

LE DIAGNOSTIC MICROBIOLOGIQUE À L'ÈRE DES MODULATEURS DU CFTR

SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE EN MYCOLOGIE ET BILAN DU GROUPE MUCO MICROBES

Laurence Delhaes

16èmes Journées Scientifiques de la Mucoviscidose
30-31/03/2023



LIENS D'INTERET

Travaux financés par :

- ✓ Bourse Biocodex
- ✓ Grant Vertex
- ✓ Vaincre La Mucoviscidose
- ✓ AVAD
- ✓ Pfizer
- ✓ Inserm
- ✓ CHU de Bordeaux

Activités d'intérêt collectif :

- ✓ Conseil scientifique de VLM
- ✓ CSS5 Inserm
- ✓ Membre du bureau de la SFMM

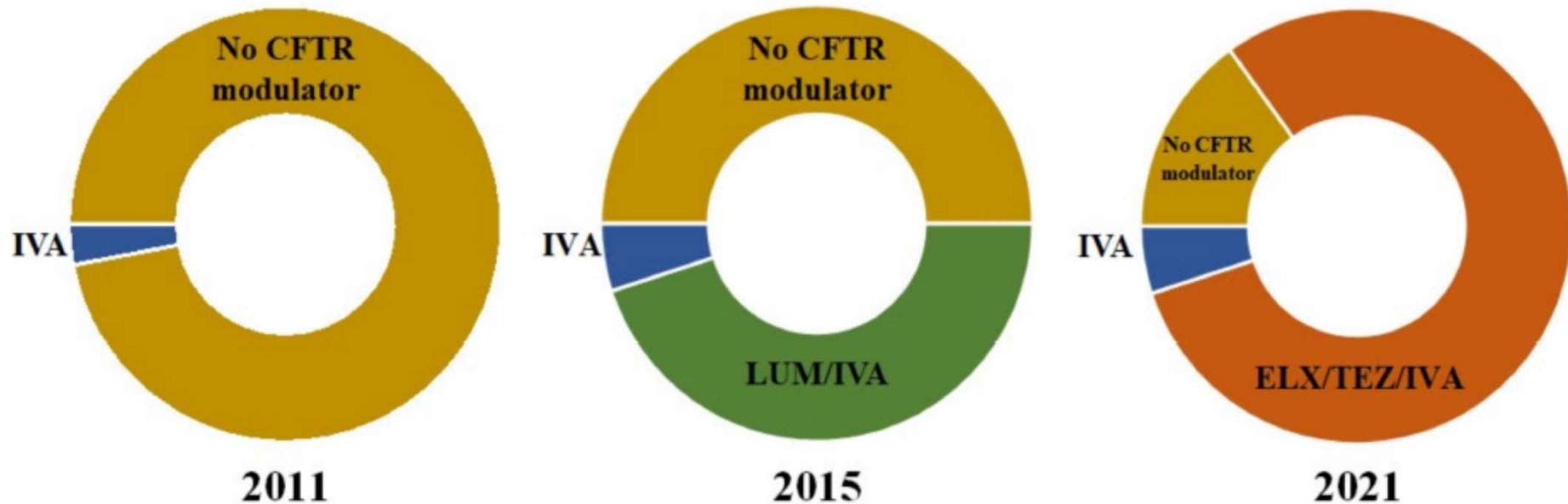
CONTEXTE & RATIONEL

- ▶ Une démocratisation de l'utilisation des modulateurs CFTR
- ▶ Des modulateurs CFTR qui révolutionnent la vie des patients
- ▶ De l'amélioration clinique à la restauration de la réponse immune et du micro-environnement cellulaire

HYPOTHÈSE DE TRAVAIL & DONNÉES

- ▶ Données mycologiques publiées
- ▶ Comment faire aussi bien avec très peu d'expectoration ?
- ▶ Réflexion et travail du groupe « MucoMicrobe »

UNE DÉMOCRATISATION DE L'UTILISATION DES MODULATEURS CFTR



Evolution de la proportion de patients (>12 ans) éligible à une thérapie protéique entre 2011-2021 (en 2021, 82% pour elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (avec au moins 1 mutation F508del)

[Regard et al. 2022]

DES MODULATEURS CFTR QUI RÉVOLUTIONNENT LA VIE DES PATIENTS

▶ LUM/IVA

Regard et al. 2022; Bui et al. 2021; Burgel et al., 2020; Wainwright et al., 2015

Amélioration du VEMS et de l'IMC

Amélioration du test de la sueur

Diminution des exacerbations

Amélioration de la qualité de vie

Amélioration +++ si 1 an de traitement
moindre si pwCF avancée (ppFEV1>40%)

▶ ELX/TEZ/IVA

Nichols et al., 2022; Burgel et al., 2021

Amélioration du VEMS (Improved ppFEV1: + 9.76%
[8.76-10.76] from baseline Nichols et al. 2022)

