

47th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE

5 – 8 JUNE 2024 | GLASGOW, UNITED KINGDOM

Inflammation des voies respiratoires



Quels sont les facteurs d'inflammation des voies respiratoires dans la mucoviscidose ?

Robert Gray (Glasgow, UK)

Quels marqueurs de l'inflammation dans la CF?

Quid de la genèse de l'inflammation: CF/ Infection/ Inflammation ?

Quelles actions les modulateurs ont dans la CF?



Quels sont les facteurs d'inflammation des voies respiratoires dans la mucoviscidose ?

Robert Gray (Glasgow, UK)

Ce n'est pas l'infection qui est responsable de l'inflammation mais la perte de CFTR qui est responsable de cette inflammation (Rosen AJRCCM 2015). Ainsi la perte du CFTR modifie la production des cytokines (Lee et Kolls, JCF 2023)

Les macrophages et les neutrophiles sont touchés par les mutations au niveau du CFTR.

Dans la mucoviscidose la calprotectine est un marqueur de l'inflammation neutrophilique dans le sérum et dans le sputum. C'est un bon marqueur de l'inflammation

La CRP est également un outil simple non spécifique

Le dosage des cytokines : IL6 dans le sérum, IL1 dans les sécrétions sont augmentées dans la CF moins faciles en pratique clinique

De façon moins usuelle, la mesure des protéases dans les ECBC sont des témoins de l'inflammation dans la CF

Quels sont les facteurs d'inflammation des voies respiratoires dans la mucoviscidose ?

Robert Gray (Glasgow, UK)

Current US Food and Drug Administration-approved CFTR modulators and evidence of their long-term effects on airway inflammation

Drug name (compound name)	Modulator class	Genotypes amenable	Patients approved for treatment %	Clinical response	Effects on lung inflammation
Ivacaftor (VX-770), also known as Kalydeco®	Potentiator	≥1 copy gating mutation (e.g. G551D, G178R)	~5	10.6% increase in predicted lung function (FEV ₁) at 24 weeks 55% reduction in risk of pulmonary exacerbation (compared to placebo control group) 50% decrease in sweat chloride levels	No change in sputum inflammatory markers at 6 months post-ivacaftor Reduced levels of sputum inflammatory markers at 2 years post-ivacaftor although level still high Reduced levels of proteins associated with inflammation and leukocyte migration in patient monocytes 7 days post-ivacaftor
Lumacaftor (VX-809)/ivacaftor, also known as Orkambi®	Corrector + potentiator	ΔF508/ΔF508	~50	3% increase in FEV ₁ 30% decrease in risk of pulmonary exacerbation 8% decrease in sweat chloride	No change to circulating inflammatory gene expression at 6 months post-lumacaftor/ivacaftor

Les modulateurs modifient le profil inflammatoire.

A 3 et 12 mois du traitement par Kaftrio®:

Réduction de l'activité des neutrophiles (baisse de l'élastase, protéinase)

