour le meilleur ou pour le pire?

Trikafta 22
Projeter l'impact du retard d'accès à Trikafta pour
les personnes atteintes de fibrose kystique

Recherche 25
La recherche en fibrose kystique – Espoir et défis

Neurophysiologie 26
Efficacité des battements auditifs binauraux dans
la cognition, l'anxiété et la perception de la douleur



Garder l'espoir

Quelle année que fut 2020! Elle nous a réservé bien des surprises. Tout d'abord, me voici, vice-présidente aux affaires internes de votre organisme, en train de vous écrire. Les vies de tous ont été chamboulées par le fameux virus de la COVID-19 et les membres de **Vivre avec la fibrose kystique** n'y ont pas échappé. Mais comme il faut savoir se « réinventer » et faire preuve de résilience en ces temps difficiles, je mets la main à la pâte. Atteinte de fibrose kystique et greffée bipulmonaire depuis maintenant 11 ans, je suis impliquée au sein de l'organisme depuis deux ans en tant que représentante régionale pour la région de l'île de Montréal et vice-présidente depuis à peine 6 mois. Ce n'est peut-être pas le moment le plus « tranquille » pour entrer en fonction, mais ce n'est pas ça qui va m'arrêter!

La pandémie mondiale que nous vivons en ce moment n'a épargné personne, mais a touché davantage les personnes vulnérables de notre société, soit les personnes âgées, les personnes atteintes de maladies chroniques et immunosupprimées. Pour la communauté fibrokystique, les impacts sur le quotidien se sont révélés de multiples façons: reports de rendez-vous médicaux, d'hospitalisations et de chirurgies, arrêts de travail pour les personnes œuvrant dans des milieux propices à la propagation du virus, isolement relié aux périodes de confinement, stress causé par la peur de contracter la COVID-19, etc. Ce numéro du SVB arrive à point nommé puisque nous tenterons de vous éclairer sur ce virus et de vous transmettre une note d'espoir face à ce qui nous attend.

Je ne peux garder sous silence un événement de taille qui est passé un peu sous le radar cette année, soit le 35^e anniversaire de **Vivre avec la fibrose kystique**. 35 ans déjà! 35 ans de lutte pour promouvoir et défendre les droits et les intérêts des personnes atteintes de fibrose kystique. Et nous n'avons pas l'intention de nous arrêter là, puisqu'avec la découverte de médicaments innovateurs, comme le Trikafta, les prochaines années ont le potentiel d'être déterminantes pour notre communauté. Le combat pour l'accessibilité à ce médicament pour tous correspond exactement à la mission que nous défendons en tant qu'organisme et nous avons bien l'intention de le mener jusqu'au bout.

Malgré les mauvaises surprises et le stress intense vécus en 2020, nous continuons de regarder vers l'avant et d'espérer que 2021 saura apporter son lot d'espoir et de bonnes nouvelles. Sachez que **Vivre avec la fibrose kystique** reste présent pour vous, peu importe les circonstances.



Viviane Crispin

Vice-présidente de **Vivre avec la fibrose kystique**

Le meilleur est à venir...

Voici plus de 5 mois déjà que je me suis embarquée dans cette merveilleuse aventure avec **Vivre avec la fibrose kystique**. En effet, depuis la mi-juin 2020 et entre deux vagues de pandémie, je suis devenue la nouvelle directrice générale de l'organisme. C'est avec honneur et humilité que j'ai graduellement pris conscience de l'ampleur du travail réalisé par mon prédécesseur, Tomy-Richard, mais également par celui des gens de cœur qui contribuent à leur façon, contre vents et marées, au succès de la mission de l'organisme.

Il va sans dire que l'année 2020 aura vu son lot d'incertitudes et de défis, puis marquera à jamais notre conscience collective à l'échelle de la planète. On dit couramment que de pareilles situations poussent les personnes à se rapprocher et à s'entraider, tant que faire se peut. Toutefois, ces derniers mois m'ont fait constater que notre communauté FK était déjà très unie et « tricotée serrée » avant la pandémie : on pourrait donc affirmer que nous avons été les précurseurs d'une manière de vivre bien plus chaleureuse, ouverte et à dimension humaine.

Il aura donc fallu une crise socio-sanitaire d'une telle envergure pour que la population dans son ensemble soit davantage conscientisée sur des enjeux que nous connaissons et prônons depuis toujours : ceux liés à la contamination croisée, l'importance de la distanciation physique... Qu'à cela ne tienne, notre communauté FK demeure plus forte et unie que jamais en cette période difficile.

Cette année 2020 célèbre aussi les 35 années d'existence de l'organisme né sous l'appellation CPAFK (Comité des adultes fibrokystiques) qui deviendra en 2015 **Vivre avec la fibrose kystique**. Nous avions prévu de souligner en grande pompe cette importante étape, mais la pandémie nous aura forcé à décaler les festivités pour la prochaine année. Ça n'est que partie remise, on se mettra dans l'ambiance et la fête n'en sera que plus belle !

Par ailleurs, notre organisme a également obtenu un financement de l'OPHQ (Office des personnes handicapées du Québec), ce qui nous a permis d'embaucher une nouvelle ressource humaine en communication. En effet, **Vivre avec la fibrose kystique** aura sa première agente de communication et mobilisation en la personne de Caroline Meyer. Nous sommes très heureux de l'accueillir dans notre équipe, et de pouvoir mener avec elle le projet *Les FK solidaires, unis et en santé avec l'aide de la technologie*.

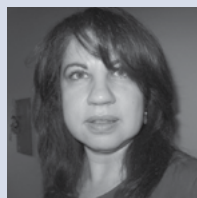
Aussi, je tiens à souligner l'apport incontournable de tous les membres bénévoles de l'organisme qui s'investissent sans réserve dans notre gouvernance, nos comités, nos activités. Votre accueil à mon égard a été des plus convivial et chaleureux et je me considère sincèrement privilégiée de bénéficier de votre précieux et constant soutien. Je suis bien heureuse de pouvoir collaborer avec vous tous !

En terminant, je dois mettre en évidence le travail de notre coordonnateur, Sébastien Puli. Grâce à sa persévérance et à son dévouement des trois dernières années, l'organisme a su traverser des moments qui auraient pu mettre sa survie en péril, et en a finalement triomphé. Nous pouvons dorénavant continuer à imaginer d'autres rêves qui se réaliseront...

« Nous ne pouvons évidemment pas vaincre une chose sur laquelle nous n'avons aucun contrôle. Mais triompher ne signifie pas nécessairement gagner contre une maladie; triompher, c'est aussi pouvoir rêver nos rêves, les réaliser, les vivre. Nos rêves sont bien plus forts que la maladie, car ils sont porteurs d'espoir. »

— Tomy-Richard Leboeuf-McGregor

Bonne lecture !



Josée Côté

Directrice générale **Vivre avec la fibrose kystique**

Regarder de l'avant

2020, voilà une année que l'on n'est pas près d'oublier! Alors que nous finissions nos décomptes de minuit le 31 décembre 2019, nous étions loin d'imaginer ce que cette nouvelle année nous réservait. En effet, moins de trois mois plus tard, nous nous retrouvions confinés, stressés, angoissés, coupés des autres, distancés et inquiets face à l'avenir. Les informations tombent chaque jour, on nous présente quotidiennement des chiffres sur la situation, des avis, des résultats d'experts, des prévisions... et les inquiétudes qui les accompagnent. Presque un an plus tard, nous sommes toujours dans l'attente, impatients de retrouver un peu de calme et de sortir de cette période difficile.

Cette situation à la fois trouble et anxiogène nous a poussés, à travers ce numéro, à aborder différents sujets en lien avec la situation, notamment l'anxiété, mais aussi à regarder vers l'avenir.

En premier lieu, nous vous proposons deux résumés d'études sur les effets de la Covid-19 chez les patients fibrokystiques.

Ensuite, afin d'apporter quelques pistes de solution dans la lutte contre l'anxiété, nous publions les données d'une méta-analyse sur les sons binauraux et leurs effets potentiellement bénéfiques sur les troubles anxieux ainsi qu'une entrevue avec la psychologue Marine Miglianico, qui nous explique l'approche de la psychologie positive. De nombreuses questions nous étant souvent posées sur les huiles essentielles, nous vous présentons aussi les résultats d'une étude sur celles-ci.

Malgré la situation actuelle, il faut garder un œil sur le futur. C'est le cas du rapport Lancet sur l'avenir des soins en fibrose kystique ainsi que de celui sur l'impact d'un retard quant à l'accès au Trikafta. Le Dr Cantin nous fait une nouvelle fois l'honneur de présenter l'état de la recherche à ce jour, de nous parler de ses défis et, surtout, de ses espoirs.

Enfin, vous retrouverez trois femmes FK, qui vous raconteront leur parcours.

Nous avons tous hâte de pouvoir à nouveau nous déplacer sans crainte, de voir nos amis, de serrer nos proches dans nos bras, de regarder cette année comme un lointain et mauvais souvenir. Nul doute que cela arrivera, mais il nous reste encore un bout de chemin sinueux à parcourir ensemble. Il faudra garder le moral et l'espoir, fêter toutes les petites victoires, s'autoriser des moments de faiblesse, faire preuve de compassion envers les autres, mais surtout envers soi-même. C'est en étant humains et soudés que nous traverserons toutes ces épreuves.



Sébastien Puli

Coordonnateur **Vivre avec la fibrose kystique**

La psychologie positive, une science au service du mieux-être



Entrevue avec Marine Miglianico, psychologue et fondatrice de la clinique de psychologie positive de Montréal

Propos recueillis par
Sébastien Puli

Qu'est-ce que la psychologie positive ?

La psychologie positive est définie comme l'étude des conditions et des processus qui contribuent à l'épanouissement et au fonctionnement optimal des personnes, des groupes et des institutions (Gable & Haidt, 2005). Cette science est née en 1998 lors du discours annuel de l'APA (American Psychological Association). Martin Seligman, alors président de l'association et spécialiste de l'impuissance acquise, étudiait la dépression (Seligman, 1972). À l'époque, la littérature scientifique était composée d'un ratio de 21 études sur le dysfonctionnement humain, pour 1 étude sur le bon fonctionnement humain (Ben-Shahar, 2006). Or, il n'est pas rigoureux scientifiquement d'étudier uniquement la moitié d'un phénomène. En 1998, Martin Seligman fit un appel au développement des études portant sur les aspects positifs de l'être humain (Seligman, 1998). Quels sont les facteurs de bien-être, de motivation, d'autonomie ? Quelles sont les forces et vertus humaines et comment les développer ? Quels sont les impacts de l'altruisme sur le bien-être ? Quel rôle ont les émotions positives dans le fonctionnement humain ? Telles sont les questions auxquelles cette science essaie de répondre. Depuis plus de 20 ans, des milliers de recherches ont été faites sur le sujet à travers le globe (Compton & Hoffman, 2019 ; Snyder & Lopez, 2009).

La psychologie positive et la pensée positive sont-elles synonymes ?

La psychologie positive a souvent été amalgamée – à tort – à la pensée positive. La pensée positive se rattache à l'idée que si l'on perçoit le monde de manière positive, si l'on a des pensées positives, on

provoque le positif dans nos vies. Cependant, la réalité s'avère bien plus complexe (Norem & Chang, 2002). En effet, une pensée positive forcée peut à contrario renforcer l'état de souffrance qui est en attente d'être écouté, entendu et accepté. Carl Rogers, célèbre psychologue humaniste, a longtemps travaillé sur la notion d'acceptation inconditionnelle et a étayé dans ses travaux l'importance d'apprendre à s'aimer dans tous nos états, bons comme mauvais, sans en rejeter aucun (Rogers, 1961). La psychologie positive, quant à elle, s'intéresse au développement des ressources psychiques permettant de dépasser les difficultés de vie (Sheldon & King, 2001).

En quoi la psychologie positive peut-elle être utile ?

Imaginons une analogie simple : nous pourrions comparer la vie à un voyage en bateau. Au fond de l'eau se trouvent des roches, qui représentent les difficultés que l'on rencontre. Le niveau d'eau représente les ressources psychologiques dont on dispose. Lorsque nous vivons des moments difficiles, nous devons puiser dans notre niveau d'eau afin d'y faire face. Cependant, si nous ne faisons que puiser dans notre niveau d'eau, à un moment donné, notre bateau se retrouve sur les roches. Et c'est souvent à ce moment-là que nous allons consulter un psychologue, qui va nous aider à identifier les roches, à réparer notre bateau et à anticiper les roches à venir. Et ce travail-ci est primordial. Cependant, qu'en est-il de notre niveau d'eau ? Il est également possible d'ajouter de l'eau sous le bateau, de développer des ressources psychologiques qui nous feront regarder plus sereinement les roches au fond de l'eau. La psychologie positive étudie et développe ces outils.

Quels sont les sujets phares étudiés par la psychologie positive ?

L'acronyme PERMA définit les piliers du bien-être (Seligman, 2018). Afin de développer notre bien-être, cinq éléments sont particulièrement significatifs :

1. Les émotions **Positives**
2. L'**Engagement**
3. Les **Relations positives**
4. Le sens (**Meaning**)
5. L'**Accomplissement de soi**

Ainsi, ces sujets sont largement étudiés. Pour ce qui est des émotions positives, par exemple, la psychologie a spéculé que ces dernières n'étaient qu'un signal que tout va bien. Cependant, les recherches de Barbara Fredrickson (2004) ont démontré que ces dernières présentent deux avantages majeurs. Elles nous permettent de développer nos ressources psychiques (ajouter de l'eau sous le bateau), tout en nous aidant à prendre du recul quant à la situation. Le rire — à travers l'humour — peut permettre de tempérer les émotions liées aux événements douloureux, en gardant une attitude positive face à l'adversité (Edwards & Martin, 2014).

Pouvez-vous nous présenter un outil de psychologie positive ?

Récemment, les recherches portant sur l'autocompassion se sont développées (Neff, 2003). L'autocompassion se définit comme le fait d'être bienveillant envers soi-même dans les moments où l'on se sent inadéquat, en échec ou en souffrance (Neff & Vonk, 2009). Elle est une clef importante dans le développement de la santé mentale. En effet, souvent nous nous empêchons de ressentir ou de manifester de la compassion envers nous-même, de peur de devenir comblant. Cependant, la recherche nous démontre le contraire. En étant plus doux vis-à-vis de nous-même, nous avons davantage d'énergie pour nous mettre en action et ainsi dépasser les difficultés plus rapidement (Neff et al., 2007). L'autocompassion inclut trois éléments :

1. La bienveillance envers soi-même : face à la tristesse, à la perte, ou à la souffrance, il est possible de se traiter comme l'on traiterait un être cher. Si un ami venait nous voir pour nous demander du soutien après un événement difficile, il ne nous viendrait pas à l'idée de lui répondre : « Tu n'arrives à rien, tu es nul ! » Pourtant, c'est ce que l'on a tendance à se dire à soi-même, en cas de difficulté. Changer son dialogue interne et se parler comme nous parlerions à un ami sont des processus particulièrement efficaces. Si l'exercice s'avérait toutefois difficile, il est possible de projeter notre situation sur un bon ami, et de noter ce que nous lui dirions pour le rassurer. Nous pouvons ensuite relire ces mots en les dirigeant vers nous.
2. La reconnaissance de notre humanité commune : lorsque l'on souffre, nous avons tendance à penser que nous sommes seuls à souffrir. Cependant, chaque être humain expérimente la souffrance dans sa vie, à divers niveaux. Savoir que nous ne sommes pas seuls à vivre des échecs ou de la souffrance enlève le poids de l'ostracisme psychique.
3. La pleine conscience : être pleinement conscient de ce que l'on vit signifie reconnaître et accepter le vécu actuel sans jugement, sans essayer de le changer. De nombreuses recherches en démontrent la plus-value dans la gestion de la douleur (Kabat-Zinn et al., 1985), dans la réduction du stress (Gotink, 2016), de l'anxiété et de la dépression (Goyal et al., 2014).