Amélioration significative de l'IMC

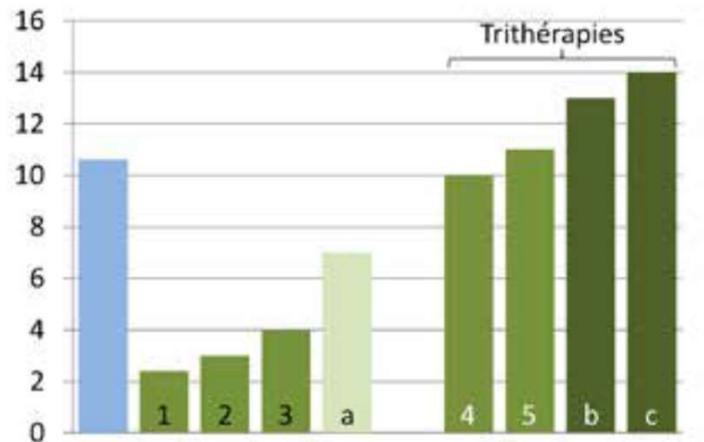
Amélioration de symptômes auto-déclarés

Amélioration du test de la sueur

DE L'AMÉLIORATION CLINIQUE À LA RESTAURATION DE LA RÉPONSE IMMUNE ET DU MICROENVIRONNEMENT CELLULAIRE



↑ VEMS (% VA)



Phase	Group	Treatment	Year	
Phase III	I: Kalydeco	mutation de classe III	2010, 2011, 2014	
	1	I+L: Orkambi	FS08del/FS08del, 6-11 ans	2017
	2	I+L: Orkambi	FS08del/FS08del, 12+	2015
	3	I+T: Symdeko	FS08del/FS08del, 12+	2017
	a	I+T: Symdeko	FS08del/mutation à fonction résiduelle	2017
Phase II	4	I+T+ VX-659	FS08del/FS08del, 18+	2018
	5	I+T+ VX-445	FS08del/FS08del, 18+	2018
	b	I+T+ VX-659	FS08del/mutation à fonction minimale	2018
	c	I+T+ VX-445	FS08del/mutation à fonction minimale	2018

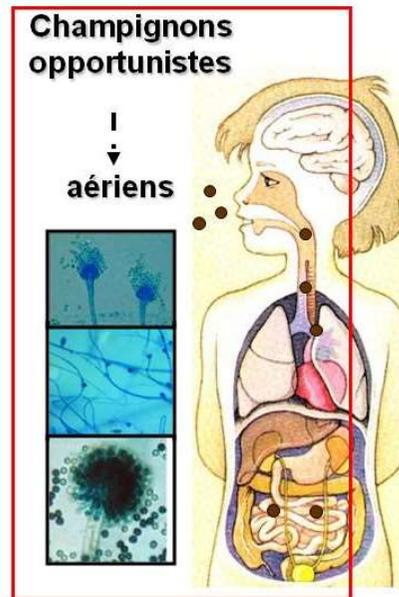
Impact sur

- le microbiote, l'inflammation pulmonaires et
- les phénomènes de colonisation/infection microbienne ?

Amélioration moyenne du VEMS en valeur absolue (VA)
sous modulateurs : les études-clés. *O Lebecque et al. 2019*

DE L'AMÉLIORATION CLINIQUE À LA RESTAURATION DE LA RÉPONSE IMMUNE ET DU MICROENVIRONNEMENT CELLULAIRE

Impact sur le microbiote - l'inflammation pulmonaires et les phénomènes de colonisation /infection microbienne ?



Rhéologie du mucus et fonction épithéliale améliorées
LCI ↗ [Donaldson et al. 2022; Graeber et al. 2021; Shaw et al. 2020]

Défenses de l'hôte améliorées
+++ Cel. phagocytaires (MA, PN)

[Meoli et al 2022; Zhang et al. 2022; Zhang et al. 2018; Denning, 2014; Balloy, 2009; Segal, 2009]