Diminution de IL1β et IL6 dans les expectorations

Diminution de IL6, CRP, TNF sérique

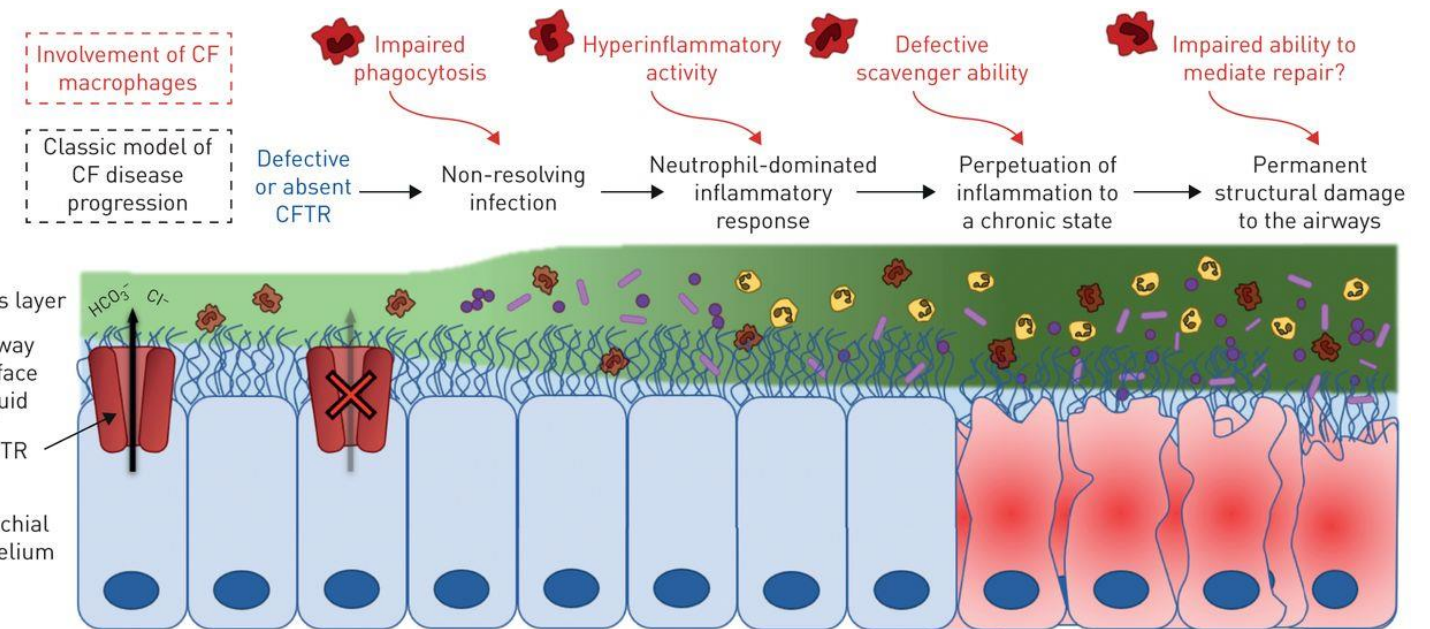
Gillan JL, Davidson DJ, Gray RD. Targeting cystic fibrosis inflammation in the age of CFTR modulators: focus on macrophages. Eur Respir J. 2021 Jun 4;57(6):2003502.

Casey M, Gabillard-Lefort C, McElvaney OF, McElvaney OJ, Carroll T, Heeney RC, Gunaratnam C, Reeves EP, Murphy MP, McElvaney NG. Effect of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on airway and systemic inflammation in cystic fibrosis. Thorax. 2023 Aug;78(8):835-839.

Quels sont les facteurs d'inflammation des voies respiratoires dans la mucoviscidose ?

Robert Gray (Glasgow, UK)

Focus sur le macrophage



L'apoptose des neutrophiles est modifiée dans la mucoviscidose.

Les monocytes ont une activité augmentée

L'activation des macrophages est modifiée

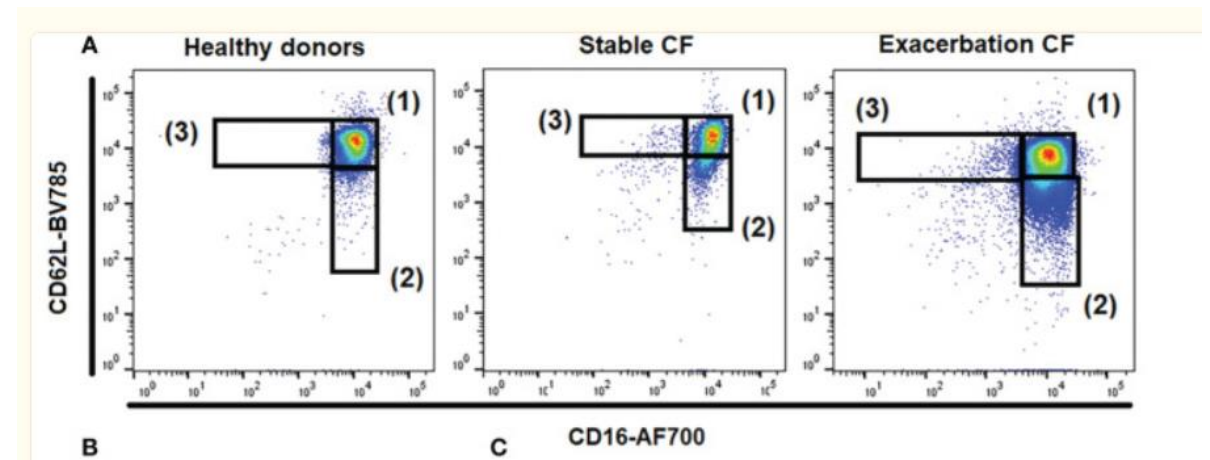
Les cellules myéloïdes ont également un profil anormal.