Ainsi, les outils de la psychologie positive tels que l'autocompassion peuvent contribuer à améliorer le quotidien en nous permettant d'avoir un regard plus indulgent sur notre vécu. Créer des ressources psychiques permet de développer la résilience nécessaire au développement et au maintien de la santé mentale. Les différentes ressources ci-jointes pourront vous aider à creuser le sujet plus en profondeur. ◀

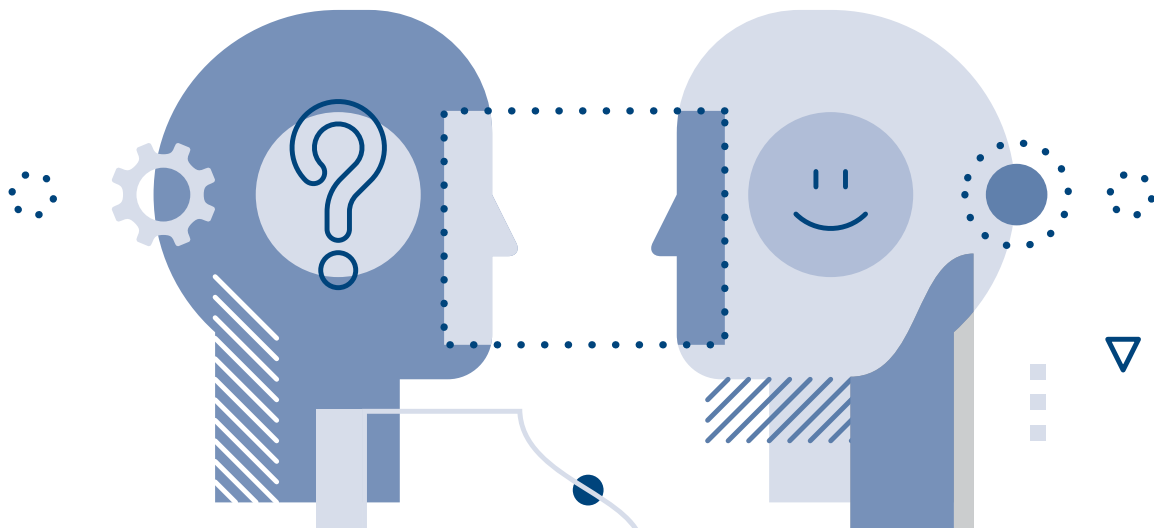
Ressources

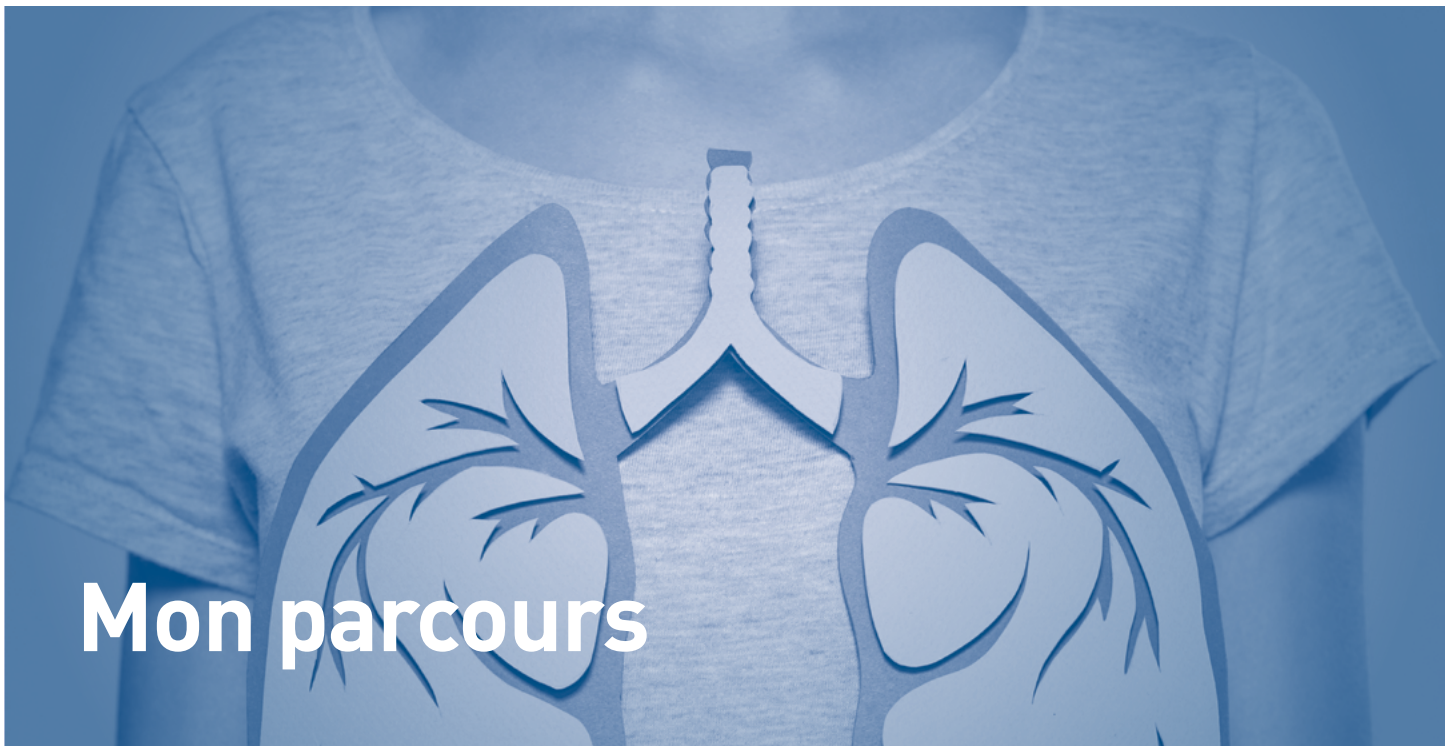
Akhtar, M. (2012). *La psychologie positive pour vaincre la dépression et développer sa force intérieure*. Le courrier du livre.

Lecomte, J. (2012). *La bonté humaine : altruisme, empathie, générosité*. Odile Jacob.

Lenoir, F. (2015). *La puissance de la joie*. Fayard.

Seligman, M. (2013). *S'épanouir : Pour un nouvel art du bien-être*. Belfond.





Mon parcours



Méliissa Doyon

Québec (Québec)
Canada

Mon nom est Méliissa Doyon et je suis atteinte de fibrose kystique. En janvier 2015, je travaillais 30 heures par semaine alors que ma capacité pulmonaire était d'à peine 26 %. En mai 2015, j'ai dû réduire à 12 heures par semaine, car la maladie évoluait de plus en plus. En août 2015, j'ai complètement arrêté de travailler. Ça a été un deuil difficile à faire. Par la suite, les tests ont débutés pour savoir si j'étais une bonne candidate pour la greffe.

J'ai eu une première rencontre avec l'équipe responsable des greffes à Montréal en novembre 2015. Ensuite, en janvier 2016, j'ai séjourné à Montréal pendant une semaine pour passer certains tests que je ne pouvais pas faire à Québec. En février 2016, l'heureuse nouvelle est tombée : j'étais une bonne candidate pour la greffe. J'ai donc été mise sur la liste d'attente par Transplant Québec et, en septembre 2016, j'ai enfin reçu l'appel tant attendu du docteur Pasquale Ferraro.

Cette journée-là, j'étais remplie d'émotions. Je suis montée dans l'ambulance : et ma deuxième vie allait commencer. Je suis entrée en salle d'opération vers 16 h 45 et j'en suis sortie vers 23 h 30. J'ai ensuite été placée aux soins intensifs et le processus de guérison a débuté. J'ai d'abord été intubée, mais le lendemain matin, à mon réveil, on me retirait déjà le tube. J'ai aussi été maintenue sous respirateur artificiel pendant 24 heures pour permettre à mes nouveaux poumons de s'adapter. On me l'a ensuite retiré afin que j'apprenne à bien respirer par moi-même. La deuxième journée, j'ai réussi à marcher dans le corridor et dès la troisième journée, je quittais l'unité des soins intensifs pour monter à ma chambre au 8^e étage de l'hôpital Notre-Dame. J'ai été hospitalisée pendant un mois et je suis par la suite restée à Montréal jusqu'en octobre, car pendant les trois semaines qui ont suivi ma sortie de l'hôpital, mes rendez-vous étaient hebdomadaires.

Je suis retournée chez moi vers la fin du mois d'octobre 2016. Malheureusement, dès novembre 2016 et durant les deux années qui ont suivi, j'ai été hospitalisée à de nombreuses reprises à l'IUCPQ à Québec, car je souffre de gastroparésie. Cette dernière a été causée pendant l'opération, alors que le chirurgien a accidentellement accroché un petit bout d'estomac. Depuis ce jour, je dois vivre avec un tube d'alimentation de type gatro-jujénostomie à l'estomac. On a dû me gaver pendant un an et demi et maintenant c'est par là qu'on doit m'administrer mes médicaments, dont les antirejet, car vers la fin du mois de janvier 2017, mon corps a décidé de rejeter la greffe. On a alors augmenté ma dose de cortisone, qui est un médicament antirejet, et tout est rentré dans l'ordre.

Ça fait maintenant quatre ans que j'ai reçu ma greffe et je prends du mieux de jour en jour. Je réussis à faire de petites choses, comme mon ménage hebdomadaire. Cette année, j'ai même réussi à faire mon ménage du printemps au complet.

Si je peux vous donner un conseil, c'est d'être patient après une greffe. Le temps arrange les choses et, malgré les complications que j'ai eues, je ne regrette aucunement ma décision.

Merci à vous et bonne lecture. ◀

Mes outils de gestion d'anxiété, spécial FK



Amélie Payment

Pincourt (Québec)
Canada

[Pour mon deuxième témoignage](#) dans le magazine *Vivre avec la fibrose kystique*, j'aimerais particulièrement tenter d'aider les nombreuses personnes FK souffrant d'anxiété en partageant mon expérience personnelle. Mes objectifs sont de vous inspirer grâce à mon vécu, de vous permettre de faire des liens psychologiques et émotionnels entre ma vie et la vôtre et de vous donner des outils pour combattre ce fléau qu'est l'anxiété. Je vais donc vous parler des trois principaux aspects qui me causent le plus d'anxiété au quotidien et de mes trucs pour la diminuer.

Se fixer des objectifs

La fibrose kystique (FK) est une maladie qui demande temps, structure, organisation et autonomie. Ce qui a parfois comme effet à long terme de causer de l'anxiété.

J'ai maintenant dix-sept ans. La journée de ma fête, la première pensée qui m'est passée par la tête a été: «Wow! Je fête déjà mon dix-septième anniversaire alors que je n'étais même pas censée en vivre un seul. C'est ce que j'appelle un beau miracle.» C'est la preuve que, parfois, la vie nous joue de sacrés tours et que malgré ce que l'on peut penser, ce n'est pas toujours négatif.

Petite, j'ai été hospitalisée durant l'entière de ma première année de vie. J'ai reçu douze transfusions de sang, subi une opération, une hémorragie pulmonaire, ai été dans le coma pendant trois mois, ai

dû vivre avec un tube gastrique pendant quelques années et j'en passe. Aujourd'hui, je vais à l'hôpital aux trois mois, je mange normalement et je vais relativement bien. Vous voyez? Il y a toujours de l'espoir.

Avoir de l'espoir et des objectifs est le premier outil que je peux vous conseiller pour faire baisser votre niveau d'anxiété. Occuper mes pensées à me fixer des objectifs et travailler fort pour les atteindre distraie mon mental et m'empêche de m'inquiéter et de m'imaginer des choses qui ne se sont pas encore produites. Ce que je fais aussi parfois, c'est d'écrire mes buts. De cette façon, quand je finis par les rayer de ma «bucketlist», ma motivation a réaliser l'objectif suivant ne fait qu'augmenter.

La fibrose kystique, une maladie invisible

La fibrose kystique (FK) est malheureusement une maladie invisible. Souvent, lorsque les gens apprennent que je suis malade, ils s'exclament: «Oh! Tu es malade? Pourtant ça ne paraît pas du tout, tu as l'air en pleine forme!» Dans la vie, mon but n'est pas nécessairement de me faire plaindre. Mais même si je ne veux pas me faire prendre en pitié, ce genre de réplique me rend un peu triste et je me sens incomprise lors des moments difficiles. Je ne suis pas en fauteuil roulant, je ne suis pas «pluggée à des machines» et je vais relativement bien... selon les chiffres évaluant mes fonctions pulmonaires. Cela ne veut pas dire pour autant que je ne suis pas un peu découragée par ma routine et par le fait que toute ma vie a été une suite

de privations. Devoir surveiller tous mes faits et gestes génère de l'anxiété. Le fait aussi que certains médecins ou membres du personnel médical formulent parfois des commentaires comme « Tu sais ? Tu n'es pas la pire ! », ça m'épuise. Je ressens alors le besoin de me justifier lorsque je suis fatiguée, triste ou anxieuse. Ce genre de réplique me donne l'impression de ne pas être prise au sérieux, de ne pas être « assez malade » pour avoir le droit de vivre des bas émotionnels. Je crois que le personnel médical ne devrait en aucun cas faire de comparaison entre les différentes personnes atteintes de FK. Chaque personne vit la situation différemment et parfois, oui, on a besoin d'en parler. Savoir que l'on a une maladie incurable et dégénérative est dur. Malgré tout, on reste debout et on vit notre vie comme si tout était normal. Mais, oui, il m'arrive d'avoir besoin d'une journée pour me reposer lorsque je prends des antibiotiques ou de faire une activité que j'aime pour m'accrocher à la vie et ne pas complètement me perdre.

Mon deuxième outil pour gérer l'anxiété est donc de faire des choses que j'aime comme écrire, lire, écouter un film, marcher, etc. De varier les activités pour que ce ne soit pas répétitif. Pourquoi ça fonctionne ? Parce que le fait de me sortir de ma routine stricte m'aide à être plus positive et sereine.

Le stress d'être transférée à l'hôpital pour adultes

Être transférée à l'hôpital pour adultes est très stressant pour moi. Et je sais que ça l'est pour beaucoup d'entre vous. Je me demande souvent : « À quoi ça ressemble ? Est-ce que je vais me retrouver complètement seule ? Est-ce que je vais réussir à organiser tous mes rendez-vous ? » Quitter le personnel médical que je connais depuis ma naissance à Sainte-Justine et changer mes habitudes pour sauter dans un monde nouveau, ça me fait peur. J'ai l'impression de quitter une famille. J'ai toujours eu les mêmes médecin, infirmières, inhalothérapeutes, réceptionniste à l'accueil, gastroentérologue, travailleuse sociale, diététiste et allergologue. Ils me connaissent et m'ont vue évoluer.

Je me suis confiée à ces personnes sur mes craintes car, oui, c'est une étape difficile à surmonter. Lorsque je l'aurai passée, je serai en mesure de vous expliquer ce que c'est « l'hôpital pour adultes ». Pour le moment, je me pose beaucoup de questions et je me prépare du mieux que je peux à devenir complètement autonome.

Mon troisième outil pour diminuer l'anxiété, c'est donc de me préparer. Prenez un rendez-vous avec votre travailleuse sociale pour qu'elle visite le nouvel hôpital avec vous. De cette façon, le changement sera moins brusque et vous pourrez commencer à visualiser cette évolution pour l'accepter. Je crois sincèrement que lorsque j'aurais visité les lieux et accepté ce changement radical, mon instinct d'adaptation en tant qu'enfant vivant avec la fibrose kystique, qui est déjà surdéveloppé, prendra le dessus, et j'ai la conviction que tout se déroulera comme un charme.

Pour finir sur une note positive, la fibrose kystique, ce n'est pas facile, mais cet état de fait m'a permis de grandir en tant que jeune femme et de développer un sens aigu de l'empathie. Dans mon témoignage, j'ai parlé des trois aspects qui me rendent le plus anxieuse dans mon quotidien. J'espère que vous avez pu vous y reconnaître et vous sentir un peu plus compris.

#cysticfibrosiswarrior ◀



Être FK à soixante ans



Manon Goulet

Dollard-des-Ormeaux
(Québec) Canada

Ce n'est pas facile de partager son parcours. Il y a la crainte d'être jugée ou de se faire accuser de vouloir attirer l'attention... Mais ce qui m'incite à vous raconter mon histoire, c'est le désir de donner un peu d'espoir à ceux et celles qui, comme moi, ont la fibrose kystique.

Je suis dans la soixantaine et j'ai la fibrose kystique.