DE L'AMÉLIORATION CLINIQUE À LA RESTAURATION DE LA RÉPONSE IMMUNE ET DU MICROENVIRONNEMENT CELLULAIRE

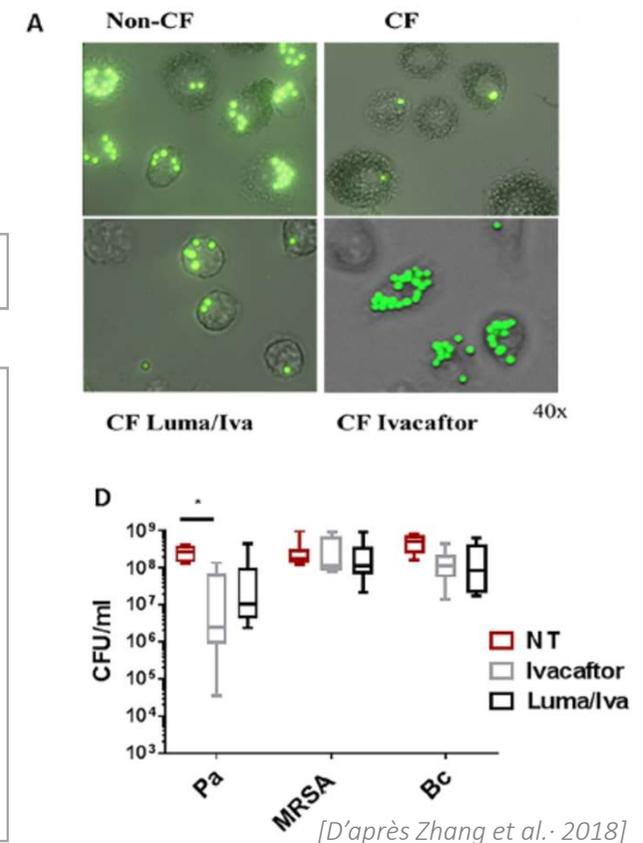
Impact sur le microbiote - l'inflammation pulmonaires et les phénomènes de colonisation /infection microbienne ?



Dans la mucoviscidose

Des macrophages dysfonctionnels

- Qques améliorations mineures sous lumacaftor/ivacaftor
- Sous ivacaftor: Amélioration de la phagocytose, avec rétablissement des réponses de polarisation des macrophages CF à des niveaux non CF et réduction de la charge bactérienne de *P. aeruginosa*, sans modification des autres charges bactériennes [S Zhang et al. 2018]
- Sous ETI: Amélioration de la phagocytose des MDM CF, de la destruction intracellulaire des bactéries pathogènes CF, de l'efferocytose, mais la production de cytokines inflammatoires inchangée [S Zhang et al. 2022]



DE L'AMÉLIORATION CLINIQUE À LA RESTAURATION DE LA RÉPONSE IMMUNE ET DU MICROENVIRONNEMENT CELLULAIRE

Impact sur le microbiote - l'inflammation pulmonaires et les phénomènes de colonisation /infection microbienne ?



Dans la mucoviscidose

Des PNN dysfonctionnels

- Sous ivacaftor: Modification du phénotype des polynucléaires neutrophiles (PNN) suggérant le développement d'une population de PNN moins inflammatoire (10 patients R117H et fonction résiduelle) *[G. Hardisty et al. 2021]*

DE L'AMÉLIORATION CLINIQUE À LA RESTAURATION DE LA RÉPONSE IMMUNE ET DU MICROENVIRONNEMENT CELLULAIRE

Impact sur le microbiote - l'inflammation pulmonaires et les phénomènes de colonisation /infection microbienne ?

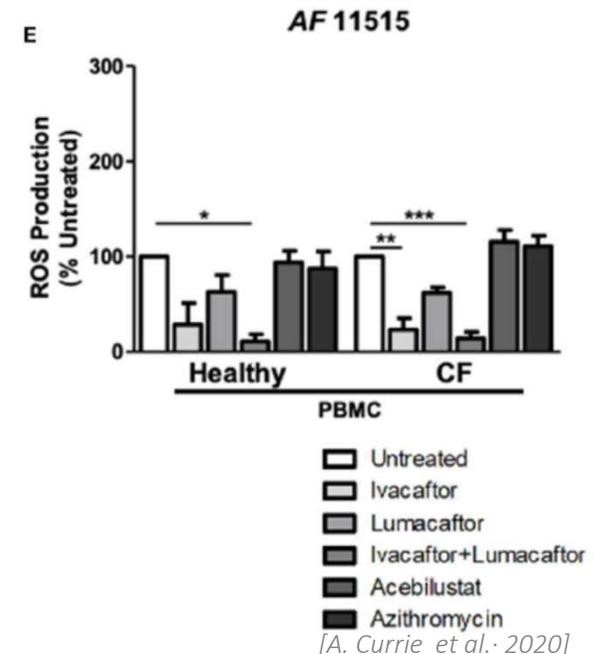


Dans la mucoviscidose

Des PNN dysfonctionnels

- Sous ivacaftor: Modification du phénotype des polynucléaires neutrophiles (PNN) suggérant le développement d'une population de PNN moins inflammatoire (10 patients R177H et fonction résiduelle) [G. Hardisty et al. 2021]

- Sous IVA & IL: Diminution significative des ROS induits par *A. fumigatus*
Effets immunomodulateurs permettant de prévenir ou traiter l'inflammation induite par Aspergillus dans le contexte CF [A. Currie et al. 2020]