Quels sont les facteurs d'inflammation des voies respiratoires dans la mucoviscidose ?

Dr Witko Sarsat : les neutrophiles dans la mucoviscidose

CFTR est exprimé dans les neutrophiles

Au cours des exacerbations neutrophiliques le profil des neutrophiles change. L'expression des marqueurs CD16 et CD62L est modifiée sur le neutrophile des patients souffrant de mucoviscidose: plus de CD16high/CD62low et CD16low/CD62high



Martin C, Dhôte T, Ladjemi MZ, Andrieu M, Many S, Karunanithy V, Pène F, Da Silva J, Burgel PR, Witko-Sarsat V. Specific circulating neutrophils subsets are present in clinically stable adults with cystic fibrosis and are further modulated by pulmonary exacerbations. *Front Immunol.* 2022 Sep 29;13:1012310.

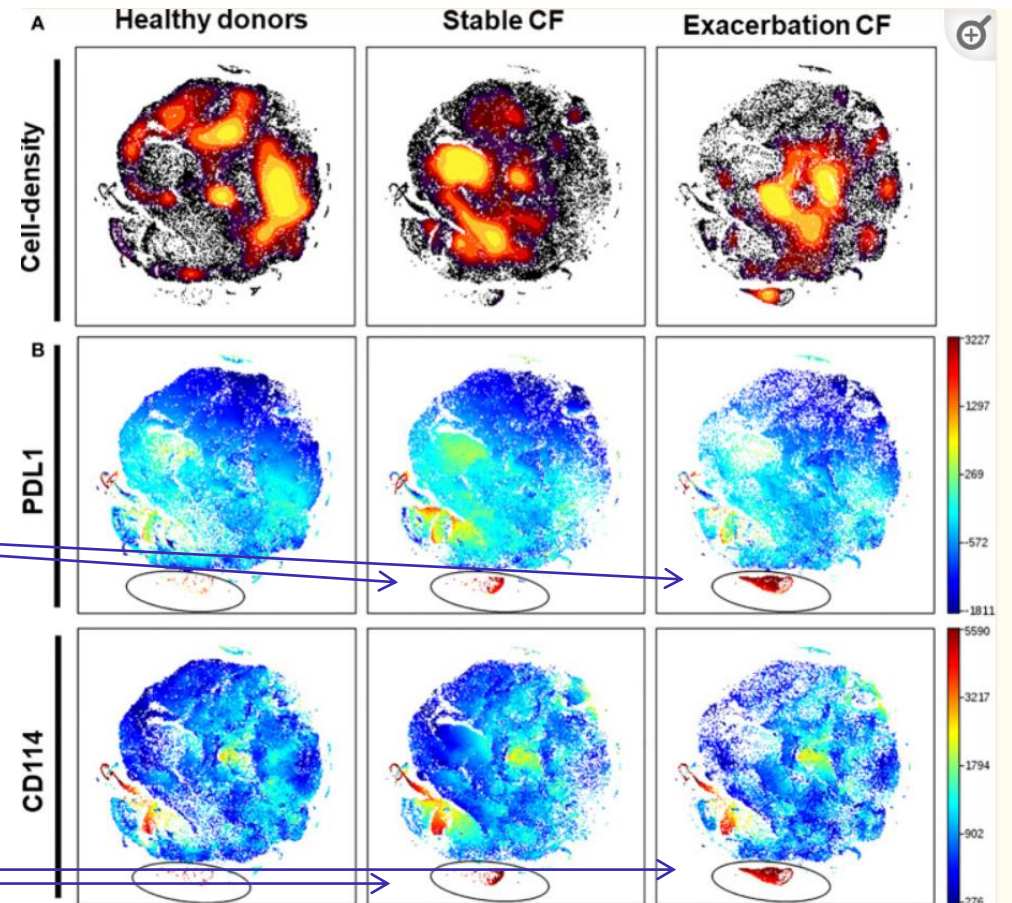
Quels sont les facteurs d'inflammation des voies respiratoires dans la mucoviscidose ?