Je fais partie de la dizaine d'adultes canadiens qui, chaque année, reçoivent un diagnostic de fibrose kystique. En fait, c'est en 2016 que mon état a été constaté. Ce fut un choc mais aussi un soulagement. Tout devenait plus logique. Les multiples sinusites et chirurgies des sinus dès l'enfance, la toux, les pneumonies, l'asthme, les sécrétions et la FATIGUE! Il faut dire que dans les années soixante, l'espérance de vie des enfants atteints de fibrose kystique ne dépassait pas l'âge de la maternelle. Je crois que malgré tous ces symptômes, qui aujourd'hui auraient été sans conteste reliés à la fibrose kystique, ce diagnostic semblait de moins en moins envisageable pour les médecins que je consultais, puisque j'étais toujours en vie.

Malgré tout, j'ai eu une vie familiale et professionnelle comblée. J'ai un conjoint avec qui je partage ma vie depuis quarante ans et deux enfants que j'adore. Sans oublier deux petits-fils que j'aime à la folie. Lorsque mon pneumologue m'a annoncé mon diagnostic, ma première pensée a été pour mes enfants. Quel sentiment épouvantable que d'avoir transmis à mon insu un gène aussi terrible!

Au fil du temps, les symptômes se sont amplifiés, rendant mon quotidien de plus en plus difficile. Puis, soudainement, vers la fin de la cinquantaine, j'ai dû cesser de travailler. C'était comme si je n'en avais plus la force. Cette fatigue insurmontable, associée à des infections répétitives, me donnait l'impression que tout devenait une montagne que je n'avais plus la force d'escalader. Il m'a fallu faire le deuil d'un travail qui était exigeant, mais aussi tellement enrichissant.

Je me suis questionnée sur ce que ma vie allait devenir, sur ce que j'allais faire. J'avais le sentiment que je ne parviendrais pas à surmonter cette fatigue. Avec un VEMS en dessous de 50 %, j'avais la sensation que ma vie se résumait à pratiquer des activités judicieusement choisies en fonction de la fatigue qui m'habitait.

Puis je me suis mise à tricoter. Il faut dire que la venue d'un petit-fils a été un bel incitatif. Ça m'a permis de me concentrer sur un projet, d'acquérir de nouvelles connaissances et de réaliser quelque chose de

concret. C'était complètement en harmonie avec ce qu'étaient devenus mes trois objectifs quotidiens :

- Apprendre quelque chose de nouveau ;
- Faire quelque chose pour quelqu'un ;
- Rire tous les jours.

Le rire peut faire tellement de bien. Particulièrement quand tout semble gris. Pas besoin de rire aux éclats pendant des heures, juste un petit éclat de rire peut être bénéfique.

Avoir plus de temps m'a aussi permis de me concentrer sur l'activité physique afin d'améliorer ma capacité pulmonaire. Dans le passé, mes entraînements étaient constamment interrompus à cause d'infections respiratoires et me demandaient beaucoup d'énergie après une journée de travail. Maintenant, je peux faire une sieste après avoir fait un effort physique, ça m'aide beaucoup.

J'ai même été encouragée à entreprendre un programme de course, de façon progressive, à coup d'intervalles d'une minute pour débiter. Mon objectif n'est pas de faire un marathon, mais plutôt d'améliorer ma fonction cardio-respiratoire.

Il faut aussi mentionner que je bénéficie de la thérapie des modulateurs. J'en ressens des effets très positifs, particulièrement sur ma fonction respiratoire, mais aussi sur mon énergie.

Même si ça ne guérit pas la fibrose kystique, et qu'il faut que je poursuive les traitements et thérapies habituels, l'impact positif sur ma santé est important. J'ai encore besoin de beaucoup d'heures de sommeil et la sieste fait partie de mon quotidien, mais j'ai développé une routine qui me permet d'être assidue dans mes traitements, d'inclure un peu d'activité physique, du repos, du plaisir et, bien sûr, le tricot!

Il faut continuer d'espérer que le Canada changera les règles pour le traitement des maladies orphelines afin de permettre aux compagnies pharmaceutiques telles que Vertex de soumettre à Santé Canada de nouveaux médicaments comme le Trikafta. Celui-ci permettrait à 90 % des Canadiens atteints de fibrose kystique d'améliorer non seulement leur condition, mais aussi leur qualité de vie, en plus de la prolonger.

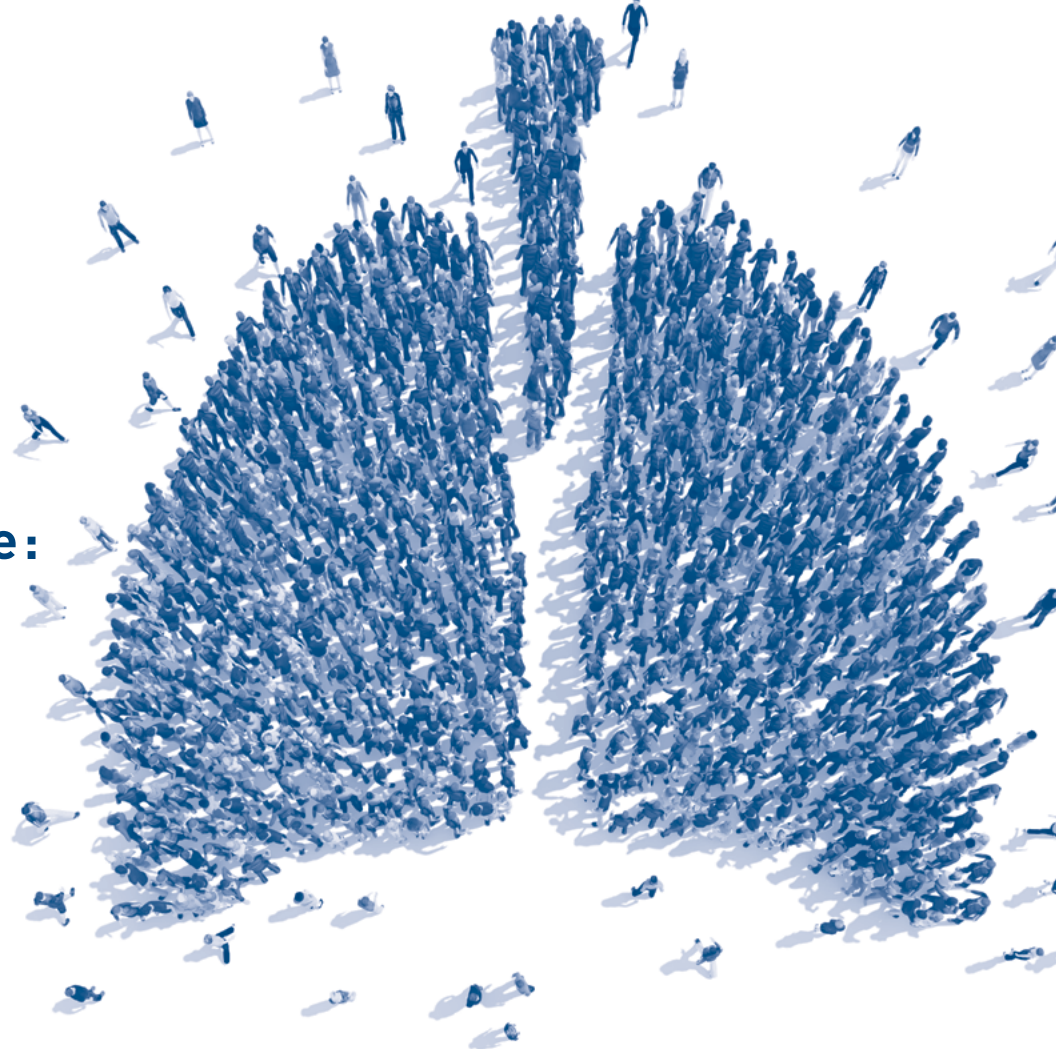
Je sais que j'ai de la chance et je souhaite que très bientôt nous puissions tous profiter de nouveaux traitements et ainsi vivre avec l'espoir d'une vie bien remplie et de tous atteindre, un jour, l'âge de la retraite! ◀

L'avenir des soins de la fibrose kystique : UNE PERSPECTIVE GLOBALE

Sources : The future of cystic fibrosis care: a global perspective

Publié : September 27, 2019

[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30337-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30337-6)



Scott C Bell, Marcus A Mall,
Hector Gutierrez, Milan Macek,
Susan Madge, Jane C Davies,
Pierre-Régis Burgel, Elizabeth
Tullis, Claudio Castaños,
Carlo Castellani, Catherine
A Byrnes, Fiona Cathcart,
Sanjay H Chotirmall, Rebecca
Cosgriff, Irmgard Eichler,
Isabelle Fajac, Christopher H
Goss, Pavel Drevinek, Philip
M Farrell, Anna M Gravelle,
Trudy Havermans, Nicole
Mayer-Hamblett, Nataliya
Kashirskaya, Eitan Kerem,
Joseph L Mathew, Edward
F McKone, Lutz Naehrlich,
Samya Z Nasr, Gabriela R
Oates, Ciaran O'Neill, Ulrike
Pypops, Karen S Raraigh,
Steven M Rowe, Kevin W
Southern, Sheila Sivam, Anne
L Stephenson, Marco Zampoli,
Felix Ratjen

Auteurs(es)
internationales

Résumé

Les six dernières décennies ont vu des améliorations remarquables dans les résultats de santé des personnes atteintes de fibrose kystique, qui était autrefois une maladie mortelle pour les nourrissons et les jeunes enfants. Cependant, bien que l'espérance de vie des personnes atteintes de fibrose kystique ait considérablement augmenté, la maladie continue à limiter la survie et la qualité de vie, et entraîne pour eux et leur famille une lourde charge de soins. En outre, des études épidémiologiques menées au cours des deux dernières décennies ont montré que la fibrose kystique est plus fréquente qu'on ne le pensait auparavant dans les populations d'origine non européenne, et la maladie est maintenant reconnue dans de nombreuses régions du monde. La Commission de médecine respiratoire du Lancet sur l'avenir des soins de la fibrose kystique a été créée à une époque de grandes évolutions dans les soins cliniques des personnes atteintes de la maladie, avec une population croissante de patients adultes, des tests génétiques à grande échelle appuyant le diagnostic de la fibrose kystique et le développement de thérapies ciblant les défauts du régulateur de conductance transmembranaire de la fibrose kystique (CFTR), qui sont susceptibles d'affecter la trajectoire naturelle de la maladie. L'objectif de la Commission était de porter à l'attention des patients, des professionnels de la santé, des chercheurs, des bailleurs de fonds, des prestataires de services et des décideurs politiques les différents défis liés à l'évolution des soins de la fibrose kystique et les possibilités de progrès, en fournissant un schéma directeur pour l'avenir des soins de la fibrose kystique.

La découverte du gène CFTR à la fin des années 1980 a déclenché une vague de recherches fondamentales qui ont permis de mieux comprendre la physiopathologie et les relations génotype-phénotype de cette maladie cliniquement variable. Jusqu'à récemment, les traitements offerts ne pouvaient que contrôler les symptômes et limiter les complications de la fibrose kystique, mais les progrès réalisés dans les thérapies modulatrices de la CFTR pour traiter le défaut fondamental de la fibrose kystique ont été remarquables et le domaine évolue rapidement. Cependant, les modulateurs de CFTR dont l'utilisation a été approuvée jusqu'à présent sont très coûteux, ce qui a suscité des questions sur l'accessibilité financière des nouveaux traitements et a permis de souligner l'écart considérable entre les pays à revenu élevé et les pays à revenu faible et moyen (PRFM) en ce qui concerne les résultats pour la santé des patients atteints de fibrose kystique.

Les progrès en matière de soins cliniques ont été multiples et comprennent un diagnostic plus précoce grâce à la mise en œuvre de programmes de dépistage chez les nouveau-nés, une thérapie formalisée de dégagement des voies aériennes et une réduction de la malnutrition grâce à l'utilisation d'un remplacement efficace des enzymes pancréatiques et d'un régime alimentaire riche en énergie et en protéines. Les soins en centre sont devenus la norme dans les pays à revenu élevé, permettant aux patients de bénéficier des compétences des membres experts des équipes multidisciplinaires. Les interventions pharmacologiques visant à traiter les manifestations respiratoires comprennent désormais des médicaments qui ciblent le mucus

des voies respiratoires et l'hydratation liquide de la surface des voies respiratoires, ainsi que des thérapies antimicrobiennes telles que le traitement d'éradication des antibiotiques dans les infections de stade précoce et les protocoles de thérapie d'entretien des infections chroniques. Malgré la récente percée des modulateurs CFTR pour la fibrose kystique, le développement de nouvelles thérapies mucolytiques, anti-inflammatoires et anti-infectieuses restera probablement important, en particulier pour les patients à des stades plus avancés de la maladie pulmonaire.

À mesure que l'âge médian des patients atteints de fibrose kystique augmente, avec une croissance rapide de la population des adultes vivant avec la maladie, les complications de la fibrose kystique deviennent de plus en plus fréquentes. Des mesures doivent être prises pour s'assurer qu'un nombre suffisant de professionnels hautement qualifiés sont présents dans les centres de fibrose kystique pour répondre aux besoins des patients vieillissants, et de nouvelles technologies doivent être adoptées pour soutenir la communication entre les patients et les prestataires de soins de santé.

En examinant l'avenir des soins de la fibrose kystique, la Commission s'est concentrée sur cinq domaines clés, qui sont abordés dans ce rapport : l'évolution de l'épidémiologie de la fibrose kystique (section 1); les défis futurs des soins cliniques et de leur prestation (section 2); la mise en place de soins de la fibrose kystique mondiale (section 3); les nouvelles thérapies (section 4); et l'engagement des patients (section 5). Dans le panel 1, nous résumons les messages clés de la Commission. Les défis rencontrés par toutes les parties prenantes dans la mise en place et le développement des soins de la fibrose kystique à l'échelle internationale sont considérables, mais il existe de nombreuses possibilités d'améliorer les soins et les résultats pour la santé des patients dans les pays où des programmes de soins de la fibrose kystique sont en place et dans les PRFM où des soins multidisciplinaires intégrés ne sont pas offerts et où les ressources font actuellement défaut. Un effort concerté est nécessaire pour garantir que tous les patients atteints de fibrose kystique aient accès à des soins de santé de haute qualité à l'avenir.

Introduction

Depuis sa description initiale en 1938, des progrès substantiels dans notre compréhension de la cause et des mécanismes sous-jacents de la fibrose kystique ont permis de la faire passer d'une maladie de la petite enfance mortelle à une maladie dont l'âge médian de survie est (et dans certaines populations dépasse) 50 ans. La reconnaissance de l'augmentation de la teneur en sel de la sueur chez les personnes atteintes de fibrose kystique par di Sant'Agnese et ses collègues au début des années 90 a permis de mettre au point une nouvelle méthode d'analyse de la sueur. Le gène responsable de la fibrose kystique, un trouble autosomique récessif, a été découvert en 1989 grâce à un effort concerté des équipes dirigées par Tsui, Riordan et Collins, avec l'identification ultérieure de son pro-

duit protéique, appelé régulateur de conductance transmembranaire de la fibrose kystique (CFTR). Le CFTR est responsable du transport des ions chlorure à travers les membranes apicales des cellules épithéliales des tissus des voies respiratoires, de l'intestin, du pancréas, des reins, des glandes sudoripares et de l'appareil reproducteur masculin. On sait maintenant que cette protéine a des fonctions supplémentaires, comme la sécrétion de bicarbonate, qui régule le pH du liquide de surface des voies respiratoires, et l'inhibition du canal sodique épithélial (ENaC), qui joue un rôle important dans l'hydratation des sécrétions et des mucines (figure 1).