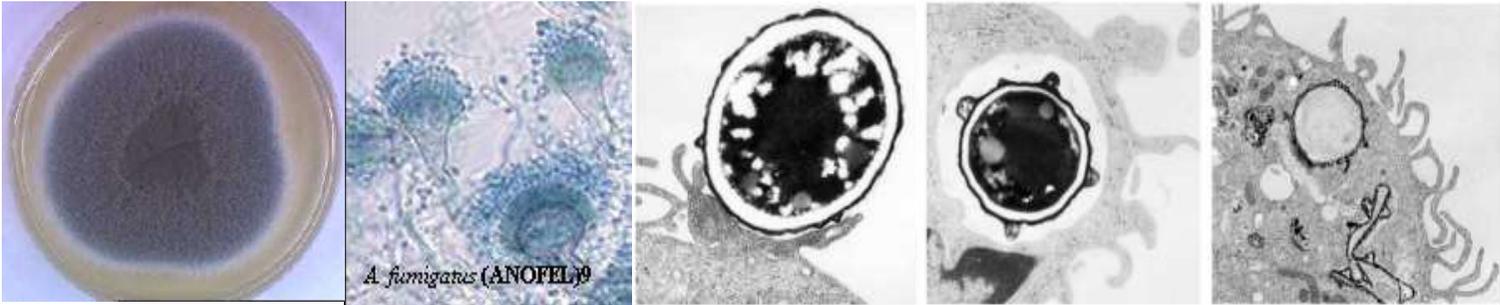
DE L'AMÉLIORATION CLINIQUE À LA RESTAURATION DE LA RÉPONSE IMMUNE ET DU MICROENVIRONNEMENT CELLULAIRE



Dans la mucoviscidose

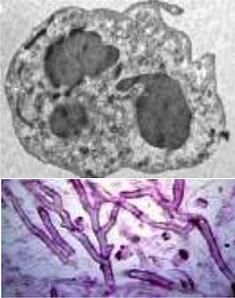
Macrophages

PNN



A. fumigatus (ANOFEL)®

[Latgé, 2007]



www.pathguy.com/lectures/infect.htm

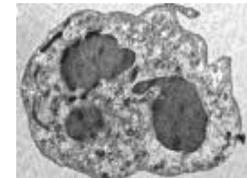
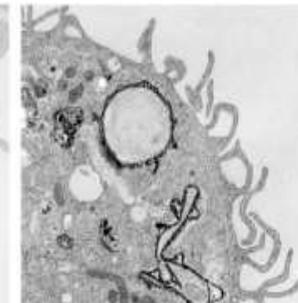
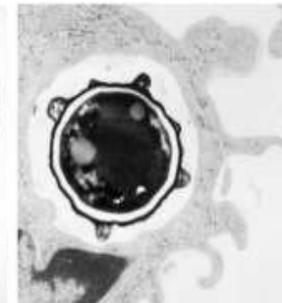
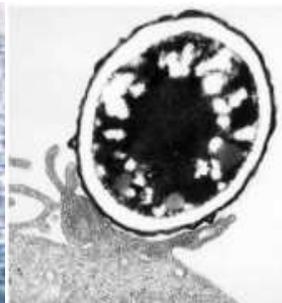
DE L'AMÉLIORATION CLINIQUE À LA RESTAURATION DE LA RÉPONSE IMMUNE ET DU MICROENVIRONNEMENT CELLULAIRE



Dans la mucoviscidose

Macrophages

PNN



www.pathguy.com/lectures/infect.htm

[Latgé, 2007]

► Moins de patients expectorants => moins de colonisation/infection notamment fongique ?

