

# Rencontre chercheurs, patients et proches

Lundi 5 février 2024





# Présentation des jeunes chercheur(se)s

---

- SUIRE Bastien – *Quel est l'effet du Kaftrio dans infections pulmonaires chez les patients atteints de mucoviscidose ?*
- VALDÉS Lorena – *Impact de l'environnement dans la mucoviscidose*
- FOUBERT Maëlle – *Etude des interactions entre phages et bactéries pour l'optimisation de la phagothérapie*
- FELGEROLLE Chloé – *Pistes thérapeutiques pour les patients porteurs de mutations rares (introniques)*
- CHABLE DE LA HERONNIERE François – *Etude des dérégulations immunitaires dans la mucoviscidose et effet du Kaftrio*
- BORN-BONY Maëlys – *Rôle des cellules immunitaires régulatrices dans les infections à Pseudomonas aeruginosa*
- SERGHERAERT Johan – *Impact des mutations de CFTR sur les cellules osseuses résorptives dans la pathologie osseuse relative à la mucoviscidose*
- COSTES Floriane – *Infection persistante à Pseudomonas aeruginosa chez le poisson zèbre : réponse inflammatoire associée et étude dans un modèle mucoviscidose*
- TAILLANDIER Lou – *Passer du général au particulier avec une enquête participative : ExPaParM-Action*
- BOULIC Pierrick – *BiPlan : Impact des bactéries sur le fonctionnement du médicament KAFTRIO®*





# Présentation des jeunes chercheur(se)s

---

- LADUNE Raphaëlle – *Création et évaluation d'une application de suivi de la prise de décision en activité physique : MUCO\_BALAD*
- MARTIN-SERRANO ORTIZ Ángela – *Une approche chimique deux-en-un pour lutter contre Pseudomonas aeruginosa*
- GIORGI Marie – *Edition génomique pour traiter la mucoviscidose*
- NILLY Flore – *Traitement d'une infection persistante par Pseudomonas aeruginosa chez le poisson-zèbre*
- HAMON Laurine – *La maladie osseuse chez les patients atteints de mucoviscidose*
- SY Khadeeja Adam – *Combattre Aspergillus fumigatus avec les résolvines ?*
- BONNARDOT Margaux – *Eradication de bactéries résistantes aux antibiotiques par thérapie photodynamique*
- DERRIEN Julie – *Etude de la survie des patients atteints de mucoviscidose au niveau régional et national par différentes approches statistiques*
- CORNELIE Sarahdja – *Rééquilibrer la signalisation calcique pour réduire l'inflammation dans la mucoviscidose*

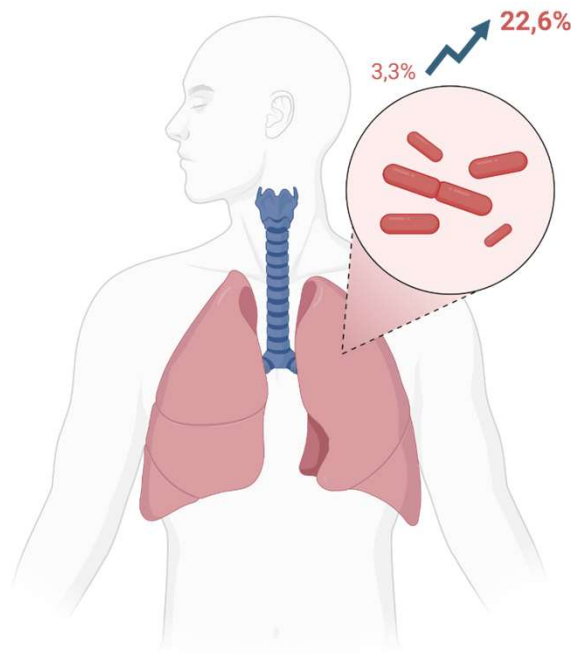


# Quel est l'effet du Kaftrio dans infections pulmonaires chez les patients atteints de mucoviscidose ?

Bastien Suire

Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale (IPBS), Toulouse  
 Encadrement : Céline Cougoule, Aurélie Gomes

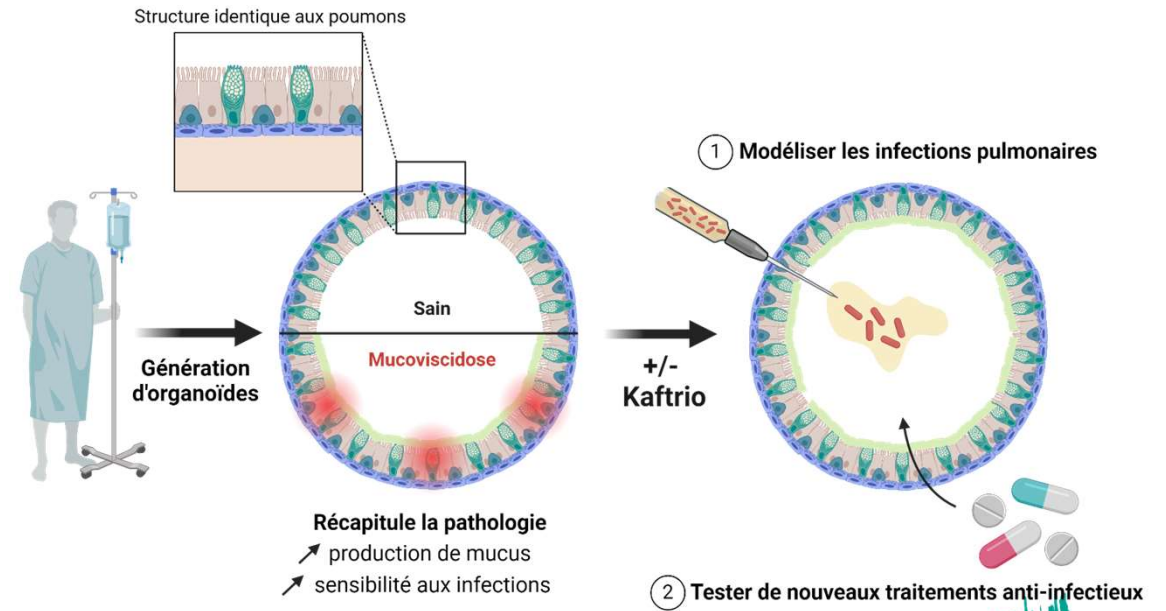
## Problématique



- Les **infections** par les mycobactéries atypiques ont **augmenté de 3,3% à 22,6%** en 20 ans
- **Top 10** des priorités dans la recherche sur la mucoviscidose
- Nécessité de trouver de **nouveaux traitements anti-infectieux**

## Objectif de mon projet de thèse

- **Modéliser l'infection** et tester de **nouvelles combinaisons de traitements anti-infectieux**



## Perspectives

L'identification de l'effet du Kaftrio, seul ou en combinaison avec d'autres traitements, dans les infections par mycobactéries atypiques et autres microbes, constituera un point de départ pour le développement de nouvelles stratégies anti-infectieuses chez les patients atteints de mucoviscidose.