Dr Witko Sarsat : les neutrophiles dans la mucoviscidose

- Pendant les exacerbations les neutrophiles expriment plus de neutrophiles CD11b
- Une sous classe de neutrophile a été identifiée chez les adultes stabilisés au niveau respiratoire et plus encore au cours des exacerbations: les neutrophiles de types PD-L1^{high} / CD114^{high}

Il existe une population excessive de neutrophiles actives qui libèrent les protéases responsables de la destruction tissulaire

Focus sur les neutrophiles

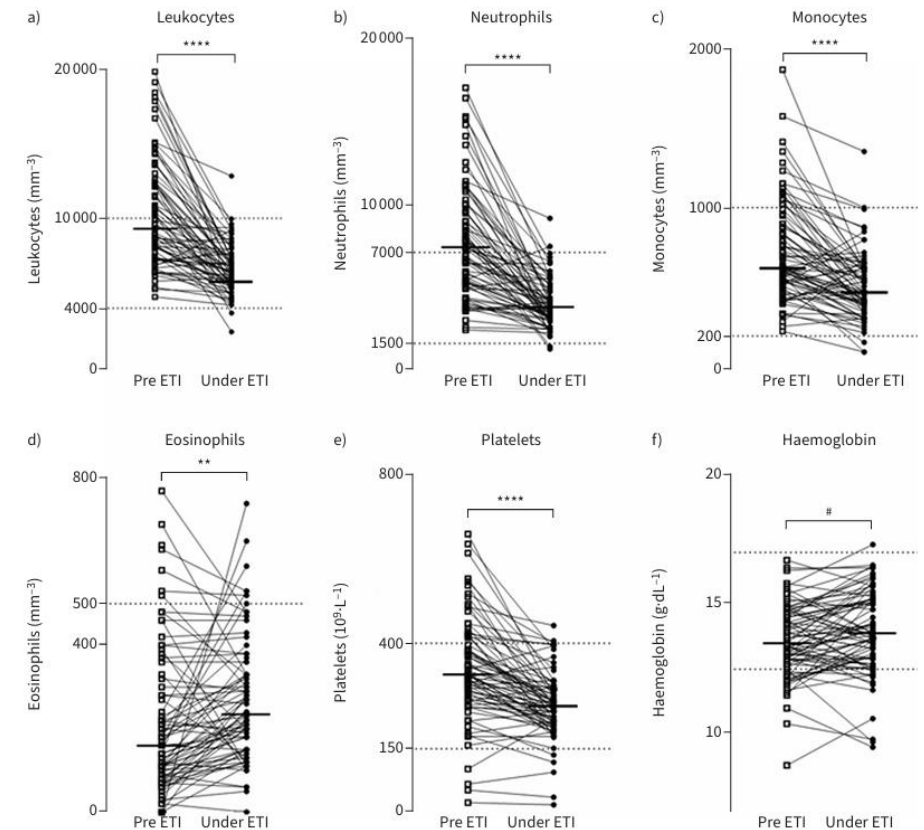


Quels sont les facteurs d'inflammation des voies respiratoires dans la mucoviscidose ?