Plus de 2000 variantes du gène CFTR ont été décrites à ce jour, bien que les conséquences fonctionnelles n'aient pas été définies pour toutes ces variantes. Lorsque les conséquences fonctionnelles sont connues, les variantes peuvent être divisées en différentes classes fonctionnelles (figure 2). Les variantes de classe I, II et III (dans la terminologie héritée, les mutations) sont associées à peu ou pas de fonction CFTR et sont donc liées à un phénotype plus grave, notamment l'insuffisance du pancréas exocrine; les variantes de classe IV et V ont une fonction CFTR résiduelle, qui est souvent associée à une fonction pancréatique exocrine préservée au début de la vie. Dans l'ensemble, le dysfonctionnement de la CFTR est à l'origine d'un spectre de maladies, avec un nombre variable d'organes impliqués et une gravité variable de la maladie. Par exemple, les maladies du pancréas, du foie et des poumons peuvent être présentes de la naissance à l'âge de 5 ans, alors que l'absence bilatérale congénitale des canaux déférents dans l'appareil reproducteur masculin peut parfois être la seule caractéristique notable de la fibrose kystique chez un adulte. En outre, les manifestations phénotypiques varient considérablement, même chez les personnes présentant des variantes graves de la CFTR, ce qui souligne le rôle d'autres facteurs, tels que les déclencheurs environnementaux et les gènes modificateurs, dans la définition de la gravité de la maladie.

Le phénotype de la fibrose kystique est caractérisé par une maladie pulmonaire (bronchectasie avec infection et inflammation persistantes des voies respiratoires), une insuffisance pancréatique exocrine associée à une malabsorption des nutriments contribuant à la dénutrition, un retard de croissance, des manifestations hépatiques et biliaires et l'infertilité masculine (panel 2). Les soins factuels aux personnes atteintes de fibrose kystique sont coordonnés par des équipes de soins multidisciplinaires et les thérapies de la fibrose kystique se sont développées rapidement au cours des trois dernières décennies. La santé des enfants atteints de fibrose kystique continue de s'améliorer, avec une augmentation de la fonction pulmonaire et de la croissance au moment où les patients passent des soins pédiatriques aux soins pour adultes, et une réduction de la fréquence des infections chroniques, en particulier *Pseudomonas aeruginosa*. L'amélioration progressive de la survie des patients atteints de fibrose kystique au cours des cinq dernières décennies a conduit à une augmentation spectaculaire du nombre d'adultes sur-

vivants. En conséquence, le nombre de centres de soins pour la fibrose kystique a rapidement augmenté. Malgré ces améliorations, la morbidité associée à la fibrose kystique est toujours dominée par des infections respiratoires récurrentes (souvent multirésistantes), entraînant à terme la destruction des poumons et l'insuffisance respiratoire. L'émergence de complications de la fibrose kystique (panel 2), notamment le diabète lié à la fibrose kystique, la maladie osseuse métabolique, la malignité gastro-intestinale et les comorbidités, y compris l'augmentation des troubles mentaux (dépression et anxiété), ont nécessité le développement d'une expertise spécifique dans les soins cliniques des patients atteints de la maladie.

Bien que les soins structurés dans des centres spécialisés et l'amélioration des stratégies de traitement des manifestations de la maladie aient été les principaux moteurs de l'amélioration des résultats chez les patients, au cours des 15 dernières années, une filière thérapeutique a été mise en place dans le but de développer des traitements sûrs et efficaces qui ciblent le défaut de base de la fibrose kystique (protéine CFTR dysfonctionnelle). Le premier médicament réussi — ivacaftor, un potentialisateur de la fonction CFTR qui augmente la probabilité d'ouverture du canal CFTR — a été associé à un bénéfice clinique remarquable chez les patients présentant une expression résiduelle de CFTR à la surface des cellules mais une probabilité d'ouverture réduite. Des améliorations de la fonction pulmonaire, de l'état nutritionnel et de la qualité de vie liée à la santé (HRQoL), ainsi qu'une fréquence plus faible d'exacerbations respiratoires ont été signalées chez les participants recevant le placebo. Par la suite, il a été démontré que les combinaisons de potentialisateurs et de correcteurs de la CFTR qui s'attaquent au

défaut de trafic associé à la variante la plus courante, p.Phe508del (également connue sous le nom de F508del), ont un effet positif sur les résultats cliniques et on s'approche rapidement du moment où plus de 90 % de la population mondiale actuelle atteinte de fibrose kystique pourra bénéficier de ces thérapies. Toutefois, l'accès à ces médicaments varie considérablement d'un pays à l'autre, ce qui pourrait encore aggraver l'écart existant entre les résultats obtenus par les patients dans les différentes régions du monde.

À une époque où les développements thérapeutiques sont très rapides, où les tests de diagnostic génétique progressent et où la population de patients adultes atteints de fibrose kystique augmente considérablement, en particulier dans les pays développés — avec une augmentation spectaculaire de la survie médiane des personnes atteintes —, il semble approprié de faire le point sur les progrès réalisés dans ce domaine, de mettre en évidence les besoins non satisfaits des patients dans les régions développées et en développement et d'envisager ce à quoi pourraient ressembler les soins de la fibrose kystique à l'avenir. Ce document de la Commission de la médecine respiratoire du Lancet (Lancet Respiratory Medicine Commission) vise à attirer l'attention des patients, des professionnels de la santé, des chercheurs, des bailleurs de fonds, des prestataires de services et des décideurs politiques sur les divers défis associés au paysage changeant des soins de la fibrose kystique et sur les possibilités de progrès. Un effort concerté est nécessaire pour tirer pleinement parti de ces possibilités, afin d'améliorer les résultats pour la santé des personnes atteintes de fibrose kystique dans le monde entier.

PANEL 1 : Messages clés de la Commission de médecine respiratoire du Lancet sur l'avenir des soins de la fibrose kystique

Section 1 : L'évolution de l'épidémiologie de la fibrose kystique

1. Le dépistage chez les nouveau-nés a été mis en place dans de nombreuses régions du monde, ce qui permet un diagnostic précoce de la fibrose kystique.
2. L'amélioration des diagnostics génétiques moléculaires a permis d'identifier la fibrose kystique chez des individus issus de populations non européennes et chez les personnes présentant des manifestations non classiques de la fibrose kystique et de troubles connexes.
3. La maladie liée au régulateur de conductance transmembranaire (CFTR) de la fibrose kystique représente un spectre allant des manifestations d'un seul organe à une maladie multisystémique. La définition du seuil de la fonction de la CFTR associée aux manifestations de la maladie est une priorité pour orienter la surveillance de la maladie et les décisions quant au traitement.

Section 2 : Les soins cliniques et leur prestation

1. Les enfants atteints de fibrose kystique sont en meilleure santé qu'au cours des décennies précédentes et la grande majorité d'entre eux vivent bien au-delà de l'âge adulte dans les pays développés.
2. Les diagnostics permettant une surveillance accrue et une détection plus précoce de la détérioration de la fonction des organes ainsi que la détection de nouvelles infections des voies respiratoires sont des priorités essentielles.
3. Les modèles de soins doivent envisager des approches de gestion (y compris la surveillance des maladies) pour maintenir la santé des personnes atteintes et retarder la transplantation pulmonaire, tout en minimisant la charge des soins pour eux et leur famille.

Section 3: Soins de la fibrose kystique dans les pays en développement

1. Les informations sur les caractéristiques génétiques et cliniques de la fibrose kystique dans les populations non européennes ont permis de mieux comprendre la maladie chez les personnes à faible revenu et les pays à revenu intermédiaire (LMIC).
2. Des partenariats entre les organisations non gouvernementales, les gouvernements et l'industrie pharmaceutique sont nécessaires de toute urgence pour fournir un accès durable et abordable aux thérapies contre la fibrose kystique aux personnes atteintes de cette maladie vivant dans les PFR-PRI.
3. Des registres cliniques sont en cours d'élaboration dans les pays où la fibrose kystique est désormais reconnue. Les éléments de données des nouveaux registres de la fibrose kystique et de ceux déjà établis doivent être harmonisés pour faciliter la compréhension des résultats des soins de santé, en particulier dans les pays à faible revenu et à revenu intermédiaire.

Section 4: Nouvelles thérapies

1. Les thérapies modulatrices du CFTR ciblant le défaut moléculaire de base de la fibrose kystique ont été développées pour des mutations spécifiques du CFTR et sont associées à de meilleurs résultats pour la santé, y compris une amélioration de la fonction respiratoire et de l'état nutritionnel, et une meilleure qualité de vie.
2. Les nouveaux médicaments modulateurs du CFTR sont prometteurs chez près de 90 % des patients, y compris chez les patients présentant des mutations CFTR pour lesquelles les anciens modulateurs étaient inefficaces. Le début précoce des thérapies dirigées par le CFTR pourrait empêcher l'établissement de complications irréversibles des voies respiratoires et ralentir la progression de la maladie chez les enfants et les adultes.
3. Le développement de médicaments nécessite des investissements substantiels, ce qui contribue au coût actuellement élevé des modulateurs CFTR approuvés et, par conséquent, aux retards de financement de ces thérapies dans de nombreux pays. Les prix actuels des médicaments les rendent inabordables pour de nombreux PRFM et, même dans certains pays développés, les gouvernements n'ont pas encore financé ces thérapies. Ces problèmes pourraient être résolus grâce à une plus grande transparence dans la détermination des prix et à la possibilité de réviser les évaluations à la lumière de nouvelles informations.

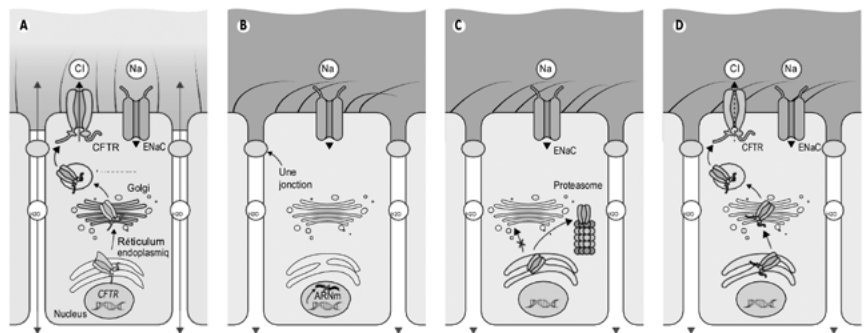
Section 5: Expérience, engagement et participation des patients

1. La complexité des soins s'est accrue pour les personnes atteintes de fibrose kystique parallèlement à l'augmentation de l'espérance de vie, ce qui entraîne une charge importante de soins et de suivi de la maladie. Les nouvelles technologies ont le potentiel de soutenir l'autosurveillance et la prise de décision partagée entre les patients et les équipes de soins de santé.
2. Les complications de santé mentale sont plus fréquentes chez les personnes atteintes de fibrose kystique (et chez les parents d'enfants atteints de fibrose kystique) que dans la communauté en général, ce qui affecte la qualité de vie des patients et de leur famille. L'adhésion à des régimes thérapeutiques complexes est souvent sous-optimale, ce qui a un effet négatif sur les résultats cliniques.
3. Les patients sont très engagés dans les approches de la prestation des soins cliniques et dans la présentation de leur point de vue sur les priorités de recherche. Les associations de patients atteints de fibrose kystique jouent un rôle important en tant que défenseurs des patients pour la prestation des soins cliniques, l'accès aux traitements, le soutien et l'éducation des patients atteints de fibrose kystique et de leurs familles.

FIGURE 1 :
Physiopathologie
de la fibrose kystique

Rôle de la CFTR dans les voies respiratoires saines et mécanismes moléculaires à l'origine du dysfonctionnement de la CFTR dans la fibrose kystique. (A) Dans les voies aériennes saines, la CFTR est exprimée à la surface apicale des cellules épithéliales des voies aériennes avec l'ENaC. Une régulation coordonnée de la CFTR et de l'ENaC permet une hydratation adéquate de la surface des voies aériennes et une clairance mucociliaire efficace. (B-D) Dans la fibrose kystique, les mutations de la CFTR entraînent un dysfonctionnement de la CFTR par le biais de différents mécanismes moléculaires. (B) Les mutations de la CFTR qui n'ont pas de sens ou les mutations d'épissage interrompent la production de CFTR. (C) De nombreuses mutations de mauvais sens, y compris la mutation commune Phe508del, empêchent le bon pliage du CFTR et entraînent sa rétention dans le réticulum endoplasmique et sa dégradation ultérieure par le protéasome. (D) Certaines mutations de faux sens et d'épissage produisent des canaux de chlorure de CFTR qui atteignent la surface cellulaire mais ne sont pas entièrement fonctionnels.

Adapté de Gentsch et Mall, avec l'autorisation d'Elsevier. CFTR = régulateur de conductance transmembranaire de la fibrose kystique. ENaC = canal sodium épithélial.



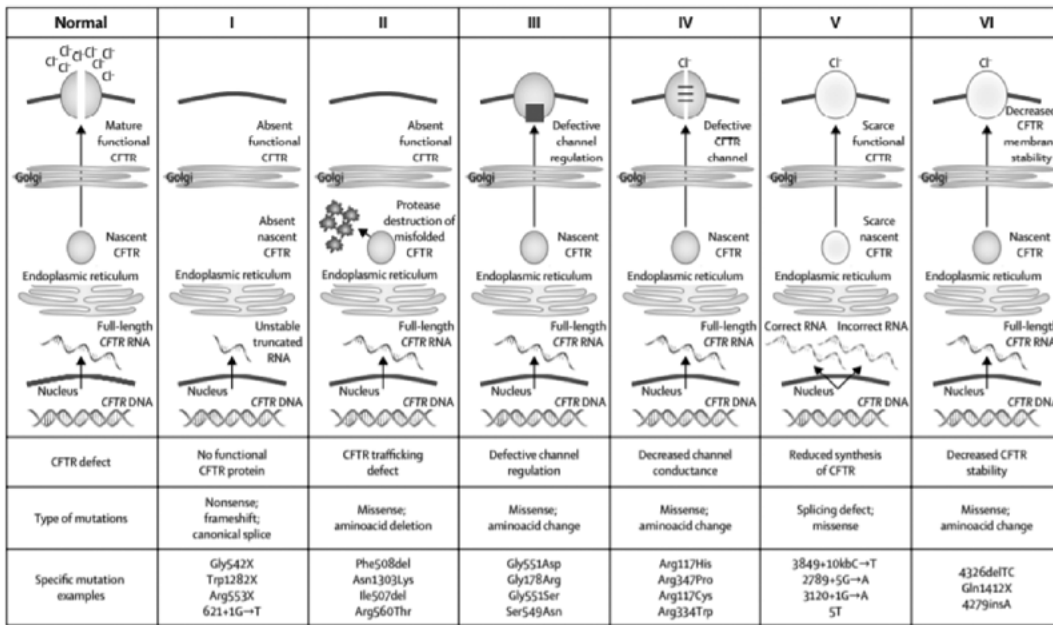


FIGURE 2: Classes de mutation CFTR

Les mutations du gène CFTR peuvent être divisées en six classes. Les mutations de classe I n'entraînent aucune production de protéines. Les mutations de classe II (dont la plus répandue, Phe508del) provoquent la rétention d'une protéine mal repliée au niveau du réticulum endoplasmique, et la dégradation ultérieure du protéasome. Les mutations de classe III affectent la régulation des canaux, ce qui nuit à l'ouverture des canaux (par exemple, Gly551Asp). Les mutants de classe IV présentent une conduction réduite (diminution du flux d'ions; par exemple, Arg117His). Les mutations de classe V entraînent une réduction substantielle de l'ARNm ou de la protéine, ou des deux. Les mutations de classe VI provoquent une instabilité substantielle de la membrane plasmique et incluent Phe508del lorsqu'elles sont secourues par la plupart des correcteurs thérapeutiques (rPhe508del).