# Impact de l'environnement dans la mucoviscidose

**VALDÉS Loréna**

Directrice de thèse: Albertina De Sario

Laboratoire PhyMedExp « Maladies Respiratoires et Environnement »,  
CNRS, INSERM, Université de Montpellier, France



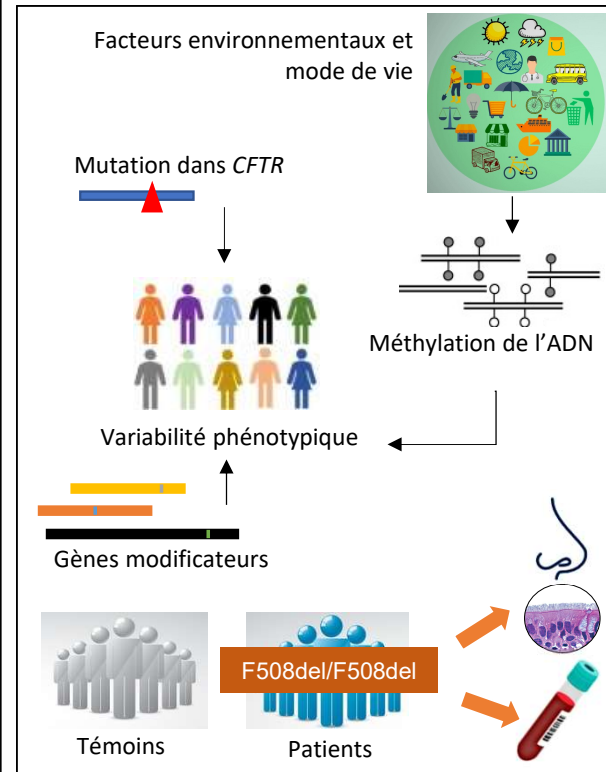
## Pourquoi des patients porteurs de la même mutation dans le gène *CFTR* (F508del/F508del) présentent une différence de sévérité de l'atteinte pulmonaire?

Identifier les gènes et les protéines impliqués dans la variabilité clinique des patients

- Modèle: cohorte de patients et témoins (sang total)
- Analyser la méthylation de l'ADN sur l'ensemble des gènes afin d'étudier le rôle des facteurs non héréditaires
- Identifier des corrélations entre la méthylation des gènes et les données cliniques du patient (VEMS, IMC, condition CF/témoins)
- Études fonctionnelles sur des lignées cellulaires et des cellules primaires bronchiques afin de déterminer par quel mécanisme la méthylation de l'ADN participe à l'expression de la maladie

## Quelles sont les perspectives pour les patients?

- Meilleure compréhension de la maladie et du rôle de l'environnement dans la sévérité de l'atteinte pulmonaire
- Biomarqueurs pronostiques utiles au suivi des patients
- Cibles thérapeutiques autres que *CFTR*



# Etude des interactions entre phages et bactéries pour l'optimisation de la phagothérapie

## FOUBERT Maëlle

Institut de Recherche en Infectiologie de Montpellier, CNRS, Montpellier

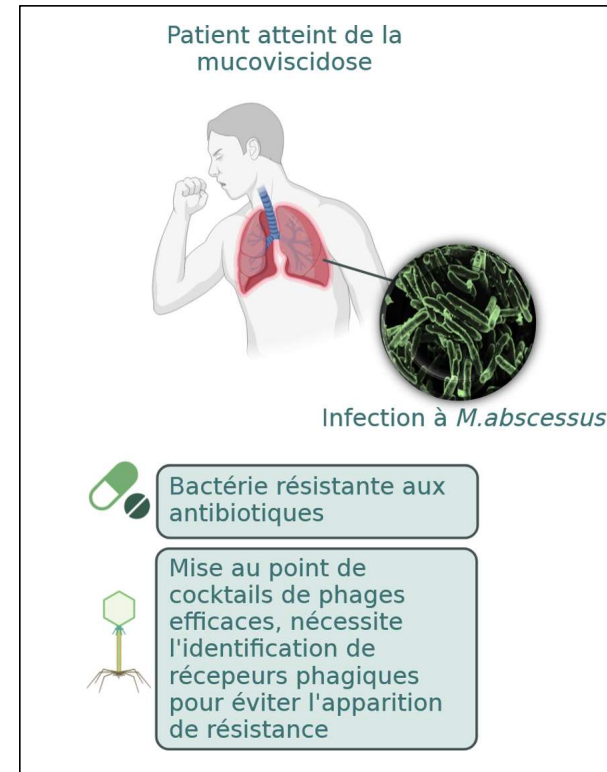
1<sup>ère</sup> année de thèse

### Lutter contre les infections bactériennes résistantes aux antibiotiques

- Infections bactériennes **persistantes**
- Nécessité de trouver des **alternatives aux traitements antibiotiques** souvent inefficaces
- Optimisation de la **phagothérapie** – mise au point de **cocktails de phages**
- Identifications des **récepteurs phagiques**
- Compréhension des **mécanismes de résistance** au phage

### Quelles sont les perspectives pour les patients ?

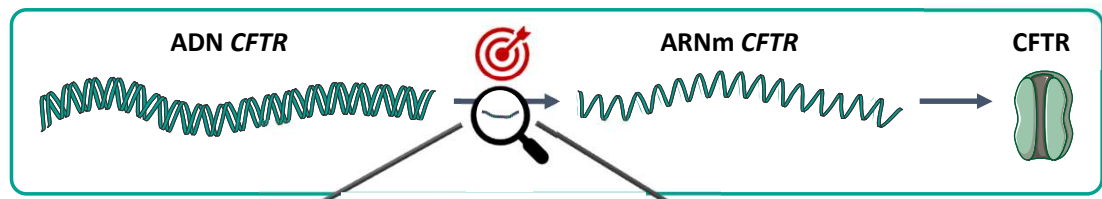
- Une **approche thérapeutique personnalisée** et **optimisée** pour les cas difficiles
- Diminution des doses d'antibiotiques et des effets secondaires



# Pistes thérapeutiques pour les patients porteurs de mutations rares (introniques)

**Chloé Felgerolle**

Institut Phymedexp, Montpellier  
Équipe Maladies respiratoires, groupe Taulan-Cadars