Dr Witko Sarsat : les neutrophiles dans la mucoviscidose

Sous ETI il y a normalisation des neutrophiles à un an
Sous ETI il y a une modification du profil des neutrophiles circulants

Dhote T, Martin C, Regard L, Pesenti L, Kanaan R, Carlier N, Honoré I, Da Silva J, Witko-Sarsat V, Burgel PR. Normalisation of circulating neutrophil counts after 12 months of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in patients with advanced cystic fibrosis. Eur Respir J. 2023 Jan 6;61(1):2202096.



Focus sur les neutrophiles



Quels sont les facteurs d'inflammation des voies respiratoires dans la mucoviscidose ?

Dr Witko Sarsat : les neutrophiles dans la mucoviscidose

Sous ETI il y a normalisation des neutrophiles à un an mais également restauration d'un profil neutrophilique proche de la normale avec une répartition CD16/CD62 proche de la population contrôle non CF

Sous ETI il y a comme une « reprogrammation » du neutrophile

Le profil de maturation du neutrophile se rapproche de la normale même si il n'est pas strictement équivalent.

Il en va de même pour le profil des neutrophiles plus impliqués dans l'immunomodulation

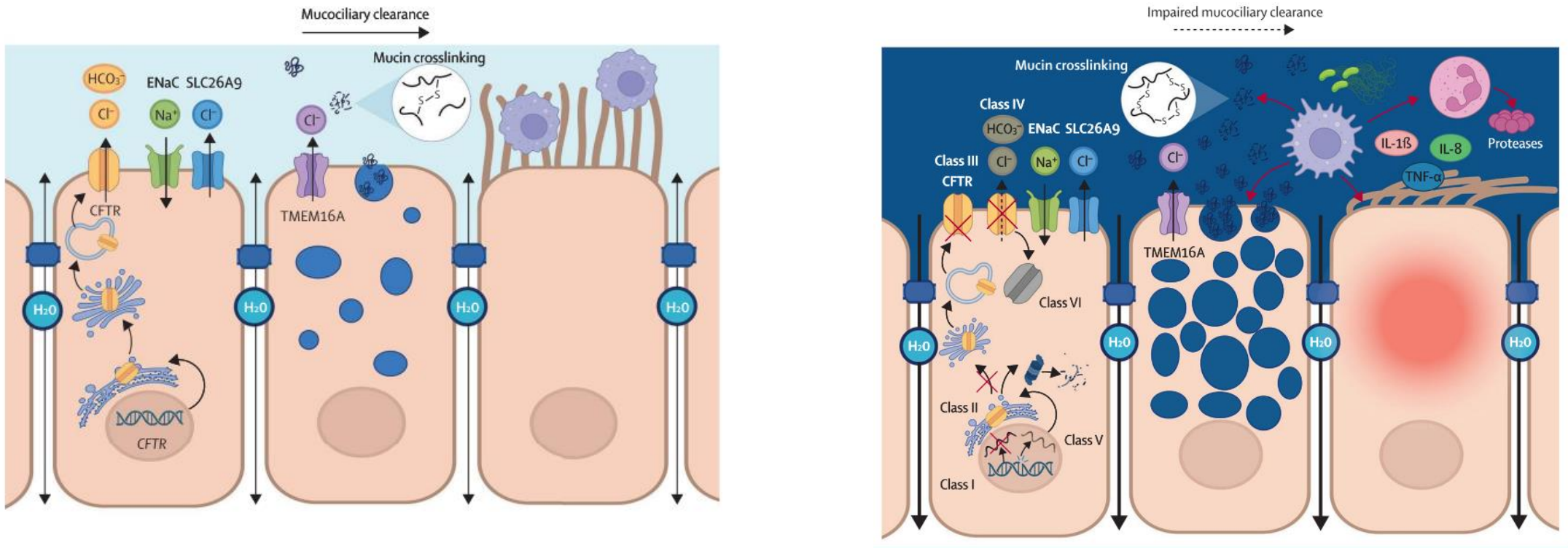
Et enfin l'apoptose « programmée » du neutrophile en lien avec l'absence de CFTR disparaît avec ETI

Dhote T, Martin C, Regard L, Pesenti L, Kanaan R, Carlier N, Honoré I, Da Silva J, Witko-Sarsat V, Burgel PR. Normalisation of circulating neutrophil counts after 12 months of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in patients with advanced cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2023 Jan 6;61(1):2202096.