Reproduit de Boyle et De Boeck, avec l'autorisation d'Elsevier. CFTR = régulateur de conductance transmembranaire de la fibrose kystique. rPhe508del = Phe508del secouru

PANEL 2: Caractéristiques phénotypiques de la fibrose kystique

Caractéristiques typiques de la fibrose kystique

Respiratoire

- Bronchiectasie avec infection chronique
- Pneumothorax
- Hémoptysie
- Insuffisance respiratoire
- Rhinosinusite chronique et polyposse nasale

Gastro-intestinal (luminal)

- Méconium iléus
- Reflux gastro-oesophagien
- Syndrome d'obstruction intestinale distale
- Constipation chronique
- Prolapsus rectal
- Intussusception
- Cancer colorectal et polyposse colique
- Autres malignités gastro-intestinales

Gastro-intestinal (hépatobiliaire)

- Insuffisance pancréatique
- Pancréatite aiguë récurrente (chez les patients présentant une insuffisance pancréatique)
- Boue biliaire ou cholélithiase
- Cirrhose biliaire

Complications métaboliques

- Diabète lié à la fibrose kystique : complications microvasculaires (≥10 années à partir du diagnostic)
- Maladie osseuse liée à la fibrose kystique ou ostéoporose : un risque de fracture accru
- Calculs urétériques
- Oligoménorrhée

Infertilité masculine

- Absence bilatérale congénitale des canaux déférents

Problèmes communs compliquant la fibrose kystique et son traitement

Conditions de santé mentale

- Dépression
- Anxiété

Complications de l'accès vasculaire

- Risque de thrombose avec les dispositifs d'accès vasculaire

Complications liées aux médicaments

- Réactions d'hypersensibilité et intolérance aux antibiotiques
- Perturbation vestibulo-auditive, y compris les acouphènes
- Maladie rénale chronique

Complications métaboliques

- Le surpoids et l'obésité (en particulier chez les patients présentant des fonctions pancréatiques exocrines)

Complications post-transplantation (en rapport avec la fibrose kystique)

- Maladie rénale chronique et insuffisance rénale (chez les personnes atteintes ou sans diabète lié à la fibrose kystique avant la transplantation)
- Organismes multirésistants contribuant aux voies respiratoires
- Cancer chez les survivants à long terme (y compris gastro-intestinal, les cancers de la peau et les cancers urogénitaux)

Conclusion

Au cours des dernières décennies, nous avons assisté à des progrès majeurs dans les approches de diagnostic et de traitement précoces des personnes atteintes de fibrose kystique. Ces progrès comprennent, entre autres, la reconnaissance généralisée du syndrome de Nimègue (NBS), une meilleure compréhension de l'importance d'équipes de soins multidisciplinaires hautement qualifiées et une meilleure définition des stratégies optimales de traitement et de gestion des principales manifestations de la fibrose kystique. Tous ces aspects des soins de santé ont entraîné des changements dans la population mondiale des personnes atteintes de fibrose kystique et de celles souffrant d'un dysfonctionnement du CFTR.

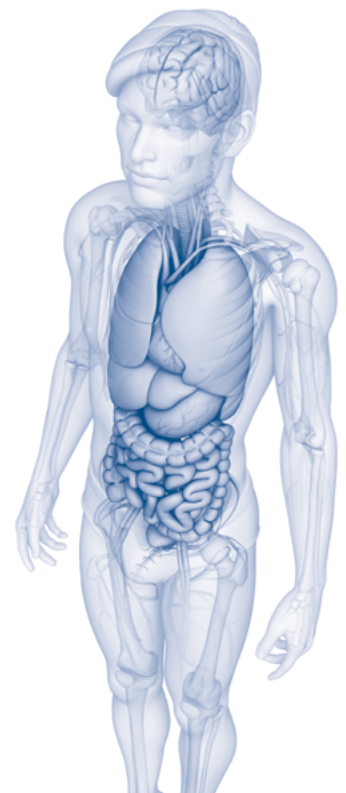
Avec l'évolution du spectre de la fibrose kystique, de nouveaux défis sont apparus. De nombreux patients présentent aujourd'hui un phénotype plus léger que dans les décennies précédentes, et trouver le bon équilibre entre la mise en œuvre des thérapies nécessaires et la charge du traitement est devenu une priorité croissante dans les soins cliniques. Les progrès des technologies génétiques ont facilité l'annotation des variantes comme potentiellement pathogènes, le nombre de ces variantes augmentant rapidement avec le temps, mais les tests génétiques ont permis d'identifier plus facilement les individus présentant peu de manifestations phénotypiques, pour lesquels le risque de progression de la maladie, et donc l'avantage d'un diagnostic, n'est pas encore bien défini. Malgré la grande disponibilité des technologies de séquençage du génome, les tests fonctionnels visant à définir l'étendue du dysfonctionnement de la CFTR doivent encore être largement appliqués dans un cadre clinique et nécessitent une validation supplémentaire. La manière dont les chercheurs utiliseront ces différentes méthodes à l'avenir ne concerne pas seulement les pays où la fibrose kystique est traditionnellement diagnostiquée, mais aussi les PRFM où l'accès aux installations offrant des tests fonctionnels tels que le test du chlorure de sueur est actuellement limité.

Les nouveaux médicaments qui ciblent le défaut de base de la fibrose kystique ont donné de l'espoir aux patients, et les progrès dans le développement de médicaments ont été substantiels au cours de la dernière décennie. Cependant, ces médicaments ont un coût économique élevé, qui est principalement dû aux coûts associés au développement des médicaments plutôt qu'aux coûts de production. La façon dont les personnes atteintes de fibrose kystique et leurs défen-

seurs réagissent aux décisions de financement des systèmes de santé — la disponibilité des composés actuels variant déjà considérablement, même entre les pays développés — pourrait avoir un impact sur la disponibilité de nouveaux traitements à l'avenir, non seulement pour la fibrose kystique, mais aussi pour d'autres maladies rares. De nouveaux types de partenariat entre les entreprises pharmaceutiques et les organismes de remboursement pourraient être nécessaires, et des solutions innovantes pourraient être requises pour les PRFM, afin de garantir que les patients du monde entier aient accès à des thérapies efficaces et que le fossé entre ceux qui bénéficient d'une thérapie et ceux qui n'en bénéficient pas ne se creuse pas davantage.

Avec les progrès continus, la fibrose kystique est passée d'une maladie essentiellement pédiatrique à une maladie qui donne la chance à plusieurs patients qui en sont atteints d'accéder au début de l'âge adulte en maintenant un bon niveau de santé (bien qu'au prix de traitements continus et souvent intenses). Comme la mortalité précoce devient moins fréquente, les soins pour les patients âgés atteints de fibrose kystique ne seront plus rares, et ces soins pourraient nécessiter une nouvelle génération de prestataires de soins de santé ayant une formation spécifique et des compétences générales pour gérer les complications émergentes de la fibrose kystique à un âge plus avancé. La population adulte croissante pourrait également exiger des prestataires de soins de santé qu'ils reconsidèrent les éléments des soins qui doivent être dispensés directement par l'équipe multidisciplinaire des centres de fibrose kystique et ceux qui peuvent être entrepris à distance grâce aux nouvelles technologies pour surveiller le bien-être des patients.

Nous vivons une époque passionnante pour la fibrose kystique, une maladie qui est souvent considérée comme un modèle en ce qui a trait aux soins et un modèle de progrès dans le développement de thérapies ciblées pour les maladies génétiques. Les progrès en matière de santé s'accompagnent de nouvelles opportunités et de nouveaux défis, et la communauté FK doit maintenant s'y préparer afin que les professionnels de la santé, travaillant au sein d'équipes multidisciplinaires hautement qualifiées, puissent continuer à fournir des soins exceptionnels aux personnes atteintes de cette maladie aux multiples facettes dans le futur. ◀



Huiles essentielles contre les isolats bactériens

de patients atteints de fibrose kystique

Sources: Essential oils against bacterial isolates from cystic fibrosis patients by means of antimicrobial and unsupervised machine learning approaches
Sci Rep 10, 2653 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59553-8>

**Rino Ragno,
Rosanna Papa,
Alexandros Patsilnakos,
Gianluca Vrenna,
Stefania Garzoli,
Vanessa Tuccio,
Ersilia Vita Fiscarelli,
Laura Selan &
Marco Artini**

Auteurs(es)
internationales

Les infections récurrentes et chroniques des voies respiratoires chez les patients atteints de fibrose kystique (FK) entraînent des lésions pulmonaires progressives et représentent la principale cause de morbidité et de mortalité. Le *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) est l'une des bactéries qui causent les infections les plus précoces chez les nourrissons et les enfants atteints de FK. Elle apparaît dès le début de l'adolescence. Les patients sont dès lors chroniquement infectés par des bactéries à Gram négatif non fermentescible. *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) est la plus importante et la plus récurrente. L'utilisation intensive de médicaments antimicrobiens pour lutter contre les infections pulmonaires conduit inévitablement à l'apparition de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques. De nouveaux composés antimicrobiens devraient être identifiés pour surmonter la résistance aux antibiotiques chez ces patients. Des données intéressantes ont récemment été rapportées dans la littérature sur l'utilisation de composés d'origine naturelle qui ont inhibé *in vitro* la croissance bactérienne de *S. aureus* et *P. aeruginosa*. Parmi ceux-ci, les huiles essentielles semblaient être les plus prometteuses. Dans ce travail est rapportée une étude approfondie sur 61 huiles essentielles (HE) contre un panel de 40 souches cliniques isolées provenant de patients atteints de FK. Pour réduire la procédure *in vitro* et rendre l'étude aussi convergente que possible, des algorithmes de clusterisation par apprentissage automatique ont d'abord été appliqués pour sélectionner un nombre réduit de souches représentatives parmi le panel de 40. Cette approche nous a permis d'identifier facilement trois HE capables d'inhiber fortement la croissance bacté-

rienne de toutes les souches bactériennes. Il est intéressant de noter que l'activité antibactérienne des HE n'est absolument pas liée au profil de résistance aux antibiotiques de chaque souche. Compte tenu des résultats obtenus, une utilisation clinique des HE pourrait être suggérée.

La fibrose kystique (FK), l'une des maladies génétiques mortelles les plus courantes dans la population caucasienne, est une maladie autosomique récessive qui touche 70 000 personnes dans le monde (Fibrose kystique Canada). Le gène défectueux, identifié en 1989, est le régulateur de conduite transmembranaire de la fibrose kystique (CFTR) qui est porté par 4 % des personnes (parmi les personnes caucasiennes). Comme le CFTR code pour un canal de chlorure de la surface des cellules épithéliales, les patients atteints de FK manifestent divers problèmes multi organes causés par l'altération de la sécrétion de sodium et de chlorure à travers les membranes cellulaires et par la déshydratation luminale qui en résulte. L'altération de la clairance mucociliaire, qui devrait éliminer tous les microbes pénétrant dans les voies respiratoires, entraîne la production d'un mucus épais et déshydraté dans le poumon des personnes atteintes de FK, ce qui favorise la colonisation bactérienne chronique des voies respiratoires.

La microbiologie des voies respiratoires de la FK est particulière. Au stade précoce de la vie, elle se caractérise par la présence de la bactérie Gram positif *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). Dans l'ensemble, en 2017, plus de la moitié des personnes atteintes avaient au moins une culture positive pour le *S. aureus* sensible à

la méthicilline (MSSA). La prévalence la plus élevée de *S. aureus* résistant à la méthicilline (SARM) se produit chez les individus âgés de 10 à 30 ans, tandis que le SARM atteint son maximum chez les patients de moins de 10 ans (Cystic Fibrosis Foundation, 2017. Registre des patients annuel Data Report. (<https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2017-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>).

Au début de l'adolescence, les poumons des patients atteints de FK sont chroniquement infectés par des bactéries à Gram négatif non fermenté. Parmi celles-ci, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) est la plus importante et la plus récurrente, de sorte que 30% des enfants atteints de FK et jusqu'à 80% des adultes FK (25 ans et plus) ont des poumons chroniquement colonisés par cet agent pathogène.

P. aeruginosa isolé des sécrétions respiratoires présente une grande diversité phénotypique et développe des mutations génétiques au fil du temps pour s'adapter et survivre dans l'environnement complexe des voies respiratoires de la personne atteinte de la FK. Le phénotype mucoïde de *P. aeruginosa*, défini par la surproduction d'alginate exopolysaccharidique dans les poumons des patients atteints de FK, est une caractéristique de l'infection chronique et prédictive d'un mauvais pronostic. En effet, *P. aeruginosa* mucoïde a également été associé à un échec de l'éradication et, comparé à son homologue non mucoïde, il présente une résistance accrue à de multiples antibiotiques et aux effecteurs immunitaires de l'hôte.

Grâce aux traitements actuels, l'espérance de vie des patients atteints de FK n'a cessé de croître, atteignant une durée de vie moyenne de 40 ans. En supposant une tendance positive de l'amélioration des soins cliniques qui suivrait son rythme actuel, les patients atteints de FK nés en 2010 devraient vivre jusqu'à 50 ans.

L'utilisation intensive de médicaments antimicrobiens pour lutter contre les infections pulmonaires entraîne inévitablement l'apparition de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques. De nouveaux composés antimicrobiens doivent être identifiés pour surmonter la résistance aux antibiotiques pendant le traitement des infections pulmonaires causées par la FK.

Des recherches récentes ont révélé que quelques petites molécules, telles que des peptides ou des mannosides, ont montré une efficacité prometteuse dans la prévention et le traitement des infections *in vivo* par des biofilms bactériens et fongiques. Néanmoins, en

raison de leur mécanisme d'action basé sur une liaison spécifique à une cible principale, on sait que l'utilisation de petites molécules permet de sélectionner des souches de plus en plus résistantes. Il est intéressant de noter que, dans la littérature récente, certains rapports sur l'utilisation de composés dérivés naturels ont montré *in vitro* la possibilité d'inhiber le développement d'infections associées à la FK. Les huiles essentielles, en particulier, semblaient être les agents les plus prometteurs parmi les composés naturels testés. Cette analyse fait état d'une étude approfondie portant sur 61 huiles essentielles (HE) contre un panel de 40 souches bactériennes isolées chez des patients atteints de FK.

Afin de réduire la procédure *in vitro* et de rendre l'enquête aussi convergente que possible, le flux de travail suivant a été emprunté. Des algorithmes et des techniques d'apprentissage automatique non supervisés, tels qu'ils ont été mis en œuvre dans Python language, ont d'abord été appliqués pour prélever un nombre plus restreint de souches représentatives (RS) parmi les 40 faisant partie du panel. À cette fin, un certain nombre de descripteurs catégoriels ont été recueillis et utilisés pour regrouper les souches isolées de FK. Les centroïdes du cluster ont indiqué les RS à étudier pour leur sensibilité à une liste d'HE commerciales à doses fixes. Trois HE ont montré une grande efficacité pour réduire la croissance des micro-organismes et ont donc été rapidement testées contre tous les isolats cliniques disponibles. Les trois HE ont confirmé l'hypothèse initiale démontrant leur capacité à inhiber la croissance bactérienne. La chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) a ensuite été réalisée sur les trois HE afin d'étudier les composants chimiques les plus probables d'être les principaux responsables de l'activité antibactérienne.

Discussion

Il a été démontré que l'administration à long terme d'antibiotiques pour prévenir et traiter les infections des voies respiratoires chez les patients atteints de FK est associée à l'émergence de micro-organismes résistants aux antimicrobiens multi médicaments (MDR).

En particulier, l'acquisition des gènes *mecA/mecC* chez *S. aureus* et l'accumulation des mécanismes de résistance après exposition aux antibiotiques chez *P. aeruginosa*, deux pathogènes clés du poumon des personnes atteintes de la FK, qui sont préoccupants dans ce contexte.

La multirésistance aux médicaments limite considérablement les options thérapeutiques efficaces, ce qui affecte les résultats cliniques et le pronostic des patients. C'est pourquoi l'identification et le développement de nouveaux agents antibactériens sont fondamentaux pour améliorer la survie et la qualité de vie des personnes atteintes de FK. Il est donc souhaitable de mettre au point des agents antimicrobiens dotés de nouveaux mécanismes moléculaires qui pourraient permettre de lutter contre les maladies infectieuses bactériennes sans diffuser la résistance aux antibactériens.

Des algorithmes d'apprentissage automatique non supervisés appliqués à un panel de 40 souches de *S. aureus* et *P. aeruginosa* isolées provenant de patients atteints de FK ont permis de sélectionner un nombre plus restreint de souches représentatives en utilisant les caractéristiques phénotypiques et génotypiques comme descripteurs catégoriels. Par conséquent, l'activité antibactérienne de toutes les HE testées a été évaluée initialement sur neuf souches bactériennes sélectionnées: six souches représentatives de *P. aeruginosa* et trois souches représentatives de *S. aureus*. L'activité des 61 HE a également été évaluée sur des souches de référence. Les tests antimicrobiens ont permis d'identifier 3 HE (CEO, BEO et CCPEO) sur les 61 testées, qui ont présenté une plus forte activité antibactérienne sur les souches bactériennes sélectionnées précédemment et sur les souches de référence. L'activité antibactérienne des 3 HE sélectionnées a ensuite été étendue à toutes les souches des deux espèces. Il est intéressant de noter que les trois HE ont montré un pouvoir antimicrobien maximal sur toutes les souches étudiées. Rien ne peut encore être exclu quant au rôle des composés chimiques. De futures études impliquant l'application de l'apprentissage machine, seront consacrées à l'analyse de l'importance du constituant chimique soit sur la modulation du biofilm, soit dans les pouvoirs antibactériens.