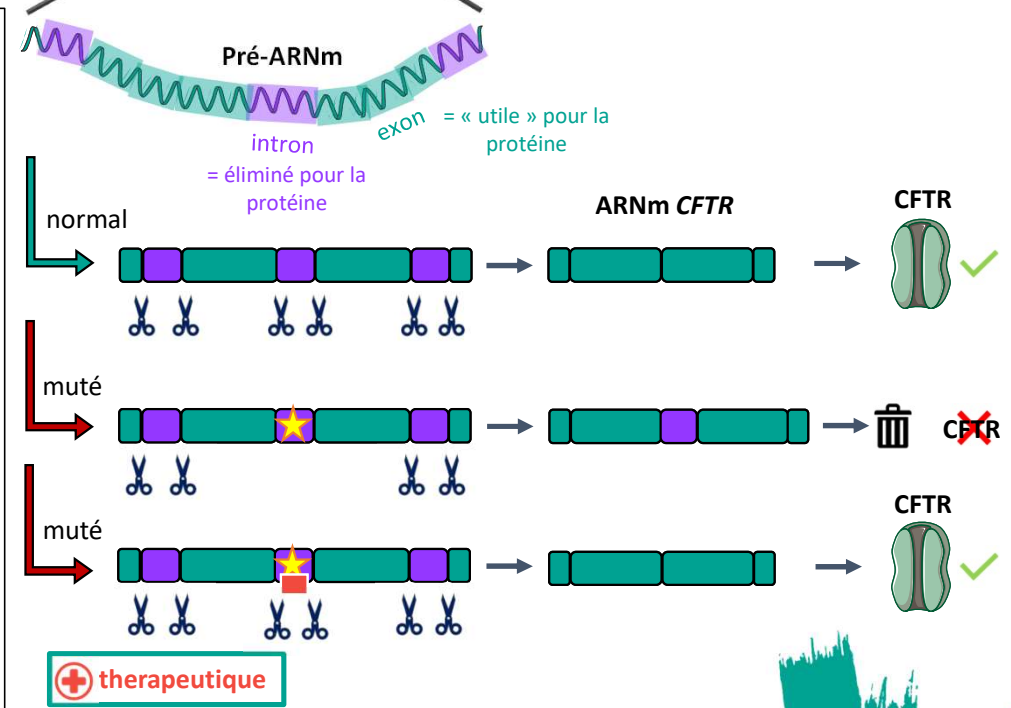


## Projet de recherche

- Recherche des pistes de thérapies récentes
- Pour les patients qui ont des mutations sur lesquelles les thérapies actuelles ne fonctionnent pas
  - Mutations avec un impact très tôt dans la chaîne de fabrication de CFTR
  - Pas/trop peu de production de CFTR → pas d'actions des thérapies « modulatrices »
- Idée : concevoir des petites molécules (de même nature que l'ADN ou l'ARN) pour agir dès la première étape de fabrication de CFTR : sur le pré-ARNm
- Tests sur des cellules : cellules « modèles » (= saines à qui on donne la mutation pour qu'elles miment la maladie), puis cellules respiratoires de patients (cellules rares et limitées)

## Perspectives pour les patients

- Proposition de thérapie pour les patients porteurs d'une mutation intronique
- Thérapie personnalisée / adaptable pour chaque mutation intronique profonde



# Etude des dérégulations immunitaires dans la mucoviscidose et effet du Kaftrio

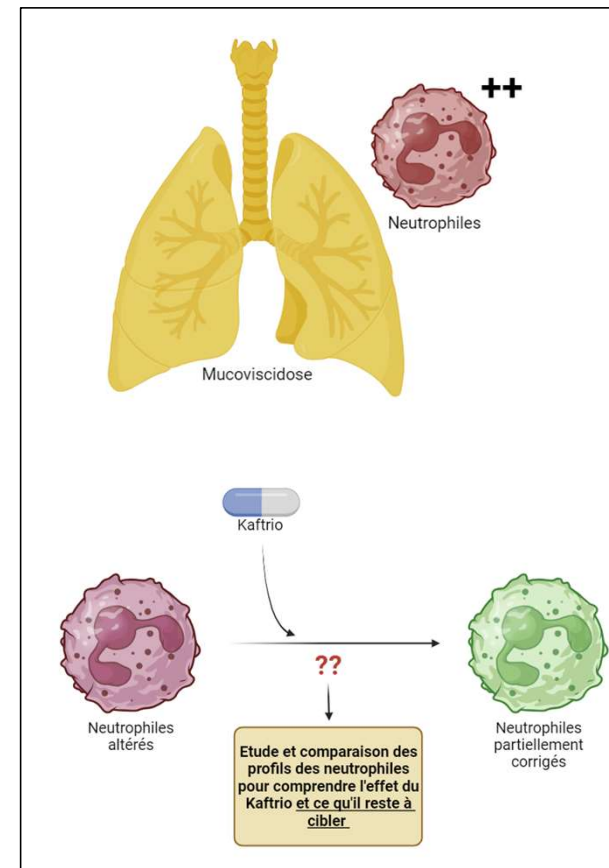
## Chable de la Héronnière François

Inserm U1016 Institut Cochin, Paris

- Thématique de recherche sur l'inflammation associée à la mucoviscidose
- Mieux comprendre et cibler les dérégulations immunitaires dans la maladie, en particulier pour les neutrophiles (globules blancs impliqués dans l'inflammation et la destruction des bactéries)
- Quel effet a le Kaftrio sur les neutrophiles « malades » des patients ?
- Quels sont les anomalies des neutrophiles non-ciblées par le traitement ?

→ Travail sur des neutrophiles de patients avant et après traitement Kaftrio et donneurs de l'EFS

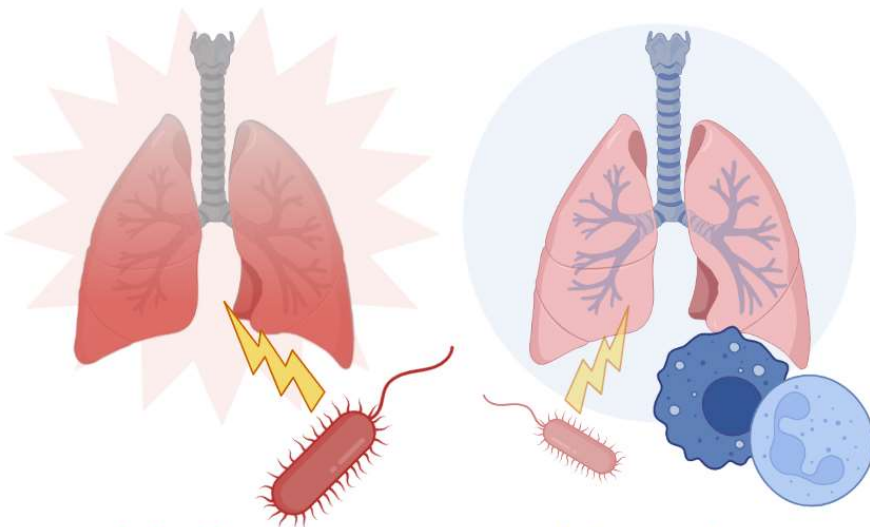
→ Potentiels marqueurs sanguins de réponse au traitement, nouvelles cibles de stratégie thérapeutique combinée en complément du Kaftrio...





# Rôle des cellules immunitaires régulatrices dans les infections à *Pseudomonas aeruginosa*

BORN-BONY Maëlys, INSERM UMR1152 – Hôpital Bichat, Paris



Infection par  
*P. aeruginosa* :  
**Dégradation**  
**du tissu**  
**pulmonaire**

Intervention  
des MDSCs :  
**Protection du**  
**poumon**



## Problématique :

- *Pseudomonas aeruginosa* (*P.a.*) est une bactérie **résistante aux antibiotiques** classée critique par l'OMS pour la recherche de nouveaux traitements. Elle infecte **37,1% des patients atteints de mucoviscidose** en France et **21% de façon chronique**.
- Lors d'une infection, le combat entre bactérie et système immunitaire entraîne une **inflammation** qui **abîme le tissu** où il a lieu. Plusieurs études suggèrent que des **cellules régulatrices**, qui diminuent cette inflammation, auraient un **impact bénéfique** dans les infections à *P.a.*

*Nous nous intéressons à des cellules régulatrices appelées MDSCs et souhaitons savoir comment leur activité est modulée lors de l'infection par *P.a* ainsi que comment le reste de la réponse immunitaire et l'inflammation sont impactés.*

## Perspectives :

- Cibler les MDSCs et leurs molécules sécrétées pour établir de **nouveaux traitements** des infections à *P.a.*
- **Meilleure prise en charge** des nombreux patients ne répondant pas au traitement antibiotique de ces infections.