Witko-Sarsat V, Burgel PR. Cystic fibrosis in the era of CFTR modulators: did the neutrophil slip through the cracks? *J Leukoc Biol.* 2024 Feb 23;115(3):417-419.

Quels sont les facteurs d'inflammation des voies respiratoires dans la mucoviscidose ?

Quels marqueurs de l'inflammation sont utiles dans la mucoviscidose ?

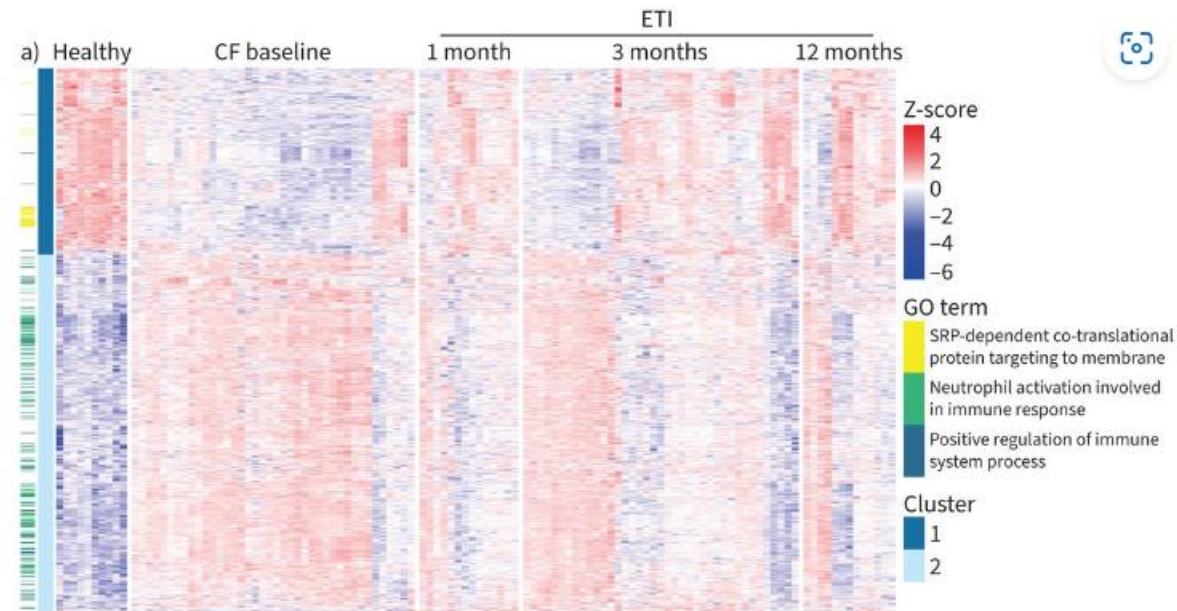


Quels sont les facteurs d'inflammation des voies respiratoires dans la mucoviscidose ?

Quels marqueurs de l'inflammation sont utiles dans la mucoviscidose?

Actuellement le sérum et les sécrétions bronchiques permettent de mesurer l'inflammation avec une bonne validité
A venir: mesure des exhalats, la protéomique et séquençage des ARNs

Analyse des protéines présentent dans les ECBCs en fonction du temps sous ETI
Diminution des protéines (cluster 2) en lien avec l'activation des neutrophiles et augmentation des protéines (cluster 1) de régulation



Les marqueurs