Plusieurs documents ont été rédigés afin d'élucider le mécanisme d'action antimicrobienne des HE. Par exemple, le Cinna aldéhyde, le principal composant de la cannelle, est capable de perturber le potentiel transmembranaire de *P. aeruginosa*.

En outre, des HE de différentes origines (lavande, citronnelle, marjolaine, menthe poivrée, tea tree et bois de rose) montrent une activité antimicrobienne contre le complexe *Burkholderia cepacia* en induisant des changements dans la composition des acides gras de la membrane, suivis d'une rupture de la membrane. En outre, l'oxyde d'éthylène d'*Alluaudia procera* a été actif contre *S. aureus* ATCC25923, une souche mul-

tirésistante. Les données rapportées ont confirmé la possibilité d'utiliser les HE comme stratégies thérapeutiques dans les souches multirésistantes, probablement en raison de la composition hétérogène des huiles elles-mêmes.

Lors de ce travail, nous avons notamment trouvé une activité antibactérienne des HE sans rapport avec le profil de résistance aux antibiotiques de chaque souche. Cette observation est particulièrement pertinente, car elle suggère l'utilisations potentielle des HE par administration topique en tenant compte de la complexité du profil de résistance aux médicaments du microbiote chez chaque patient.

En conclusion, l'approche appliquée ici a permis de réduire les étapes expérimentales et il a été possible d'identifier les HE les plus prometteuses sur la base d'évaluations probabilistes qui ont confirmé leur large spectre de puissance antibactérienne avec un ensemble réduit d'expériences.

D'après une enquête bibliographique (www.scopus.com), consulté le 13 décembre 2019, mots clés: huile essentielle, activité antibactérienne et résistance), aucune preuve de résistance à l'activité antibactérienne des HE n'a encore été signalée. Il s'agit d'une caractéristique particulièrement importante pour les candidats antibactériens à administrer dans le cas d'une maladie chronique telle que la FK.

En effet, certains articles font état d'une augmentation de la sensibilité aux antibiotiques après un traitement aux huiles essentielles.

Bien qu'une pléthore de publications n'ait pas montré le développement de la résistance aux HE, une publication très récente a suggéré l'induction de pompes d'efflux et la multirésistance aux médicaments chez *P. aeruginosa* par le Cinna aldéhyde, le principal composant de la cannelle. Par conséquent, à la lumière des récents rapports, il reste beaucoup de points à clarifier sur l'effet des huiles essentielles sur la multirésistance des bactéries aux médicaments. ◀

Note aux lecteurs :
nous vous conseillons de vous renseigner auprès de votre professionnel de santé avant d'entreprendre un quelconque démarche.

COVID-19 rencontre la fibrose kystique, pour le meilleur ou pour le pire ?

Sources : COVID-19 meets Cystic Fibrosis:
for better or worse?
Genes Immun 21, 260–262 (2020).
<https://doi.org/10.1038/s41435-020-0103-z>

Résumé

La fibrose kystique (FK) est l'une des affections récessives autosomiques limitant la vie les plus courantes chez les personnes caucasiennes. Le défaut de la protéine régulatrice de la conductance transmembranaire (CFTR) qui en résulte entraîne une sécrétion défectueuse de chlorure et de bicarbonate, ainsi qu'une dysrégulation des canaux sodiques épithéliaux (ENaC). Ces changements entraînent une mauvaise clairance mucociliaire, une réduction de la surface liquide des voies respiratoires et une réponse pro-inflammatoire exagérée, en partie causée par l'infection. Dans ce bref article, nous explorons le chevauchement de la physiopathologie de la FK et de l'infection par la COVID-19 et nous examinons comment la compréhension de l'interaction entre ces deux maladies peut éclairer les futurs traitements.

L'infection par la COVID-19 (SRAS-CoV-2) déclenche une tempête de cytokine, une septicémie et un syndrome de détresse respiratoire aiguë potentiellement mortel. Les patients atteints de fibrose kystique (FK) manifestent également un dysfonctionnement des cytokines et une hyper-inflammation qui chevauche la pathophysiologie de la COVID-19. Intuitivement, on pourrait conclure que les patients atteints de FK infectés par la COVID-19 seraient à haut risque de développer des symptômes graves de la maladie. En conséquence, les services de santé ont réagi par des politiques de protection ou de cocooning. Une expérience mendélienne randomisée est effectivement en cours, en temps réel, dans le cadre de laquelle des patients possédant deux copies mutantes du gène CFTR sont exposés à un nouveau virus. Si les virus respiratoires, tels que les rhinovirus et la grippe, sont associés à une augmentation des exacerbations pulmonaires, la morbidité et la mortalité dues à l'infection par le virus respiratoire syncytial (VRS) sont plus faibles que prévu

chez les enfants atteints de FK. Lors d'une précédente épidémie de VRS, on a constaté que relativement peu de patients atteints de FK tombaient gravement malades. Par exemple, à une époque où tant de bébés dépérissaient au point qu'une unité régionale de soins intensifs a dépassé sa capacité de ventilation pour les enfants, pas un seul enfant atteint de FK n'a été incommodé par le virus (observations personnelles AM sur deux décennies). Le peu de patients atteints de FK dans la cohorte VRS pourrait s'expliquer par la récente proposition selon laquelle le VRS aurait besoin d'une voie autophagique intacte pour se répliquer, ainsi que par la découverte de la dérégulation de l'autophagie dans les cellules FK. Il existe certaines spéculations selon lesquelles l'induction de l'autophagie, qui est accrue dans la FK, pourrait contrecarrer l'infection par la COVID-19, bien que les données restent limitées.

À l'inverse, il existe des raisons théoriques solides pour lesquelles on pourrait s'attendre à ce que la FK accentue plutôt qu'elle n'atténue l'impact de l'infection par la COVID-19. Les mutations CFTR perturbent le métabolisme cellulaire et exagèrent les effets pulmonaires et systémiques de l'infection par la COVID-19. Les mutations CFTR perturbent le métabolisme cellulaire et exagèrent les réponses inflammatoires pulmonaires, avec une dérégulation de l'assemblage du complexe multiprotéique de l'inflammasome NLRP3 qui traite les cytokines pro-inflammatoires (Figure 1). Le virus du SRAS-CoV-2 pénètre dans les cellules hôtes en utilisant une protéine de pointe pour se lier à la protéine de la membrane cellulaire, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2). L'entrée dans la cellule, par l'intermédiaire de l'ECA2, est facilitée par l'enzyme furine, ce qui fait de ces deux facteurs des acteurs essentiels de l'infection. L'ECA2 possède un site potentiellement activé par la furine, qui convertit et active les glycoprotéines de surface virales et régule également l'ENaC. L'activation de la furine, qui

**Rebecca Cosgriff,
Susannah Ahern,
Scott C. Bell,
Keith Brownlee,
Pierre-Régis Burgel,
Cass Byrnes,
Harriet Corvol,
Stephanie Y. Cheng,
Alexander Elbert,
Albert Faro,
Christopher H. Goss,
Vincent Gulmans,
Bruce C. Marshall,
Edward McKone,
Peter G. Middleton,
Rasa Ruseckaite,
Anne L. Stephenson,
Siobhán B Carr**

Auteurs(es)
internationales

est augmentée dans la FK, ainsi que les dommages cellulaires induits par les viroporines, pourraient être à l'origine d'une régulation à la hausse de la NLRP3 et d'une inflammation. Nous sommes nombreux à avoir signalé que l'inflammasome NLRP3 est anormal dans les cellules FK.

Le rôle de la furine dans la pathogenèse virale a récemment été examiné et les auteurs déclarent que « la pathogénie de certains COV a été précédemment liée à la présence d'un site de clivage de type furine dans la séquence de la protéine S ». Par exemple, l'insertion d'un site de clivage similaire dans la protéine S du virus de la bronchite infectieuse (IBV) entraîne une pathogénicité plus élevée, des symptômes neuronaux prononcés et un neurotropisme chez les poulets infectés. Il est donc tout à fait plausible que l'activité de la furine soit un facteur clé dans les infections à la COVID-19 et il sera important de tester les inhibiteurs de la furine en tant qu'agents thérapeutiques dans les études futures. Le virus du SRAS-CoV-2 imiterait l'activation protéolytique de l'ENaC, un canal ionique qui est considérablement régulé à la hausse dans la FK, où il entraîne l'inflammation et est essentiel à l'homéostasie liquide de la surface des voies aériennes.

Il existe encore peu de données sur la réaction de la FK à l'infection par la COVID-19, bien que des informations préliminaires suggèrent que l'évolution de la maladie pourrait être plus douce que prévu. Sur le plan mondial, en se basant sur une population d'environ 100 000 patients, il y a eu plus d'une centaine de cas d'infection par la COVID-19 chez les personnes atteintes de FK, dont environ 90 % présentaient relativement peu de symptômes et de complications. Bien que les chiffres et les résultats puissent simplement refléter une protection efficace, il est très probable que certaines régions, comme l'État de New York et le nord de l'Italie, auraient signalé un nombre important de décès par FK-COVID-19 si les patients y avaient été très sensibles.

Si d'autres expériences cliniques indiquent que l'évolution de l'infection par la COVID-19 chez les patients atteints de FK est plus légère que prévu, on pourrait alors proposer que l'effet protecteur relatif associé à la FK puisse provenir des processus cellulaires affectés par la FK liés au traitement viral, notamment l'autophagie, la mitophagie, la fonction endosomale et le métabolisme cellulaire, qui peuvent tous être cooptés par la COVID-19 pour la réplication virale.

Nous émettons l'hypothèse que le traitement par modulateur CFTR pourrait également conférer un avantage supplémentaire aux patients souffrant de graves problèmes respiratoires dus à une infection par la COVID-19. Par exemple, la thérapie modulatrice CFTR administrée aux personnes atteintes de FK aide à restaurer la fonction cellulaire, augmente l'hydratation des voies respiratoires, réduit le stress oxydatif et régule l'activation de l'inflammasome NLRP3. L'influence de la CFTR dans les maladies respiratoires autres que la FK est intrigante et relativement mal comprise. Des rapports récents ont démontré qu'un dysfonctionnement de la CFTR acquise se produit chez les fumeurs, et que la réduction aiguë de la fonction CFTR due à l'extrait de fumée de cigarette peut être réversible par

un potentialisateur de la CFTR *in vitro*. Les porteurs de la mutation Phe508del (de loin la plus courante), trouvée chez plus de 70 % des patients, ont également été désignés comme ayant un risque accru de développer une bronchite chronique et une bronchiectasie.

Le rôle de la CFTR dans la COVID-19 doit être précisé chez les patients non atteints de FK. Dans un modèle de grippe, le correcteur CFTR, lumacaftor, s'est révélé capable d'inverser *in vitro* la régulation négative de la CFTR et de l'ENaC à la suite d'une infection virale et de restaurer le liquide de surface des voies aériennes. La CFTR et l'ENaC ont toutes deux été proposées comme sites de clivage théoriques pour l'enzyme protéinase 3CLpro du coronavirus, qui contrôle la réplication virale. La protéase transmembranaire à sérine 2 (TMPRSS2), qui peut faciliter l'entrée du virus dans la cellule hôte cible, réduit également l'activité de l'ENaC dans l'épithélium des voies respiratoires. Les résultats obtenus chez les personnes atteintes de FK peuvent fournir des indices sur la façon dont ces facteurs interagissent dans le monde réel.

L'importance clinique de la caractérisation des effets de l'infection par la COVID-19 chez les patients atteints de FK et la compréhension des éventuels effets protecteurs sous-jacents pourraient faire la lumière sur de nouvelles cibles et de nouvelles approches en matière de thérapie antivirale. Nous suggérons que les essais cliniques des médicaments modernes contre la FK soient explorés chez les personnes infectées par ce nouveau virus. En pratique, un essai pragmatique est déjà en cours, dont l'issue dépendra de la réponse à la COVID-19 chez les patients qui reçoivent ou non des combinaisons de médicaments modernes contre la FK, et nous invitons également tous les responsables des registres de la FK à collecter de telles données de cas-témoins afin d'éclairer les études futures. ◀

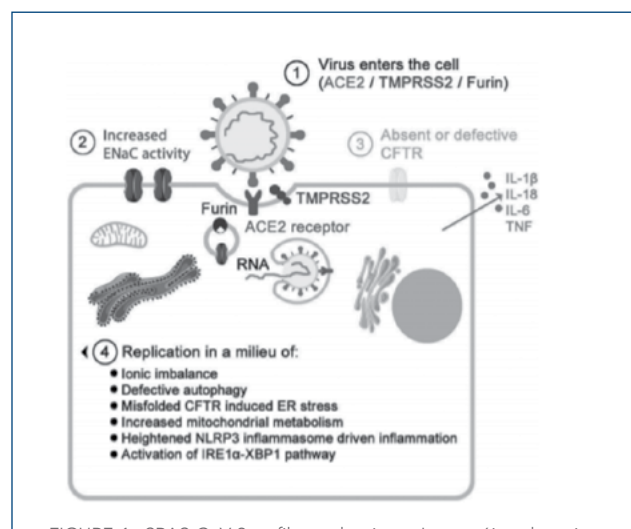


FIGURE 1 : SRAS-CoV-2 et fibrose kystique. La protéine de pointe sur le virion se lie à la protéine de membrane cellulaire ACE2. L'entrée cellulaire est facilitée par le TMPRSS2 et les enzymes furines, dont une ou plusieurs peuvent être altérées dans la FK. Une fois à l'intérieur de la cellule, le traitement viral peut être influencé par une inflammation excessive et/ou des processus cellulaires affectés par la FK, notamment l'autophagie, la mitophagie, la fonction endosomale et le métabolisme cellulaire, qui peuvent tous être cooptés par la COVID-19 pour la réplication virale.

Projeter l'impact d'un accès retardé à Trikafta pour les personnes atteintes de fibrose kystique

Sources : Projecting the impact of delayed access to elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor for people with Cystic Fibrosis
August 23, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.07.017>

**Sanja Stanojevic,
Katarina Vukovojac,
Jenna Sykes,
Felix Ratjena,
Elizabeth Tullis,
Anne L. Stephenson**

Auteurs(es)
internationales

Contexte

Les thérapies qui ciblent le défaut sous-jacent de la fibrose kystique (FK) auront probablement un impact sur les caractéristiques futures de la population FK et sur l'utilisation des soins de santé. Les objectifs de cette étude étaient d'estimer l'impact potentiel de l'elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor sur la morbidité et la mortalité et les conséquences d'un accès retardé au médicament.

1. Introduction

La prévision des résultats sanitaires peut favoriser une meilleure compréhension des besoins à long terme d'une population donnée et anticiper la demande de futurs services et ressources de soins de santé. Le développement de thérapies modulatrices régulières de la conductance transmembranaire de la fibrose kystique (CFTR) qui s'attaquent à la cause sous-jacente de la fibrose kystique (FK) pour plus de 90% de la population FK devrait modifier de manière significative les caractéristiques et les besoins d'utilisation des soins de santé de la population FK. Les essais cliniques de phase III de la combinaison de modulateurs CFTR la plus efficace, elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (TRI-KAFTA®), ont démontré une amélioration de la fonction pulmonaire et une réduction des exacerbations à court terme. Le traitement par modulateur CFTR peut également modifier la trajectoire de la maladie et les taux de mortalité à long terme. En conséquence, on s'attend à ce qu'un nombre croissant de patients adultes atteints de FK vivent avec cette maladie chronique, ce qui nécessite une planification et une anticipation minutieuses des besoins futurs du système de soins de santé. La triple combinaison de médicaments elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor a été approuvée par la

Food and Drug Administration américaine en octobre 2019; toutefois, le processus d'approbation et les délais prévus pour les autres pays ne sont pas clairs. En outre, l'approbation nationale d'un traitement ne se traduit pas nécessairement par la disponibilité immédiate d'une thérapie pour tous les patients, en particulier pour les traitements coûteux, lorsque les décisions concernant les prix des médicaments et la couverture par les régimes d'assurance peuvent être prolongées. Les thérapies de modification de la maladie ont le potentiel de transformer la vie des personnes vivant avec la FK et modifient la trajectoire clinique de la maladie. L'impact d'un accès tardif au médicament n'est pas bien compris. Les objectifs de cette étude étaient d'estimer l'impact potentiel de l'elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor sur la morbidité et la mortalité de la population des FK, ainsi que les conséquences d'un accès tardif à la médication.