# Impact des mutations de CFTR sur les cellules osseuses résorptives dans la pathologie osseuse relative à la mucoviscidose

SERGHERAERT, Johan

UR 4691 BIOS, URCA, Reims

UFR Odontologie, URCA, Reims

MCU-PH Odontologie, DDS, PhD



## Problématique ?

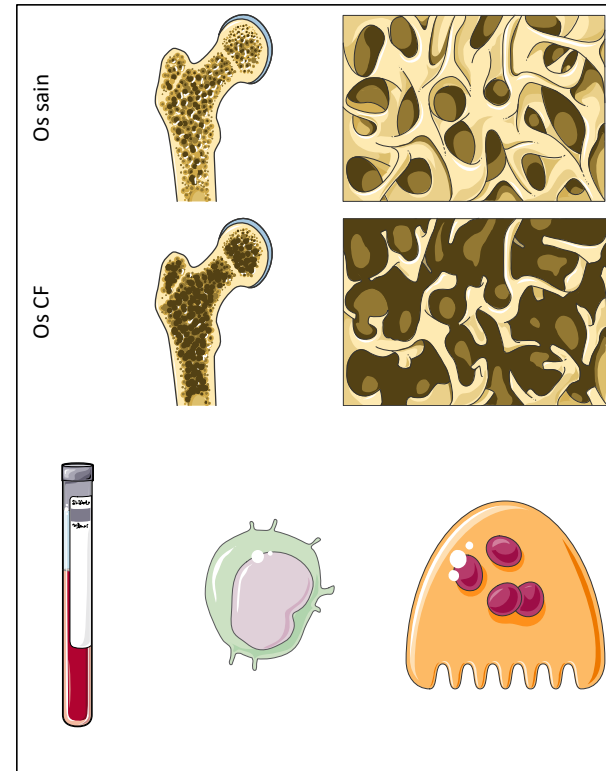
**Mucoviscidose** → Altération de la densité osseuse → Risque fracturaire  
→ Diminution des fonctions respiratoires et motrices  
→ Diminution des chances de greffes

A partir de **prélèvements de sang** - de donneurs sains [EFS]  
- de patients [CRCM Reims]

- Isolement des **monocytes circulants pré-ostéoclastiques**
- Culture d'**ostéoclastes** (différenciation, cytosquelette, activité)
- Recherche de **biomarqueurs sériques** du remaniement osseux

## Perspectives cliniques?

- Evaluer l'impact des **mutations de CFTR** sur le tissu osseux
- Recherche de **biomarqueurs** de la qualité osseuse
- Evaluer l'effet des **traitements correcteurs et potentialisateurs** de CFTR sur les fonctions cellulaires osseuses et la qualité osseuse



# Infection persistante à *Pseudomonas aeruginosa* chez le poisson zèbre : réponse inflammatoire associée et étude dans un modèle mucoviscidose

**COSTES Floriane**

Première année de thèse à l'Université de Montpellier  
LPHI (Laboratory of Pathogens and Host Immunity)



## Projet de recherche :

**Thématique :** infection par la bactérie *P. aeruginosa* et réponse inflammatoire associée.

**Importance :** cette bactérie est une **cause majeure d'infection chronique** chez les patients et est difficile à traiter. Elle cause une **inflammation locale**, délétère pour les tissus pulmonaires.

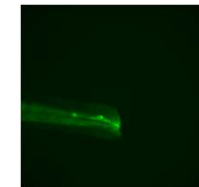
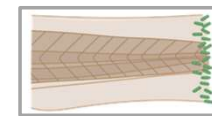
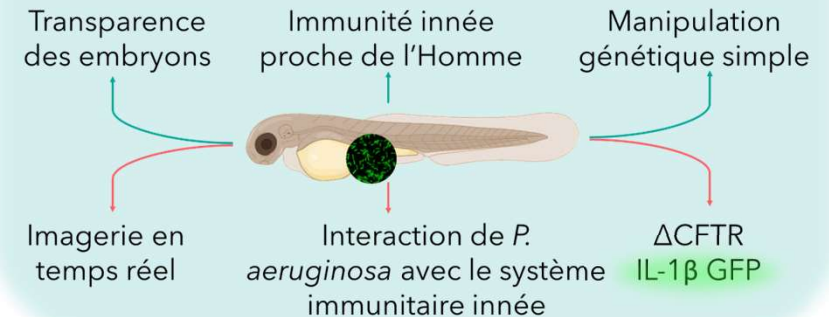
**Question :** est-ce que les souches cliniques persistantes se comportent de la même façon dans un contexte mucoviscidose et dans un contexte sain ?  
Quelle est la réponse inflammatoire associée à une infection ?

**Modèle utilisé :** l'embryon de **poisson zèbre**

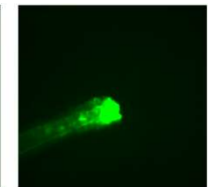
**Perspectives pour les patients :** meilleure compréhension des infections persistantes dans un contexte de mucoviscidose ainsi que la réponse inflammatoire associée

➡ amélioration de l'efficacité des traitements

## Avantages et applications du poisson zèbre



Non infecté



Infecté (souche *P. aeruginosa* issus de patients CF)



# Passer du général au particulier avec une enquête participative : ExPaParM-Action

**Taillandier Lou**

Chargée d'études statistiques à l'Institut national d'études démographiques (INED)

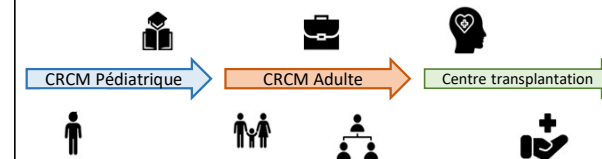
## Comment implémenter et évaluer un questionnaire de recueil de l'Expérience Patient ?

- Utiliser l'Expérience Patient dans la Recherche-Action
- Personnaliser un questionnaire (Lime Survey) pour chaque terrain d'étude
- Fournir des statistiques aux CRCM sur les patients atteints de mucoviscidose en France

## Quelles perspectives pour les patients ?

- Enrichir la vision qu'ont les professionnels de santé et des représentants associatifs des situations vécues par les patients
- Identifier des actions d'amélioration des parcours de soin et de vie avec la mucoviscidose

## Les parcours d'Expérience Patient



## Elaboration de trois questionnaires :

- Pédiatrie
- Adultes
- Adultes Transplantés



# BiPlan : Impact des bactéries sur le fonctionnement du médicament KAFTRIO®

Boulic Pierrick

INSERM UMR 1078, Axe Microbiota, Brest

Interne de Pédiatrie, Master 2 Microbiologie (option human Microbiota in Health and Diseases)



Faculté de Médecine & Sciences de la Santé



Merci à notre partenaire

## Quelle est la problématique de ce projet de recherche ?

- Formidables effets du KAFTRIO®, cependant **disparité entre les malades.**  
→ Comment expliquer ce phénomène ?

