

46th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE

7 – 10 JUNE 2023 | VIENNA, AUSTRIA

Les données microbiologiques à l'ère des modulateurs

Effets des modulateurs du CFTR sur l'inflammation dans la mucoviscidose

Mishal Shteinberg

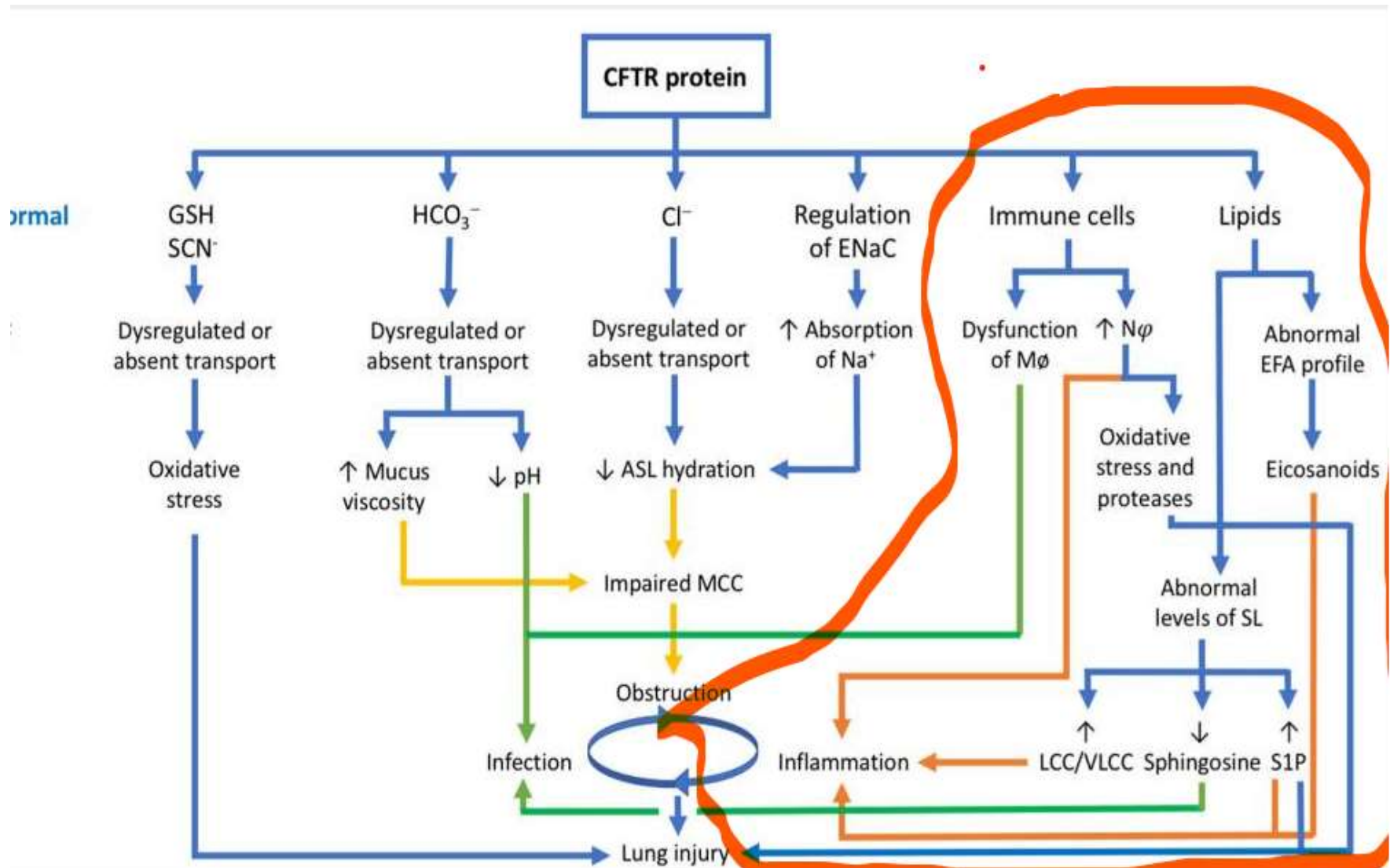
Dr. Michal Shteinberg (Israel, Haifa)

Pulmonology and CF Center, Carmel Medical Center



Michal Shteinberg received her MD and a PhD from the Technion- Israel institute of technology. She trained in internal medicine and pulmonology, with a Fellowship in adult CF and bronchiectasis. Dr. Shteinberg is heading the adult CF service in the Pulmonology institute and CF center, Carmel medical center, Haifa, Israel. She is a Clinical Assistant Professor in the Faculty of medicine at the Technion, Israel Institute of Technology.

Le canal CFTR : plus qu'un canal Chlore, rôle dans l'inflammation.



Ce que l'on sait de l'inflammation au cours de la mucoviscidose.