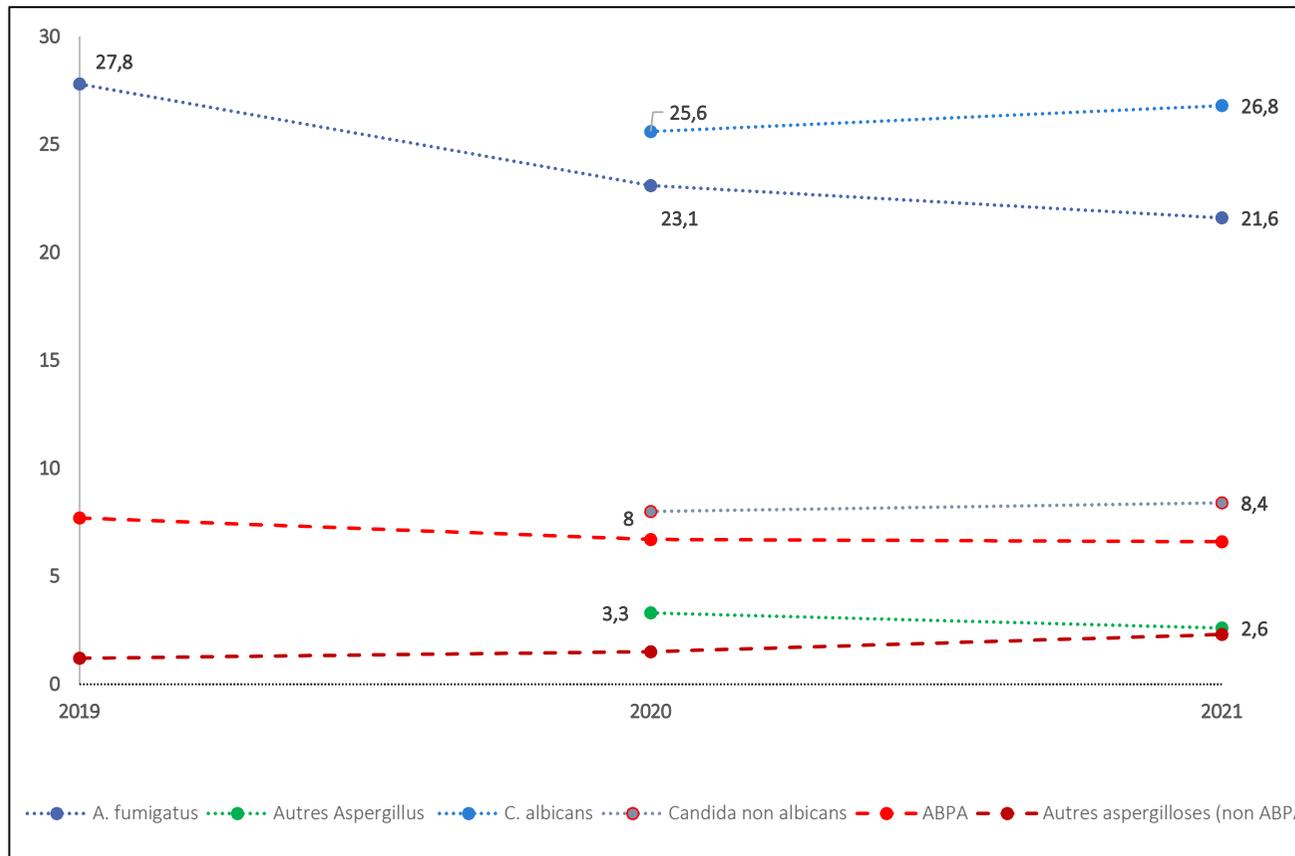
CONTEXTE & RATIONEL

- ▶ Une démocratisation de l'utilisation des modulateurs CFTR
- ▶ Des modulateurs CFTR qui révolutionnent la vie des patients
- ▶ De l'amélioration clinique à la restauration de la réponse immune et du micro-environnement cellulaire

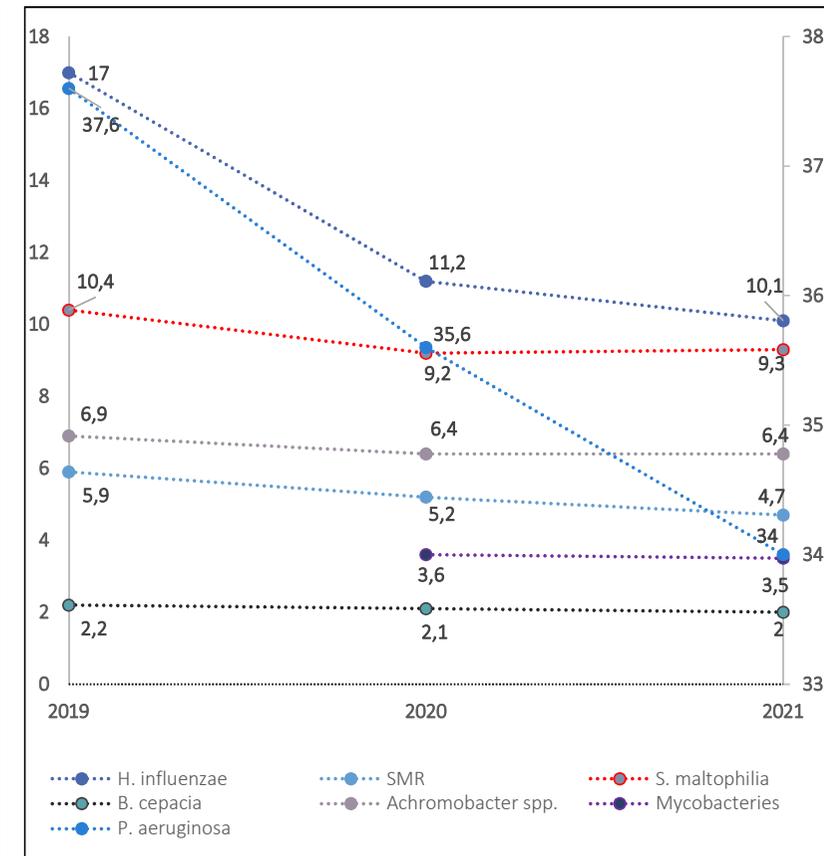
HYPOTHÈSE DE TRAVAIL & DONNÉES

- ▶ Données mycologiques publiées
- ▶ Comment faire aussi bien avec très peu d'expectoration ?
- ▶ Réflexion et travail du groupe « MucoMicrobe »