## Hypothèse proposée par l'équipe

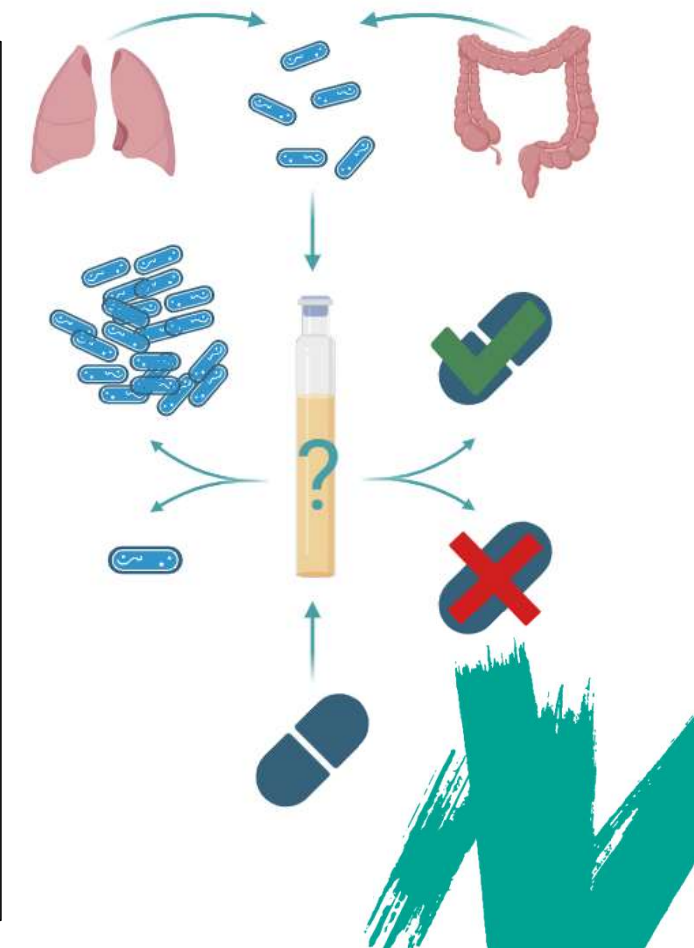
- Le **microbiote interagit avec le médicament** (pharmacomicrobiomique)

## Protocole pour tester cette hypothèse

1. Mise en contact de **24 bactéries du microbiote intestinale et pulmonaire** avec les 3 composants du KAFTRIO®
2. Dosages (avant et différents temps après la mise en contact)

## Quelles sont les perspectives pour les patients ?

- Possibilité d'amélioration du traitement :
  - Prédiction de l'activité du Kaftrio® par l'analyse du microbiote
  - Ajustement de la posologie
  - Intervention sur le microbiote



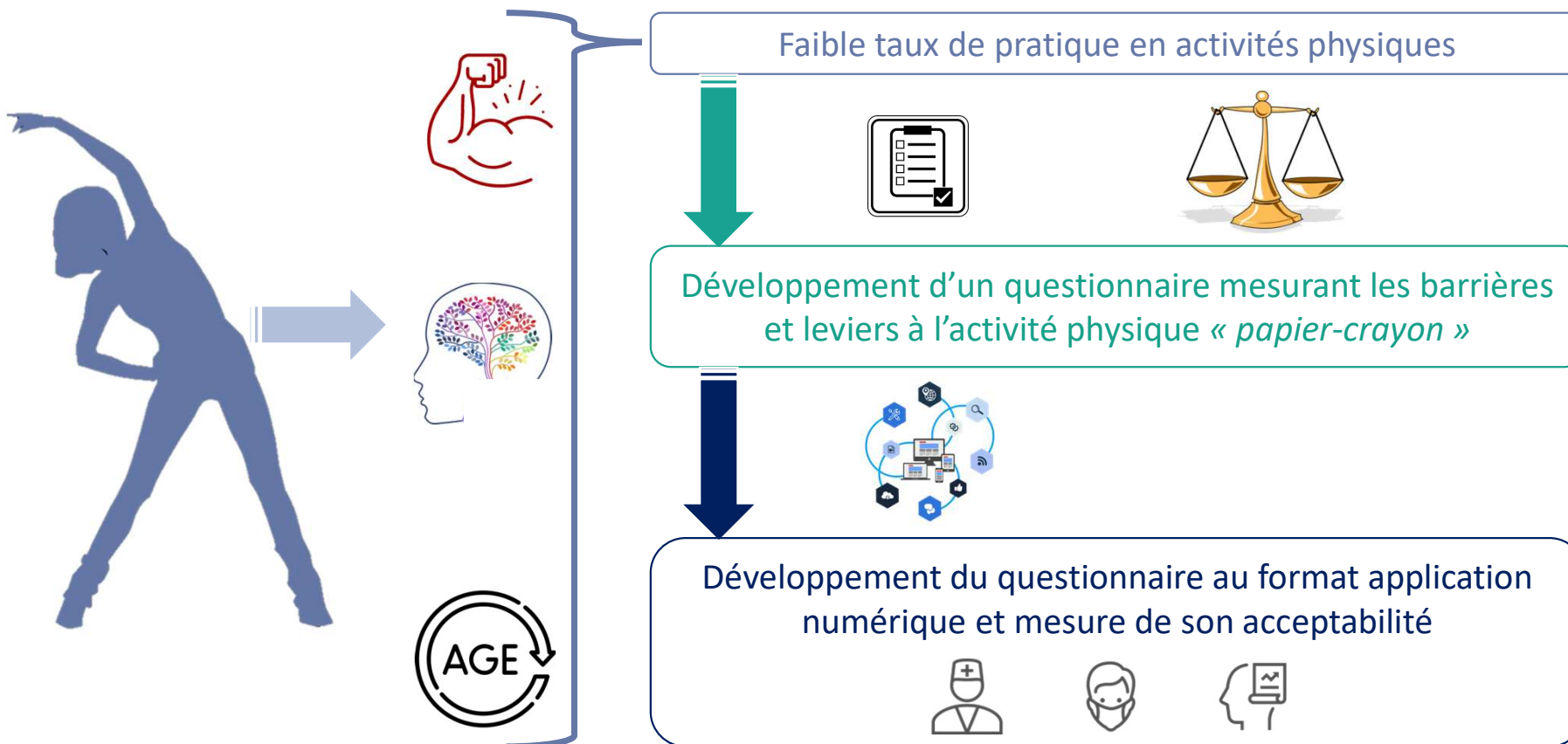
# Projet MUCO\_BALAD

Création et évaluation d'une application de suivi de la prise de décision en activité physique

Ladune, Raphaëlle

Laboratoire Motricité Humaine Expertise Sport Santé, Nice

Thèse soutenue le 14 décembre 2023



# Une approche chimique deux-en-un pour lutter contre *Pseudomonas aeruginosa*



MARTIN-SERRANO ORTIZ, Angela

Groupe Multiglyco. Département de Chimie Moléculaire (DCM). Université Grenoble-Alpes/Grenoble