- Le canal CFTR est présent dans les plaquettes, les monocytes, les lymphocytes et les neutrophiles
- L'absence de canal CFTR conduit à une dérégulation de la réponse immunitaire innée et acquise.
- L'infection majeure la réponse inflammatoire en particulier elle entraîne une accumulation de neutrophiles et d'élastase bronchique et alvéolaire.

CFTR dysfunction



Inflammation neutrophilique
Sécrétion de cytokines
proinflammatoire ($IL1\alpha$ $IL1\beta$)
Production d'antioxydant



Dysfunction de la
réponse immunitaire
innée
Hyper inflammation
Augmentation de la
susceptibilité aux
infections

Au niveau des neutrophiles

L'absence de canal CFTR entraîne au niveau des neutrophiles une altération de la dégranulation, du recrutement des PNN, de la synthèse d'oxydants, de l'apoptose et une diminution de l'action phagocytante avec une moindre excrétion des NETs

Au niveau des neutrophiles, macrophages

- Dans la mucoviscidose il existe une production anormale des médiateurs lipidiques de type résolvines et lipoxines.
- La résolvine D1 est produite de façon anormalement élevée dans la mucoviscidose avec une corrélation entre le volume des sécrétions et la fonction respiratoire.
- Ces composés sont chimiotactiques pour les neutrophiles et les macrophages.

Neutrophile et Ivacaftor

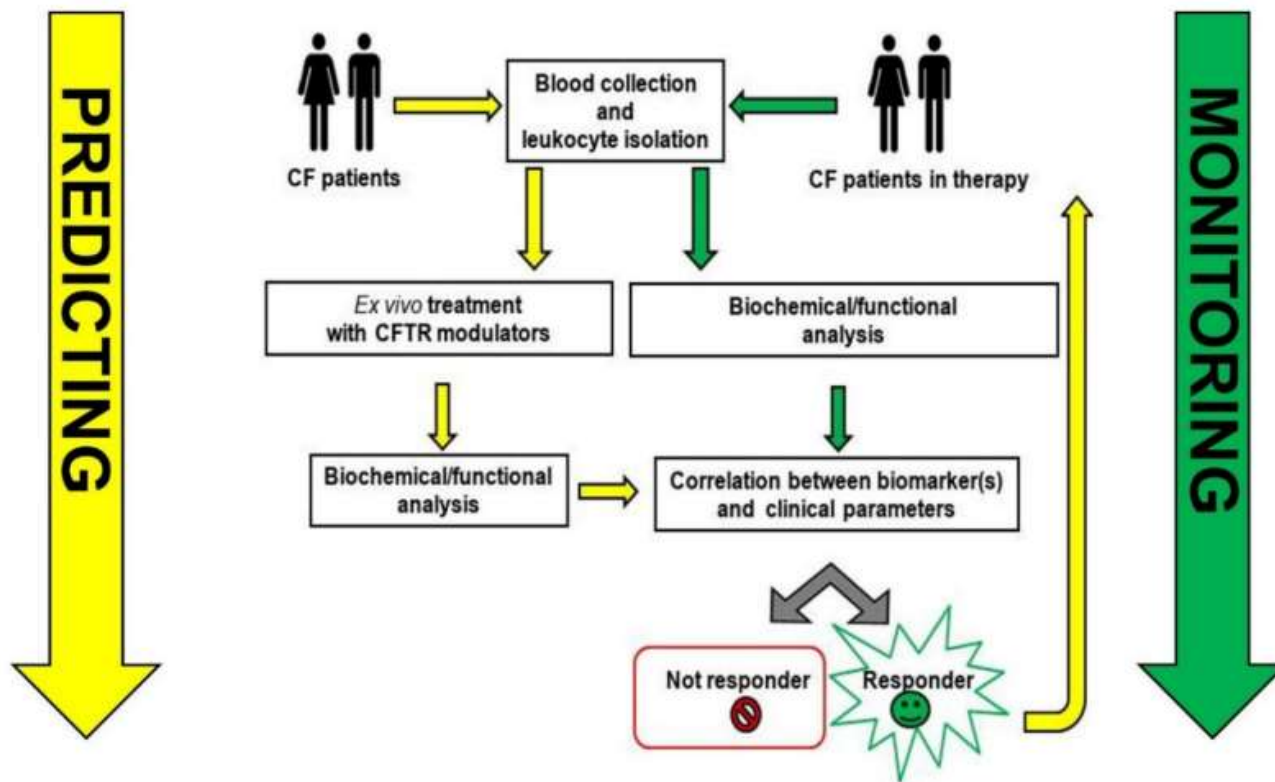
Le traitement par l'ivacaftor corrige la dégranulation des neutrophiles et permet de normaliser le pH phagosomal comparable à celui des témoins sains.

On observe également une diminution dans les sécrétions bronchiques de IL-1 β , IL-8, et de l'élastase des neutrophiles.