DONNÉES MYCOLOGIQUES PUBLIÉES



[Données issues des registres 2019-22 – VLM]



DONNÉES MYCOLOGIQUES PUBLIÉES

Tours: Etude pilote observationnelle rétrospective et monocentrique sur 88 patients sous ETI

[CHESNAY A. et al. JC 2023]

- Proportion de cultures d'expectorations positives à *Aspergillus* spp. significativement plus basse post-ETI
- Ac anti-*Aspergillus* par immuno-électrophorèse
IgE totales et d'IgE anti-*Aspergillus fumigatus* } Diminution significative post-ETI

6 cas d'ABPA avec clairance de la colonisation par *A. fumigatus* post-IVA (2 patients) ou post-ETI (4 patients), même si la colonisation évoluée depuis plus de 10 ans

[Bichl, S. et al. 2021]

Rôle bénéfique d'IVA sur la colonisation à *Aspergillus* sp.

[Heltshe S et al. 2015; Bessonova, L. et al. 2018; Frost, F. et al. 2019]

- Proportion de cultures d'expectorations positives à *Aspergillus* spp. significativement plus basse

COMMENT FAIRE AUSSI BIEN AVEC TRÈS PEU D'EXPECTORATION ?

► Impact des modulateurs sur la flore polymicrobienne **peu documentée**

- Plutôt un effet global qu'un effet antimicrobien direct
- Peu d'effet chez les patients les plus âgés mais quid des enfants ?
- Diminution de la charge microbienne permanente ou transitoire ?

[C. Harvey et al. 2022]

- Impact de modulateurs sur les pathogènes émergeant chez l'enfant (NTM et *A. fumigatus*) ?

[A. Gannon et al. 2021]



Adapter l'examen microbien d'expectoration

=

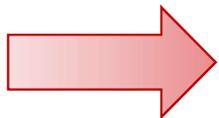
1^{er} Objectif de travail



COMMENT FAIRE AUSSI BIEN AVEC TRÈS PEU D'EXPECTORATION ?

► Objectif de travail du groupe MucoMicrobe (VLM)

- Problématique double :
 - Comment faire aussi bien avec très peu d'expectoration ?
 - Quels microorganismes sont à cibler en priorité ?



Les modulateurs impactent nos pratiques diagnostiques
Vont-ils modifier le paysage microbien du poumon mucoviscidosique ?



RÉFLEXIONS ET TRAVAIL DU GROUPE « MUCOMICROBE »

► Deux enquêtes épidémiologiques en cours

- Etude prospective ciblant l'analyse bactérienne, NTM et mycologique de 30 expectorations par centre (qualité du prélèvement incluse)
- Etude rétrospective comparant la proportion des principaux microorganismes isolés en cultures microbiennes avant (2014-15) et après l'accès aux modulateurs (2022) (Exclusion des patients greffés)



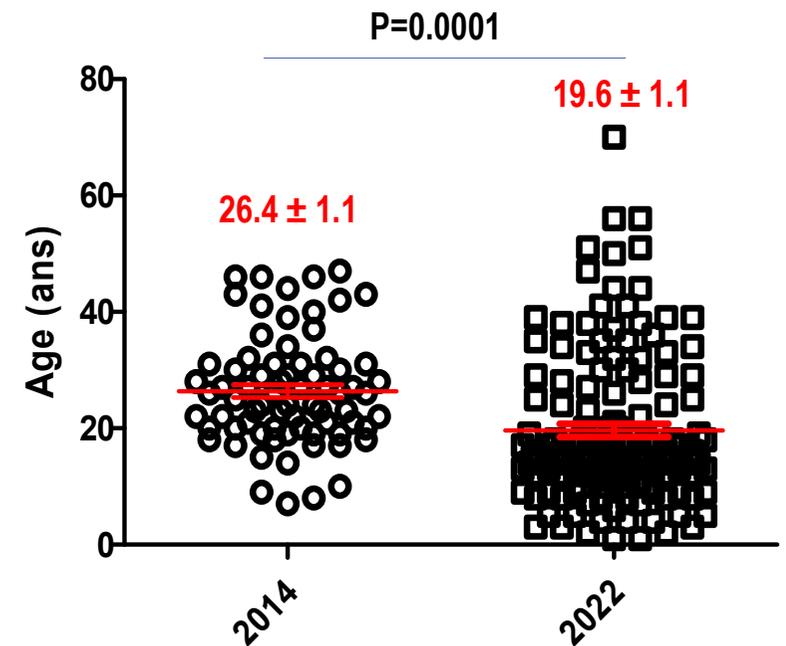
RÉFLEXIONS ET TRAVAIL DU GROUPE « MUCOMICROBE »