## Quelle est la problématique de votre projet de recherche ?

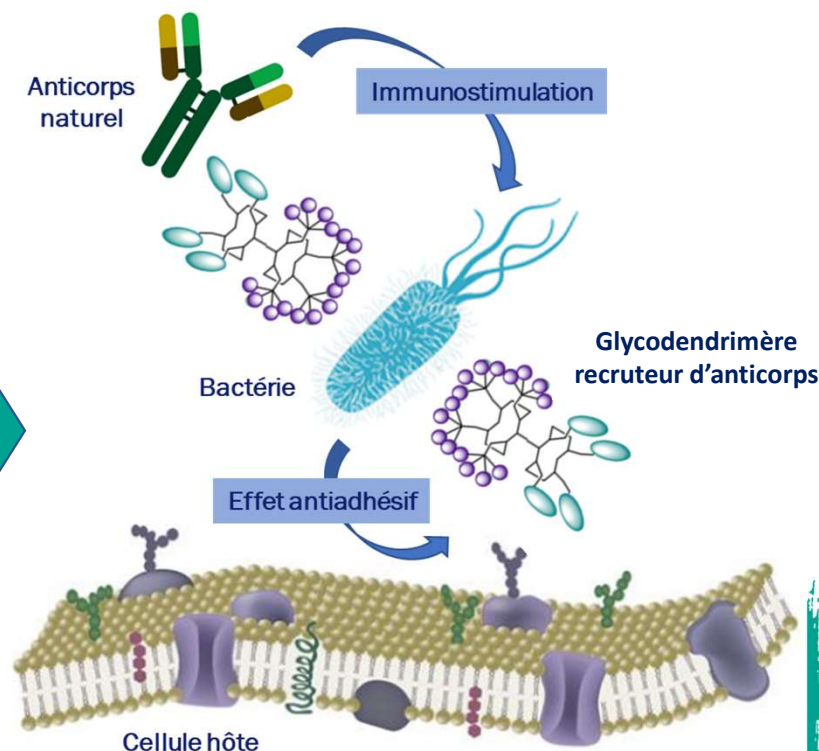
*Pseudomonas aeruginosa* est l'un des agents pathogènes le plus important dans l'infection broncho-pulmonaire de la mucoviscidose. Le seul traitement possible est l'administration d'antibiotiques pour réduire la quantité bactérienne. Le développement de traitements alternatifs impliquant des mécanismes d'action différents de ceux des antibiotiques conventionnels présente donc un intérêt évident.

## Quelle est la solution proposée ?

Ce projet vise à développer une nouvelle thérapie pour combattre l'infection par *Pseudomonas aeruginosa* en réunissant les avantages des thérapies antiadhésives ET immunologiques grâce à des Glycodendrimères Recruteurs d'anticorps.

## Quelles sont les perspectives pour les patients ?

Notre approche pourrait être étendue à d'autres pathogènes affectant également les patients atteints de mucoviscidose comme *Aspergillus fumigatus* ou *Burkholderia cepacia*. Nos composés pourraient contribuer à réduire la nécessité d'administrer des antibiotiques, soit en les remplaçant, soit en les associant, et ainsi aider à combattre l'émergence de résistances antimicrobiennes chez les patients.



# Edition génomique pour traiter la mucoviscidose

**GIORGI Marie**

INEM, Paris

Post-doc

- ~90% des patients éligibles à la thérapie KAFTRIO
  - Essentiellement ceux portant la mutation F508del
  - Traitement journalier

⇒ Nécessité de développer d'autres traitements pour les 10% restant
- **Edition génomique pour le traitement de la mucoviscidose**
  - Cible directement les mutations impliquées
  - Permettrait un traitement sur le long terme

⇒ Quelles stratégies d'édition utiliser ?

⇒ Quelle voie d'administration ?

⇒ Généralisation à tous les patients

**INEM**  
Institut Necker  
Enfants Malades

**VAINCRE**  
LA MUCOVISCIDOSE

**DITCAP**  
UN DÉFI POUR VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE

Patients



90%

10% ?





# Traitement d'une infection persistante par *Pseudomonas aeruginosa* chez le poisson-zèbre

NILLY Flore

LPHI (Laboratory of Pathogen Host Interactions), Montpellier

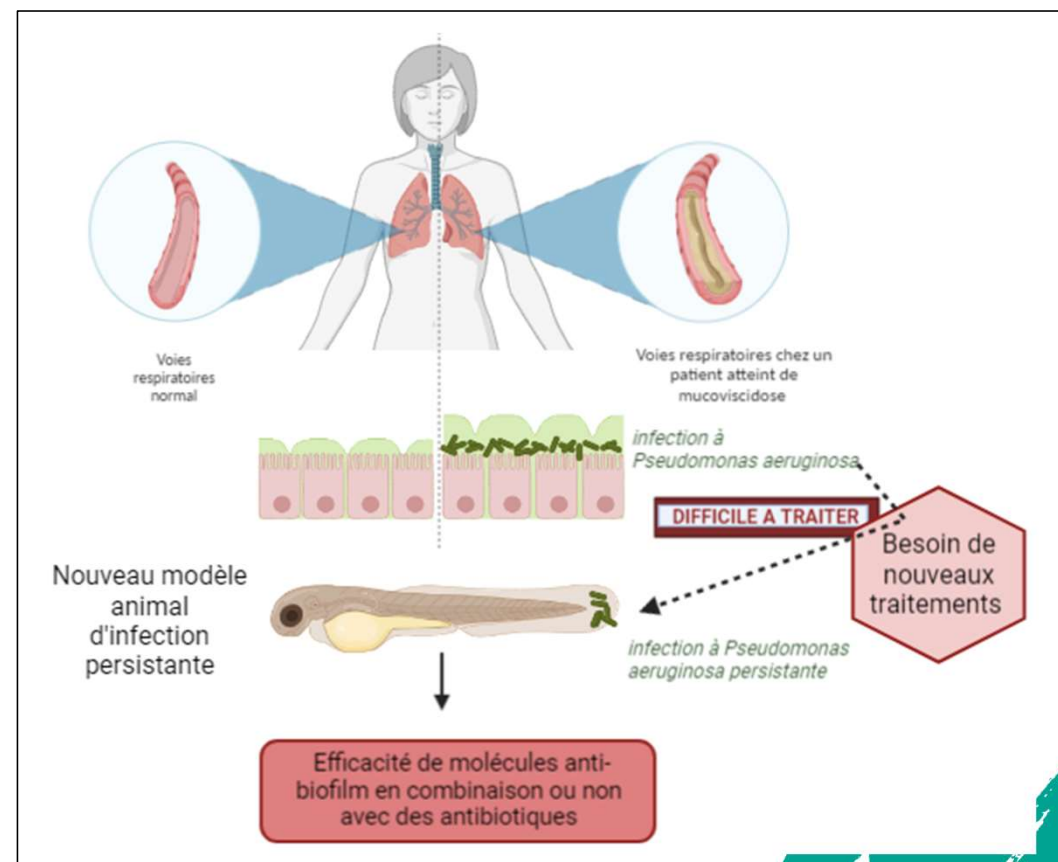


## Combattre un pathogène persistant et résistant aux antibiotiques - Développement d'un modèle d'infection persistante chez le poisson-zèbre et recherche de traitement efficace

- *Pseudomonas aeruginosa*, bactérie responsable d'infections chroniques chez les patients atteints de mucoviscidose
- Nécessité de trouver des alternatives aux antibiotiques qui sont de moins en moins efficaces
- Etude in vivo dans un modèle vertébré non mammifère

## Quelles sont les perspectives pour les patients ?

- Mieux comprendre comment *P. aeruginosa* établit une infection persistante
- Notre modèle animal permettra d'évaluer l'efficacité de nouvelles molécules (en combinaison ou non avec des antibiotiques) pour combattre les infections chroniques chez les patients atteints de mucoviscidose



# La maladie osseuse chez les patients atteints de mucoviscidose

**HAMON Laurine**

Université de Reims Champagne-Ardenne,  
Laboratoire BIOS « Biomatériaux, Inflammation en Site Osseux », Reims  
1<sup>ère</sup> année de doctorat



## Y'a-t-il un lien entre la maladie osseuse liée à la mucoviscidose (CFBD) et le tissu adipeux osseux?

### Thème : ATTEINTES OSSEUSES

- 50 % des adultes sont touchés par la CFBD

De nombreuses pathologies osseuses sont liées avec un taux de graisse dans l'os élevé → Les mutations de CFTR amènent-elles au même constat?