2. Méthode

Un modèle de transition par microsimulation a été appliqué aux données du registre canadien des maladies infectieuses afin de prévoir la gravité des maladies pulmonaires, les exacerbations pulmonaires, les décès et les transplantations jusqu'en 2030 selon trois scénarios :

- 1) aucune disponibilité d'elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor;
- 2) disponibilité en 2021 (« précoce »);
- 3) disponibilité en 2025 (« retardée »).

Les données de la phase III publiées sur les effets du traitement ont été utilisées pour estimer les taux de transition entre les différents états de gravité de la maladie.

3. Résultats

La situation de santé des personnes FK composant la population initiale est résumée dans le tableau 3. Un total de 4440 personnes avaient des valeurs de fonction pulmonaire disponibles en 2018 ou des valeurs qui pouvaient être supposées (soit en reportant les mesures de 2017 [n = 393], soit en supposant un état de santé chez les enfants de moins de 6 ans [n = 530]).

3.1. Résultats projetés sur la base de la modélisation par microsimulation

Le tableau 3 expose les différentes populations qui ont été générées à partir du modèle de microsimulation selon les hypothèses clés concernant l'état de la maladie et l'effet du traitement.

(«précoce») et que le traitement était efficace pour ralentir la progression de la maladie pulmonaire, la population FK serait plus importante en 2030 et il y aurait moins de personnes vivant avec une maladie pulmonaire grave que si le médicament n'était pas disponible (tableau 3; fig. 2). En 2030, les projections se traduiraient par une diminution de 60% (95% IC 55,3; 63,9%) des personnes souffrant de maladies pulmonaires graves, et de 18% (95% IC 18,2; 19,0) d'individus en plus souffrant d'une maladie pulmonaire légère (tableau 3). Le report de la disponibilité de l'elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor jusqu'en 2025 («retardé») entraînerait lui aussi une diminution du nombre de personnes souffrant de maladies pulmonaires graves et une augmentation du nombre de personnes vivant avec une maladie

Table 3
Canadian CF population demographics and clinical characteristics based on baseline scenario and timing of introduction of elixacaftor/tezacaftor/ivacaftor using microsimulation model. Mean (SD) of 10 microsimulations presented unless otherwise indicated.

	Initial Population	Baseline (no new therapies)		Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor introduced in 2021 ('Early')		Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor introduced in 2025 ('Delayed')	
	2018	2025	2030	2025	2030	2025***	2030
Median age of survival [*]	57.6 **	59.1	58.4	62.5	67.5	59.0	63.1
(95% Confidence Interval)	(52.2-62.3)	(58.0; 60.2)	(56.9; 59.8)	(61.1; 63.8)	(66.7; 68.4)	(57.9; 60.3)	(62.4; 63.9)
Total Population	4440	4765 (10)	5415 (15)	4775 (14)	5497 (10)	4740 (16)	5450 (15)
Mild	2772	2799 (19)	3185 (12)	3113 (19)	3776 (15)	2869 (14)	3609 (20)
Moderate	1003	1064 (17)	1165 (14)	990 (11)	1071 (12)	1054 (16)	1084 (19)
Severe	380	404 (18)	443 (20)	232 (10)	232 (10)	341 (9)	340 (9)
Pulmonary Exacerbations	1988	2097 (40)	2310 (37)	1683 (19)	1700 (14)	1957 (25)	1957 (25)

^{*} calculated in the 5-year window (i.e. 2030 represents the median age of survival between 2026 -2030).

^{**} Does not match reported median age of survival for 2018 as the population included in this analysis are those with a reported lung function value. This value is included to be able to track the changes over time.

^{***} These values are not identical to baseline 2025 values because each model randomly simulations the rates and events in an individual subject.

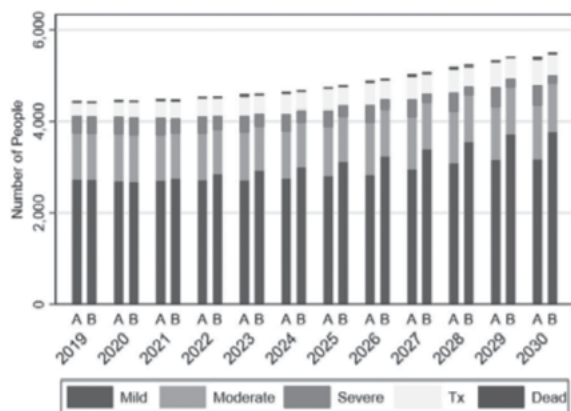


Fig. 2. Summary of disease state by year from a single simulation under baseline conditions (A) and elixacaftor/tezacaftor/ivacaftor introduction in 2021 (B).

3.1.1. Démographie et état des poumons

Dans le scénario de base, où les taux de transition actuels se poursuivent et où aucune nouvelle thérapie modulatrice n'est introduite, la population FK devrait passer de 4440 à 5415 personnes (ET 15) en 2030; elle se compose d'environ 35% d'enfants et de 65% d'adultes. En supposant que l'on ne dispose pas d'elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, nous avons estimé qu'il y aurait 3185 (ET 13) (~60%) individus dont l'état de la maladie serait léger, 1166 (ET 14) (~22%) modéré et 447 (~8%) grave d'ici 2030. Cependant, si tous les patients de plus de 12 ans présentant au moins une mutation F508del recevaient de l'elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor en 2021

pulmonaire légère, mais les pourcentages de modification de ces états seraient considérablement plus faibles que si le médicament était introduit de manière «précoce» (tableau 3).

3.1.2. Exacerbations pulmonaires

En appliquant aux prévisions de base les taux d'exacerbation de 2017, soit 0,09/an dans le groupe au stade «léger» de la maladie, 0,9/an dans le groupe au stade «modéré» et 2,2/an dans le groupe au stade «grave», le nombre estimé d'exacerbations pulmonaires nécessitant une hospitalisation ou des antibiotiques IV à domicile en 2030 augmenterait de 1988 à 2311 (ET 36) (tableau 3). Au total, on a estimé à 25370 (ET 177) le nombre d'exacerbations nécessitant une hospitalisation entre 2019 et 2030 si la trithérapie n'était pas disponible. Toutefois, si le médicament était disponible «précocement» et en supposant que les exacerbations aient été réduites de 63% (c'est-à-dire que les taux d'exacerbation seraient de 0,055/an dans le groupe des sujets au stade léger de la maladie, 0,55/an dans le groupe au stade modéré et 1,35/an dans le groupe au stade sévère), le nombre prévu d'exacerbations diminuerait, avec environ 4135 (95% IC 4042; 4226) exacerbations de moins entre 2021 et 2030. Pour ce qui est de l'introduction «retardée» du médicament, les résultats demeurent de 2141 (95% IC 2043; 2239) moins d'exacerbations entre 2025 et 2030, mais il y aurait beaucoup plus d'exacerbations évitées si l'on introduisait l'elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor «précocement» (fig. 3).

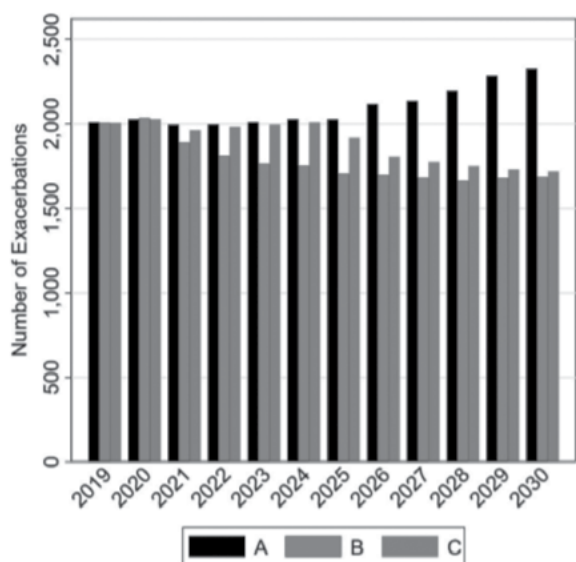


Fig. 3. Number of pulmonary exacerbations per year from a single simulation under the three scenarios: baseline (A), elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor introduction in 2021 (B) and delayed introduction of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in 2025 (C).

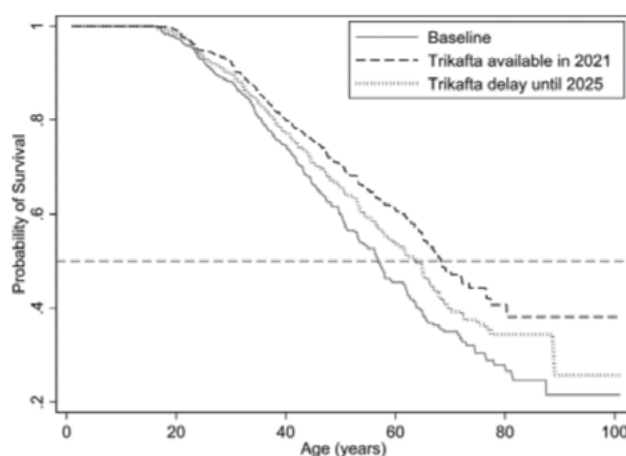


Fig. 4. Comparison of the projected median age of survival in 2030 from a single simulation in the baseline scenario (no new therapies or treatments, current transition rates), if elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor are introduced in 2021 ('Early'), and if elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor is delayed until 2025 ('Delayed').

3.1.3. Décès ou transplantation

Sans elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, l'âge médian de survie resterait stable entre 2018 et 2030 (tableau 3). En supposant que tous les patients admissibles commencent une trithérapie « précocement », le nombre total de décès serait réduit de 15% (95% IC 13,2; 18,4) d'ici 2030. En se basant sur le scénario initial, et après 10 ans de thérapie, l'âge médian de survie estimé augmenterait de 9,2 (IC à 95% 7,5; 10,8) ans d'ici 2030 et il y aurait 74 (IC à 95% 62; 86) décès de moins (tableau 3; fig. 4). Si le médicament était « retardé », le nombre de transplantations et de décès serait également réduit, mais dans une moindre mesure que si le médicament était introduit plus tôt. D'ici 2030, l'introduction « retardée » du médicament améliorerait l'âge médian de survie

de 3,3 ans (95% 1,7; 5,0), ce qui ferait 31 (95% IC 19; 44) décès de moins entre 2021 et 2030 (fig. 4). Si le médicament était disponible « tôt », on pourrait s'attendre à 146 transplantations de moins d'ici 2030, ce qui serait dû à un nombre réduit d'individus dont la fonction pulmonaire serait sévère et à 98 transplantations de moins si le médicament était « retardé ».

Conclusions

Un accès retardé à elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor aurait un impact négatif sur la santé pulmonaire et la survie dans la population FK. ◀



La recherche

en fibrose kystique : Espoir et défis

D^r André Cantin

Pneumologue
Professeur titulaire

Service de
pneumologie
Centre hospitalier
de l'Université de
Sherbrooke

Sherbrooke (Québec)
Canada

Une frontière est une structure complexe. Elle doit être défendue tout en permettant des échanges vitaux. La frontière entre l'air inspiré et notre corps est située à la surface muqueuse de nos bronches. L'air est constitué d'azote (80 %) et d'oxygène (20 %). Il est vital que nous ayons accès à l'oxygène de l'air pour assurer notre survie, mais cet air est également le véhicule pouvant transporter une myriade de poussières, bactéries, virus et autres germes. La surface de nos bronches est exposée à des produits toxiques tels que des oxydants et des enzymes des globules blancs pouvant dégrader les tissus.

Nous connaissons tous le phénomène d'oxydation. C'est le sort réservé à nos voitures rouillées et à l'argenterie ternie de nos grands-mères. Un chimiste définit l'oxydation comme la soustraction d'un électron à un produit. L'oxygène est un puissant oxydant pouvant soustraire des électrons aux lipides qui se retrouvent dans les membranes de nos cellules bronchiques. Il existe des oxydants beaucoup plus toxiques que l'oxygène. La fumée de la cigarette et celle de la marijuana contiennent plus de dix mille milliards d'oxydants dans chaque bouffée inspirée. De plus, les globules blancs de notre corps, qui sont censés nous protéger contre les bactéries, génèrent de puissants oxydants sous forme de peroxyde d'hydrogène et d'hypochlorite (eau de javel), ainsi que des enzymes protéolytiques permettant de tuer les microbes indésirables. Ces puissants oxydants et enzymes ont le potentiel de gravement endommager les cellules tapissant nos bronches. Heureusement, nous avons des mécanismes de défense contre ces dangers à la frontière de l'air et de nos bronches. Le plus important mécanisme de défense est le mucus.

Le mucus est composé principalement d'une famille de protéines appelées mucines. Les mucines, elles, sont composées d'acides aminés et de chaînes de sucre. Les chaînes de sucre constituent plus de 80 % du poids des mucines. Elles n'ont rien à voir avec le sucre que l'on consomme. Il s'agit de molécules ajoutées au mucus lors de la synthèse des mucines. La production de mucines dans le mucus augmente chaque fois que nous devons assurer notre degré de protection des bronches. Les mucines sont friandes d'eau. Au contact de l'eau, elles se déploient et forment un tapis fluide et glissant. Lorsqu'il y a moins d'eau, elles deviennent très visqueuses et collantes, telle une goutte de sirop d'érable séchée sur un comptoir. Le mucus déshydraté forme alors une couche visqueuse très adhérente aux parois des bronches. Nos travaux et ceux d'autres chercheurs ont démontré que le mucus abondant et visqueux peut protéger les cellules bronchiques contre les oxydants et les enzymes provenant des globules blancs. Il s'agit donc d'une barrière de protection naturelle de nos bronches. Par contre, le mucus peut également protéger les bactéries qui se retrouvent dans nos sécrétions respiratoires, ce qui facilite la colonisation des bronches par des germes pathogènes. C'est pourquoi une fois le stress oxydant résolu (par exemple, après une bronchite), il est très important que nos bronches puissent remettre de l'eau dans le mucus. Ainsi le mucus deviendra de nouveau fluide et pourra être évacué par le battement synchronisé des cils à la surface de nos bronches. Comment font nos bronches pour remettre de l'eau dans le mucus ? En faisant appel au cystic fibrosis transmembrane conductance regulator ou CFTR.

Le CFTR joue un rôle clé dans le contrôle de la viscosité du mucus ; tantôt le CFTR s'éteint en présence d'oxydants afin d'accroître la barrière protectrice du mucus, tantôt il s'active afin de chasser le mucus auquel sont collés des germes

pathogènes (bactéries, virus et mycoses). Le CFTR permet l'hydratation du mucus en agissant comme une porte qui s'ouvre et laisse passer le sel dans le mucus. L'eau suit toujours le sel et le mucus est ainsi liquéfié.

Lorsque le CFTR est absent ou ne fonctionne pas, il y a une croissance de bactéries et de mycoses dans les bronches qui mène aux symptômes respiratoires de la fibrose kystique. Avec le temps, l'infection chronique des bronches entraîne une perte de fonction respiratoire. Il est donc primordial de tout faire pour parer à l'absence de CFTR en faisant des traitements pour hydrater le mucus (le salin hypertonique nébulisé) et pour évacuer le mucus (la physiothérapie respiratoire). Souvent, les médecins ajoutent des antibiotiques par inhalation au plan de traitement afin de diminuer la charge bactérienne dans le mucus puisqu'elle entraîne de l'inflammation et la production supplémentaire de mucus.