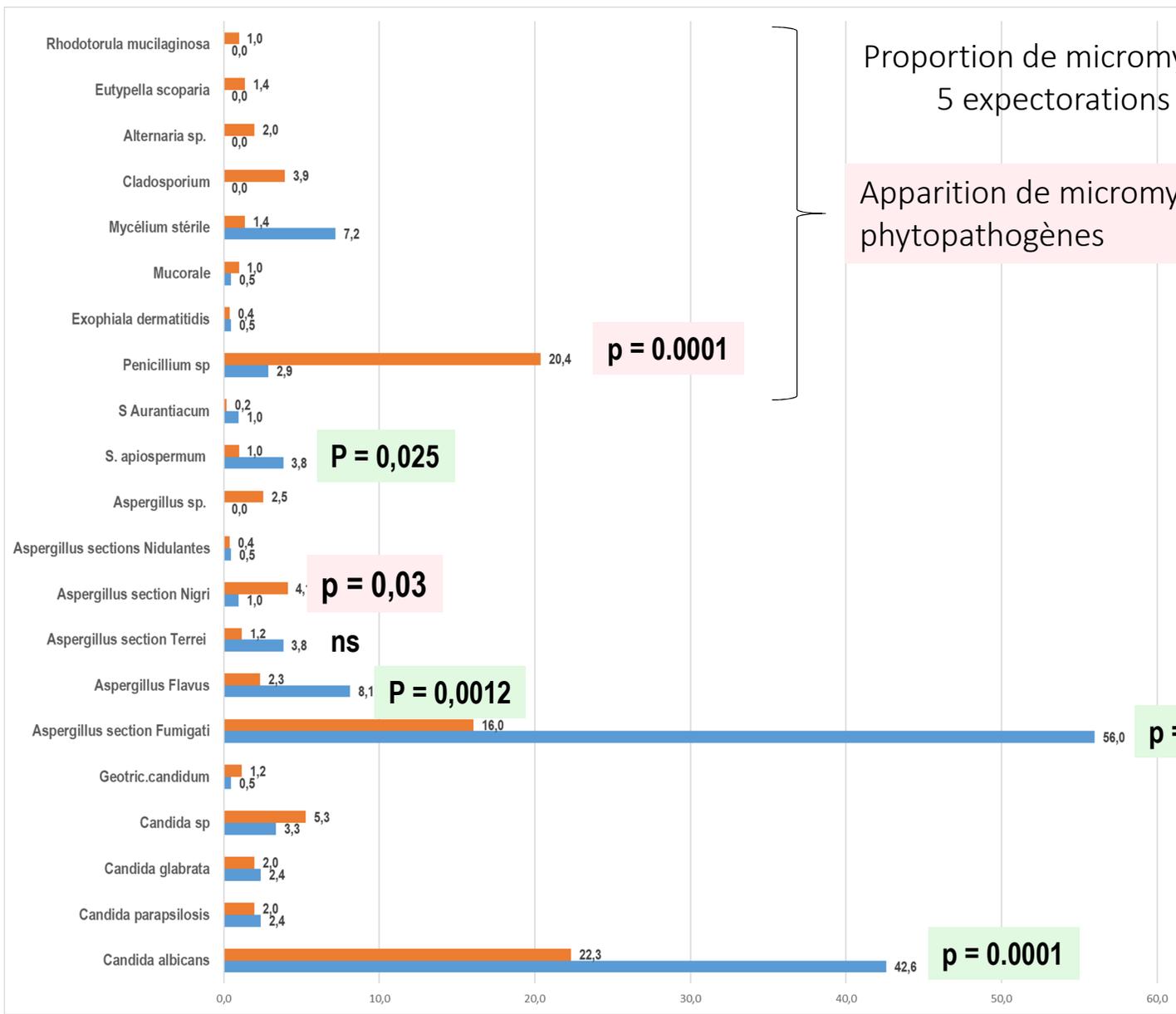
► Résultats préliminaires de la comparaison 2014- 2022



En 2014: 209 expectorations + pour 73 patients (38F/35H)