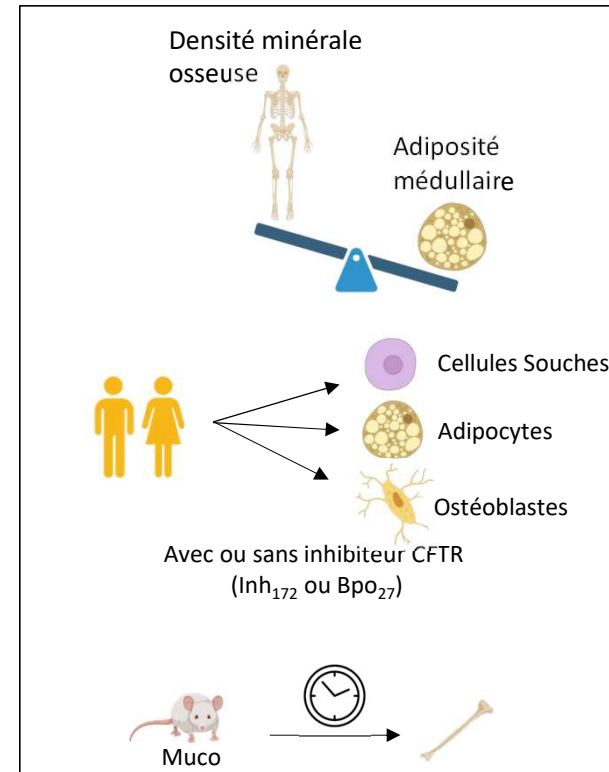
2 modèles :

- **In vitro** (cellules primaires et iPSC humaines), et **in vivo** (souris)

### PERSPECTIVES pour les patients ?

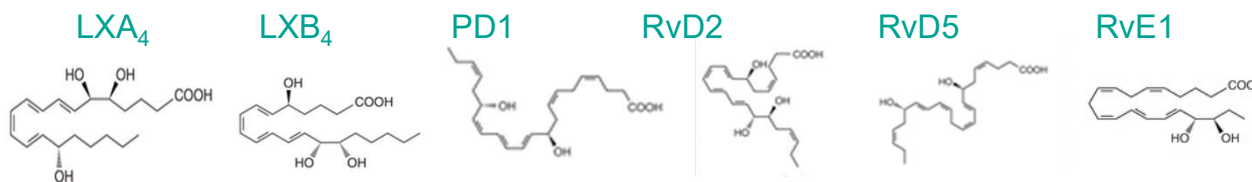
- **Ne pas négliger et mieux comprendre** cette **comorbidité** de la mucoviscidose
- **Réduire la douleur / Améliorer la locomotion / Respiration**
- **Améliorer la qualité de vie**

 **Trouver stratégies thérapeutiques pour éviter ou lutter contre la CFBD**



# Combattre *Aspergillus fumigatus* avec les résolvines

SY, Khadeeja Adam - Doctorante (3ème année) - IMRB INSERM UPEC, Créteil



**Résolvines** = médiateurs de la résolution de l'inflammation

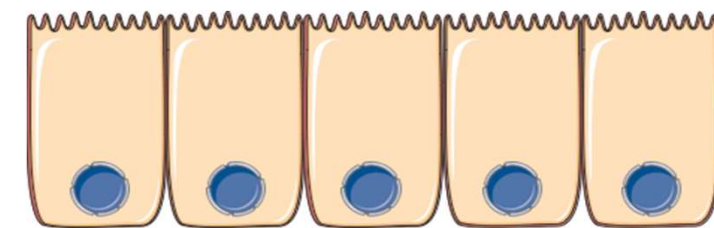
**Résolvines en quantité insuffisante**

*Aspergillus* champignon prédominant

Épithélium protège les voies respiratoires



*Aspergillus fumigatus*



Épithélium des voies respiratoires

- Les résolvines diminuent la croissance du champignon
- Les résolvines empêchent la dégradation de l'épithélium

# ERADICATION DE BACTERIES RESISTANTES AUX ANTIBIOTIQUES PAR THERAPIE PHOTODYNAMIQUE

**Bonnardot, Margaux**

UMR INSERM 1078, « Génétique, Génomique fonctionnelle et Biotechnologies »

Equipe « Gene Transfer and Combined therapeutic Approaches »

Directeur de thèse : Dr Tony Le Gall

1ère année de thèse



## Problématique du projet de recherche :

### Mise au point d'un nouveau traitement contre les infections respiratoires

- Traitement alternatif aux antibiotiques
- Ciblage de *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistants
- Combinaison de : Molécule (PS) + Lumière + Oxygène
- Administration par aérosol