La façon idéale d'hydrater le mucus reste le CFTR. Heureusement, il y a eu dernièrement de grandes avancées pharmacologiques qui nous permettent d'espérer la correction fonctionnelle du défaut du CFTR chez les personnes atteintes de fibrose kystique dont le défaut génétique comprend au moins un allèle (un allèle est une variante spécifique d'un gène) du type F508del. Environ 90 % des personnes FK du Québec portent au moins un allèle du type F508del. La triple thérapie commercialisée depuis 1 an aux États-Unis sous le nom de Trikafta corrige tellement bien le défaut du CFTR chez les porteurs de F508del que le test à la sueur se corrige, la fonction respiratoire s'améliore de 14 % et le nombre d'exacerbations respiratoires diminue de façon importante. Les patients voient également leur poids s'améliorer. L'accès à cette médication est plus que souhaitable, mais pour des raisons difficiles à expliquer ce produit n'est toujours pas commercialisé au Canada.

Il existe plusieurs autres approches de correction de la fonction du CFTR qui sont à l'étude. De nombreux chercheurs utilisent une approche pharmacologique classique, alors que d'autres visent à corriger la fonction du CFTR par l'insertion d'un canal de chlorure artificiel (par exemple la molécule antifongique amphotéricine B) ou par la livraison de vecteurs transportant des éléments moléculaires pouvant éditer le gène défectueux. Ces dernières avancées en génie moléculaire génétique ont été rendues possibles grâce aux travaux des professeurs Emmanuelle Charpentier de la France et Jennifer A. Doudna des États-Unis qui ont découvert la technologie CRISPR/Cas9. Le comité Nobel leur a d'ailleurs attribué le prix Nobel de la chimie de 2020 pour leur découverte qui permet d'éditer ou de corriger un défaut spécifique d'un allèle tel que le F508del. Il est maintenant possible de faire cette correction in vitro et même in vivo chez des animaux. L'arrivée de cette technologie en clinique de FK est attendue d'ici quelques années. L'avantage d'une correction génique est sa permanence qui fait qu'une personne FK n'aurait plus besoin de prendre de médicaments correcteurs du CFTR.

En attendant l'arrivée de cette technologie, il est important que nous puissions travailler tous ensemble pour maintenir la santé des personnes FK, accélérer la recherche et surtout assurer l'accès aux médicaments dont les Canadiens atteints de FK sont présentement privés. L'absence d'accès aux traitements est une situation inacceptable qui doit être corrigée sans délai. Soyons solidaires et travaillons tous ensemble pour que ces avancées de la recherche se transforment en réalité pour tous les Canadiens atteints de fibrose kystique.

Efficacité des battements auditifs binauraux

dans la cognition, l'anxiété
et la perception de la douleur :
une méta-analyse

Sources: Efficacy of binaural auditory beats in cognition, anxiety, and pain perception: a meta-analysis. Psychological Research 83, 357–372 (2019).
<https://doi.org/10.1007/s00426-018-1064-8>

**Miguel Garcia-Argibay,
Miguel A. Santed,
José M. Reales**

Auteurs(es)
internationales

Résumé

Les battements auditifs binauraux sont un phénomène perceptif qui se produit lorsque l'on présente séparément à chaque oreille deux tons dont la fréquence diffère légèrement. Il a été révélé que les battements binauraux peuvent, entre autres, influencer la cognition et les états mentaux. L'objectif de cette méta-analyse était d'étudier l'effet des battements binauraux sur la mémoire, l'attention, l'anxiété et la perception de la douleur. Vingt-deux études ont répondu à nos critères d'inclusion pour cette méta-analyse. Les résultats, basés sur 35 tailles d'effet, ont montré un niveau d'effet global moyen, significatif et constant ($g = 0,45$). Les résultats de la méta-régression ont indiqué qu'il ne semble pas nécessaire de masquer les battements binauraux avec un bruit blanc ou un bruit rose en matière d'efficacité, on obtient des effets similaires avec des battements binauraux non masqués. En outre, les résultats suggèrent que l'exposition aux battements binauraux avant, et pendant la tâche donne des résultats supérieurs à l'exposition pendant la tâche. La durée d'exposition a contribué de manière significative au modèle en indiquant que des périodes plus longues sont recommandées pour garantir une efficacité maximale. Notre méta-analyse vient s'ajouter aux preuves croissantes que l'exposition aux battements binauraux est un moyen efficace d'affecter la cognition, au-delà de la réduction des niveaux d'anxiété et de la perception de la douleur sans formation préalable, et que la direction et l'ampleur de l'effet dépendent de la fréquence utilisée, du temps d'exposition et du moment où l'exposition a lieu.

Conclusion

L'objectif de cette méta-analyse était de fournir une estimation globale de l'efficacité des battements auditifs binauraux sur deux fonctions cognitives (la mémoire et l'attention), ainsi que sur l'anxiété et l'analgésie. Nous avions l'intention de répondre à deux questions: (a) quelle était l'ampleur globale de l'efficacité de l'exposition aux battements binauraux sur les résultats sélectionnés, et (b) y avait-il des attributs des battements binauraux qui modéraient systématiquement cette efficacité?

Cette méta-analyse a fourni des preuves solides, bien que modestes, concernant l'efficacité des battements binauraux sur la mémoire, l'attention, l'anxiété et l'analgésie. Sur la base de nos résultats, nous pouvons observer que l'exposition aux battements binauraux alpha (3 ES), bêta (10 ES), gamma (1 ES) et thêta (6 ES) a affecté les performances des tâches requérant la mémoire, et que cet effet dépend de la fréquence utilisée: effet positif pour les fréquences alpha, bêta et gamma, et négatif pour la fréquence thêta (à l'exception des études 2 et 27). Par ailleurs, les battements binauraux se sont avérés efficaces pour réduire la quantité de médicaments requis pour l'anesthésie préopératoire. Les études 10 et 21 ont toutes deux appliqué des battements binauraux multicouches, tandis que l'étude 25 n'a pas fait état de la fréquence utilisée. L'efficacité des battements binauraux dans la réduction des niveaux d'anxiété après l'exposition au delta/thêta a également été confirmée dans toutes les études incluses ($k = 5$), bien que l'étude 29 n'ait pas mentionné la fréquence utilisée.

Enfin, on remarque que l'attention a également été affectée par l'exposition aux sons binauraux. Toutes les études ($k = 7$), à l'exception de l'étude numéro 17, ont montré des effets positifs sur l'attention en utilisant les fréquences alpha, bêta et gamma; sur la base de nos résultats, nous pouvons supposer que la réduction de l'efficacité observée dans l'étude 17 était due au moment de l'exposition — uniquement pendant la tâche — et au masquage du rythme binaural par la musique. En ce qui concerne ces variables modératrices potentielles, les résultats ont fourni des preuves appuyant l'hypothèse selon laquelle le moment de l'exposition joue un rôle essentiel dans l'efficacité des battements binauraux, montrant un effet plus important lorsque l'exposition se produit avant, et pendant l'exécution d'une tâche. En outre, il semble que le temps d'exposition ne produise pas d'accoutumance aux battements binauraux comme cela a été initialement supposé (Vernon, Peryer, Louch, & Shaw, 2014). Au contraire, nos résultats indiquent une relation positive entre le temps d'exposition et l'ampleur de l'effet, ce qui reflète le fait que non seulement il est conseillé de passer par une phase d'induction pour s'assurer que la fréquence souhaitée est entraînée par le moment où commence l'événement ou la tâche à mesurer, mais aussi que le temps d'exposition doit être suffisamment long pour obtenir un bénéfice maximal.

Conformément à cette suggestion, il est recommandé de procéder à une phase d'induction afin de s'assurer que la fréquence souhaitée est entraînée par le moment où l'événement ou la tâche à mesurer commence, mais aussi que le temps d'exposition est suffisamment long pour obtenir un bénéfice maximal. Des études récentes ont démontré que pour provoquer des changements dans presque toutes les régions corticales, l'exposition aux battements binauraux devait durer de 9 à 10 minutes (Jirakittayakorn & Wongsawat, 2017; Seifi Ala, Ahmadi-Pajouh, & Nasrabadi, 2018). En ce qui concerne le masquage des battements binauraux, nos conclusions ont indiqué que les battements non masqués étaient associés à des tailles d'effet plus importantes que les battements binauraux masqués par la musique, mais aucune différence n'a été constatée en ce qui concerne le bruit rose ou le bruit blanc. Nous pouvons émettre l'hypothèse selon laquelle la moindre efficacité observée avec les battements binauraux intégrés à la musique pourrait être due à une certaine interférence entre les fréquences présentes dans la musique et les battements binau-

raux, car il a été signalé que les rythmes musicaux, même lorsqu'ils ne sont pas strictement périodiques, entraînent le mouvement du corps (London, 2004; McAuley, 2010; Phillips-Silver & Keller, 2012).

En ce qui concerne la fréquence des battements binauraux, nos résultats indiquent que les battements binauraux à fréquence complexe (c'est-à-dire multicouches) ont produit l'effet le plus important. En raison du nombre limité d'études qui se sont penchées sur les battements binauraux multicouches ($k = 3$), il est plausible que ces résultats ne soient valables que pour les procédures chirurgicales et ne puissent pas être généralisés à une plus large gamme d'applications telles que l'amélioration de la mémoire ou la réduction de l'anxiété. Les études futures devraient aborder cette question et déterminer si la réduction de l'analgésie peut être extrapolée à tous les types de procédures chirurgicales et autres domaines d'amélioration cognitive, et si les battements binauraux multicouches offrent un effet plus important que les battements binauraux simples.

Bien que la plupart des études aient trouvé des différences significatives entre la stimulation binaurale et les conditions de contrôle, il est nécessaire d'identifier pourquoi certaines études n'ont pas pu trouver de telles différences. Certaines variables pourraient potentiellement expliquer les différences entre les études en matière d'efficacité. Par exemple, une des variables qui pourraient jouer un rôle crucial dans l'efficacité des battements binauraux serait la fréquence porteuse, qui gagnerait à être étudiée dans le cadre de futures recherches afin de déterminer si différentes gammes de fréquences produisent des résultats autres. Le temps d'exposition, le moment de l'exposition (c'est-à-dire avant et pendant la tâche), et le type de son qui a été utilisé pour masquer le battement binaural sont d'autres variables pouvant modérer l'efficacité des battements binauraux que nous avons incluses dans cette méta-analyse.

En outre, nous ne devons pas oublier qu'il existe une différence de perception des battements binauraux entre les hommes et les femmes (Oster, 1973; Tobias, 1965) et que d'autres différences interindividuelles pourraient modérer les résultats. Par exemple, les niveaux individuels de dopamine méso-striatale — mesurés directement par le taux de clignement des yeux spontanés — ont été trouvés pour déterminer

le degré auquel les battements gamma binauraux affectent la cognition (Reedijk et al., 2013; Reedijk et al., 2015). Cela pourrait potentiellement s'expliquer par une plus grande sensibilité et un système dopaminergique méso-striatal plus réactif qui initie les processus neuronaux plus efficacement en raison d'un état hypodopaminergique, qui peut être prédit par le taux de clignement spontané (Jongkees & Colzato, 2016). Cette plus grande sensibilité est fréquente dans les différences liées à l'extraversion et implique une réactivité sensorielle accrue, comme des seuils auditifs et sonores plus bas (Smith, 1968; Stelmack & Campbell, 1974), et des amplitudes potentielles plus importantes liées à des événements visuels précoces comme le N1 (Rammsayer & Stahl, 2004). En outre, les introvertis semblent plus sensibles aux changements induits de l'activité dopaminergique, tandis que les extravertis présentent un mécanisme de compensation plus efficace par lequel l'homéostasie de la neurotransmission est maintenue (Rammsayer, Netter & Vogel, 1993). Il est donc primordial de déterminer comment ces variables affectent l'efficacité des battements binauraux et quelle est la fréquence porteuse optimale pour pouvoir utiliser les paramètres les plus efficaces et ainsi tirer le meilleur parti des battements binauraux. Pour les raisons susmentionnées, la fréquence des battements binauraux doit être ajustée en fonction du sexe de l'auditeur afin d'obtenir des résultats similaires et comparables en tenant compte des différences individuelles liées à l'extraversion. Une façon de réduire ces différences liées à l'extraversion pourrait consister à utiliser des tonalités porteuses à des fréquences plus élevées où aucune différence significative de sensibilité entre les extravertis et les introvertis n'a été observée (Stelmack & Campbell, 1974).

Un certain nombre de limitations ont pu influencer les résultats obtenus dans la présente méta-analyse. Par exemple, à l'exception de l'étude 29, les autres études incluses avaient une taille d'échantillon modeste ($n < 70$) qui peut compromettre la puissance statistique et les estimations en surestimant l'efficacité des battements auditifs. Le biais de publication est toujours un problème dans la méta-analyse, bien que les tests statistiques effectués n'aient pas suggéré la présence d'un biais de publication. Nous ne pouvons pas exclure la possibilité que si nous avions inclus toutes les études non significatives et donc non publiées, l'estimation des tailles d'effet ait été potentiellement plus faible. En outre, un plus grand nombre

d'études est nécessaire, car, à l'heure actuelle, il existe un très petit nombre d'études s'étant penchées sur les applications pratiques des battements auditifs binauraux. Aussi, malgré l'importance de la fréquence porteuse, nous n'avons pas pu l'intégrer dans notre analyse, car un grand nombre des études incluses (33 %) n'ont pas communiqué de telles informations. Il est essentiel de suivre les lignes directrices en matière de notification pour progresser dans ce domaine. Enfin, en raison du nombre limité d'études incluses ($k = 22$), les effets d'interaction n'ont pas pu être examinés et il est possible que la puissance statistique n'ait pas été suffisante pour effectuer une méta-régression. Les associations obtenues dans la méta-régression doivent être considérées avec prudence, car elles possèdent une capacité d'interprétation plus faible que celles obtenues à partir de comparaisons randomisées en raison de leur nature observationnelle et non causale (Thompson & Higgins, 2002).

Les résultats de cette méta-analyse sont encourageants et devraient être validés par des études sur des échantillons plus importants afin de garantir que l'efficacité observée peut être reproduite et appliquée à d'autres domaines tels que la mémoire implicite et épisodique. Par ailleurs, les résultats obtenus à partir des méta-régressions devraient également être confirmés dans des études futures, car ils sont limités, dans la mesure où les prédicteurs n'étaient pas fondés sur la théorie. Il est aussi essentiel de valider l'idée que l'exposition avant, et pendant la tâche produit une plus grande efficacité que pendant la tâche seulement. Pris ensemble, ces résultats suggèrent que les battements auditifs binauraux affectent la mémoire, les niveaux d'anxiété, l'attention et la douleur perçue de manière passive et automatique, et que la direction et l'ampleur de l'effet sont déterminées par la fréquence des battements binauraux, le moment et la durée de l'exposition. Les mécanismes qui expliquent comment la stimulation binaurale se traduit par des changements psychophysiologiques sont encore inconnus. Par conséquent, des travaux supplémentaires dans ce domaine sont nécessaires et pourraient conduire à une meilleure compréhension de ce phénomène et à de nouvelles applications pratiques dans lesquelles les battements binauraux pourraient s'avérer plus efficaces. ◀

Note aux lecteurs: nous vous conseillons de vous renseigner auprès de votre professionnel de santé avant d'entreprendre un quelconque démarche

VIVRE EN SANTÉ
 MARCHÉZ PLUS ÉNERGIQUEMENT:
 VOUS SÉNEZ PLUS VITE RENDU!
 ET PLUS VITE
 EN FORME

Kino-Québec

AVEC LA FIBROSE KYSTIQUE

Aiguisez votre souffle



SOYEZ ACTIF !



VIVRE
AVEC LA
FIBROSE KYSTIQUE



VIVRE AVEC LA FIBROSE KYSTIQUE

vivreaveclafibrosekystique.com

Vivre avec la fibrose kystique a pour mission
de promouvoir et de favoriser la qualité de vie
des personnes vivant avec la fibrose kystique.

VISION

Devenir la référence en soutien et accompagnement des personnes
vivant avec la fibrose kystique, et être le leader en diffusion d'information..

OBJECTIFS

- Promouvoir et protéger les droits et les intérêts des personnes vivant avec la fibrose kystique.
- Promouvoir les saines habitudes de vie des personnes vivant avec la fibrose kystique.
- Représenter et défendre les personnes du Québec vivant avec la fibrose kystique auprès des instances gouvernementales ou autres.
- Offrir du soutien aux personnes vivant avec la fibrose kystique.
 - Diffuser de l'information fiable.
 - Offrir de l'aide directe.

FAITES UN DON EN LIGNE

www.canadahelps.org/fr/dn/19678