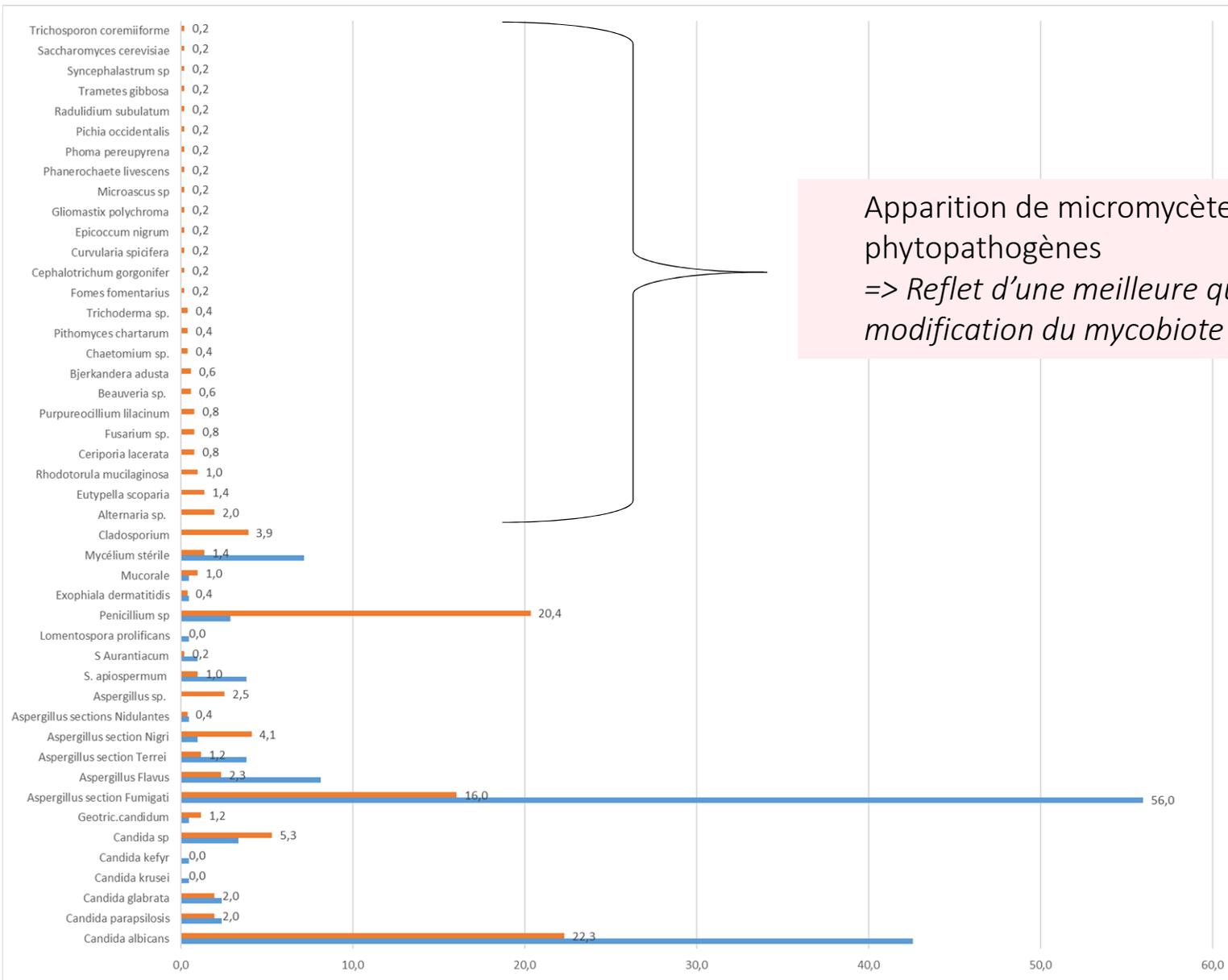
En 2022: 511 expectorations + pour 138 patients (81F/57H)





Proportion de micromycètes isolés dans au moins 5 expectorations en 2014 ■ ou 2022 ■

Apparition de micromycètes de l'environnement phytopathogènes => valeur clinique ?



Apparition de micromycètes de l'environnement phytopathogènes
 => Reflet d'une meilleure qualité de vie ou réelle modification du mycobiote respiratoire ?



Biais d'identification par Maldi-Tof
 => Base MSI-2 à partir de 2018

RÉFLEXIONS ET TRAVAIL DU GROUPE « MUCOMICROBE »

▶ Place des sérologies (Ac anti-*P. aeruginosa*; anti-NTM; anti-*A. fumigatus*) ?

▶ Vers une approche holistique

- « Approche syndromique » = Rechercher les principaux pathogènes via PCR multiplex
- Intérêt d'un suivi précoce (pédiatrique) par qPCR ciblant *A. fumigatus* : 68% qPCR+ vs 16% culture conventionnelle+ (60 sputa/25 children with CF) [E. Reece et al. 2019]

- Analyse des exalats (recherche de COV signant la présence de certains microorganismes)