➔ De nombreuses optimisations nécessaires

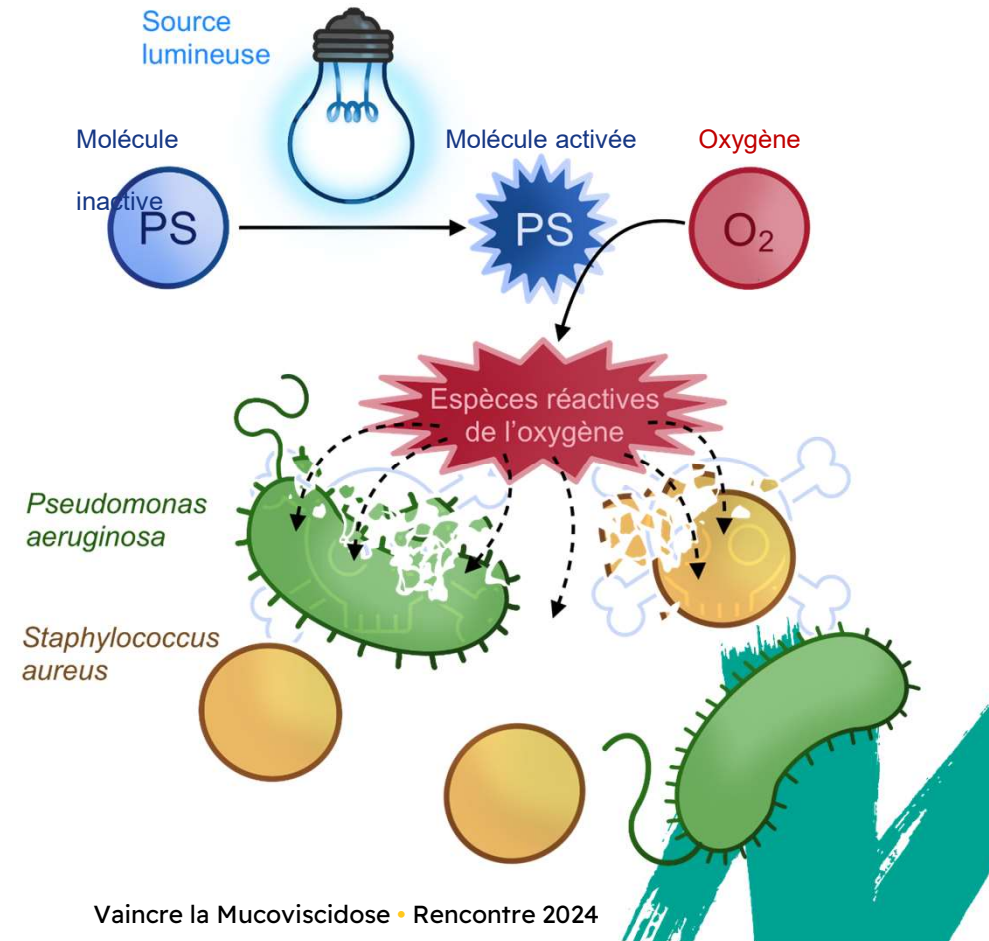
### Perspectives pour les patients

- Augmentation de l'espérance et la qualité de vie
- Traitement ré-administrable et durable
- Bénéfice pour d'autres patients souffrant d'infections respiratoires récalcitrantes

Co-financeurs :



**Inserm**



# Etude de la survie des patients atteints de mucoviscidose au niveau régional et national par différentes approches statistiques

**Derrien Julie** (doctorante en épidémiologie)

Inserm UMR1078 "Génétique, Génomique fonctionnelle & Biotechnologies", Brest

## Quelle est la problématique de votre projet de recherche ?

### CONTEXTE

- **Difficulté d'interprétation des données de survie :**

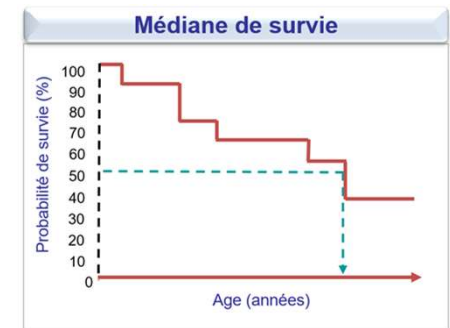
Deux **types de registres** → différentes **méthodes d'analyse** → différents **indicateurs de survie**

### OBJECTIFS

- Estimer et suivre l'évolution de différents **indicateurs de survie** à partir de deux registres :
  - 1) **Registre Français de la Mucoviscidose** : ~ 7 000 cas prévalents
  - 2) **Registre des patients nés en Bretagne** depuis 1970 : ~ 700 cas incidents
- Rechercher les **facteurs associés à une meilleure survie**, notamment en étudiant les caractéristiques des patients âgés de 50 ans et plus

## Quelles sont les perspectives pour les patients ?

- **Une meilleure information des patients et des familles** : cette thèse permettra de fournir des estimations de survie plus précises et actualisées
- **Une meilleure planification des soins** : ces estimations plus précises permettront aux professionnels de santé de mieux planifier les besoins en matière de soins et de thérapies ciblées



# Rééquilibrer la signalisation calcique pour réduire l'inflammation dans la mucoviscidose

CORNÉLIE Sarahdja

LPHI – Laboratory of pathogens and host immunity, Montpellier  
Groupe: Défenses antibactériennes et inflammation au cours de la mucoviscidose



## Quels mécanismes impactés par le défaut de CFTR, perturbent les réponses inflammatoires des patients CF ?

**Problématiques:** Inflammation pulmonaire exacerbée → détérioration des tissus  
Traitements actuels pas suffisamment efficaces et pas disponibles pour tous les patients

**Hypothèse:** L'activité calcique altérée exacerbe les réponses inflammatoires des patients CF.

### Modèle d'étude: le zebrafish déficient en CFTR (modèle d'inflammation)

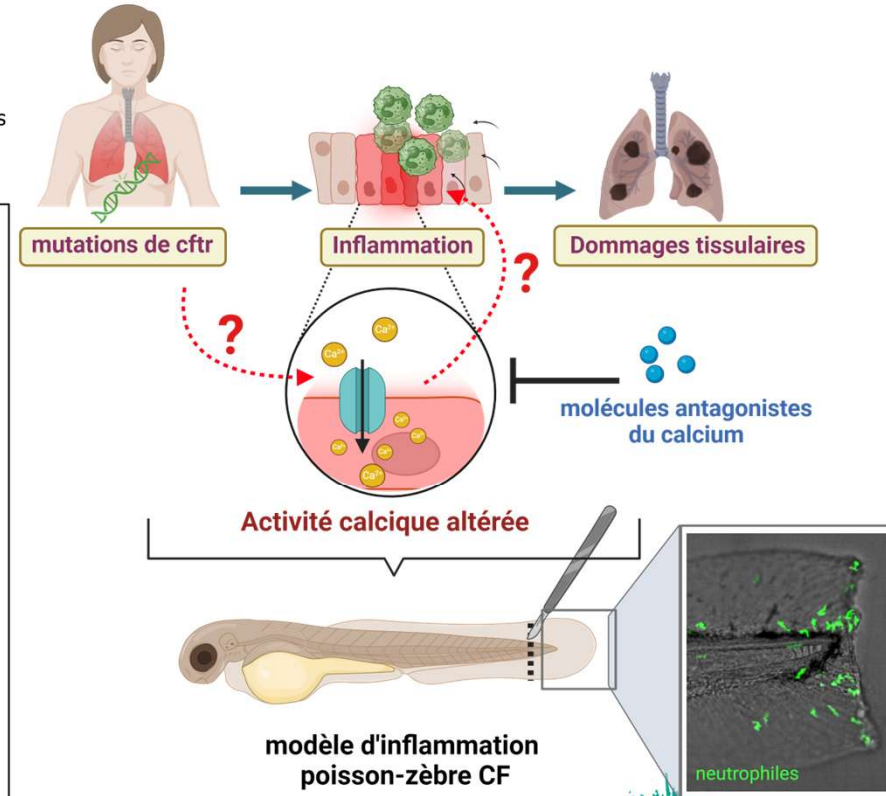
- Etudier *in vivo* les réponses inflammatoires altérés
- Tester l'efficacité de différents composés thérapeutiques sur l'inflammation

### Perspectives pour les patients..

#### Compréhension de la maladie:

- Mieux comprendre les mécanismes de l'immunité innée responsables de la pathologie inflammatoire → réponse calcique
- Identifier de nouvelles cibles thérapeutiques → canaux calciques

**Piste thérapeutique:** Le Vérapamil → un antagoniste du calcium qui pourrait réduire l'inflammation et les dommages tissulaires chez tous les patients CF



#### OBJECTIFS:

- Comprendre les mécanismes immunitaires altérés
- Identifier de nouvelles cibles thérapeutiques
- Proposer de nouvelles molécules capables de réduire l'inflammation CF