Neutrophile et Ivacaftor

- Sous Ivacaftor, les neutrophiles et les monocytes de patients porteurs de G551D présentent des niveaux accrus de marqueurs d'activation, et ces niveaux diminuent au cours du traitement par l'ivacaftor.

Etude des marqueurs de l'inflammation à l'ère des nouveaux modulateurs



Monocytes, Macrophages

- Dans la mucoviscidose les monocytes dérivés des macrophages voient leur activité phagocytaire et leur capacité bactéricide diminuées.
- Ces actions sont restaurées lors des traitements par trithérapie au maximum au bout d'un mois puis cette restauration se maintient dans le temps
- La restauration de la fonction des monocytes est corrélée avec l'amélioration de l'examen clinique et semble être un meilleur pronostic d'amélioration que la normalisation du test de la sueur

Cavinato, ERJ, 2023

Zhang, ERJ 2023

Piste thérapeutique dans la mucoviscidose à partir de ce qui a été observé

	Mécanismes d'actions
LAU-7b (retinoid)	Diminution de l'inflammation
Bresoxatib	Inhibition des enzymes neutrophiliques
Lonodelestat	
Anakinra	
Rilonacept	Blocage des récepteurs IL1
Canakinumab	

Inflammasome,

- Il a été mis en évidence un récepteur: le P2X7R qui pourrait être une cible pour réduire l'inflammasome dans la mucoviscidose

Impact de l'inflammation et de l'infection sur l'efficacité des modulateurs du CFTR

Carla Ribeiro

Prof. Carla Ribeiro (United States, Chapel Hill)

University of North Carolina



Les canaux calciques du Réticulum endoplasmique

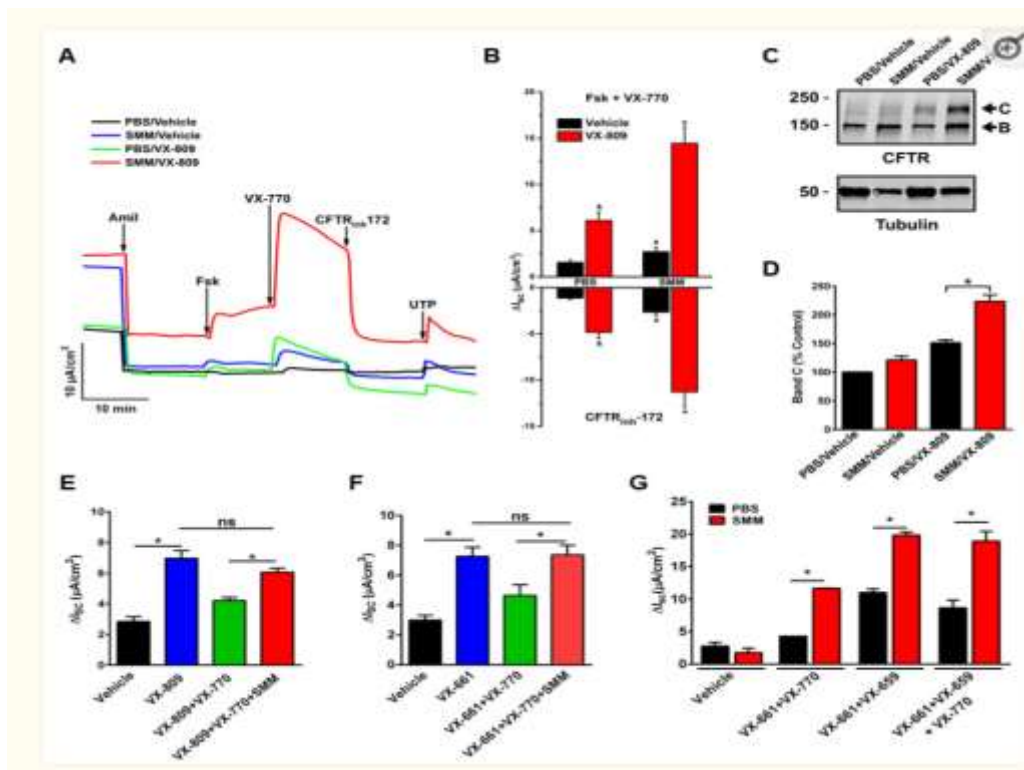
- L'exposition à court terme des cellules épithéliales respiratoires à l'inflammation conduit à une altération de l'épithélium respiratoire et de sa fonction.
- A long terme il existe une adaptation de l'épithélium respiratoire à l'inflammation chronique.
- Les canaux calciques du réticulum endoplasmique semblent jouer un rôle dans la réponse à l'inflammation chronique

Les canaux calciques et l'inflammation

- Lors de l'exposition des cellules épithéliales au surnageant des patients il apparait une expansion des canaux calciques du RE
- Cette expansion est indépendante des mutations CFTR mais est liée à l'inflammation
- Ceci se retrouve également dans la BPCO et la DCP

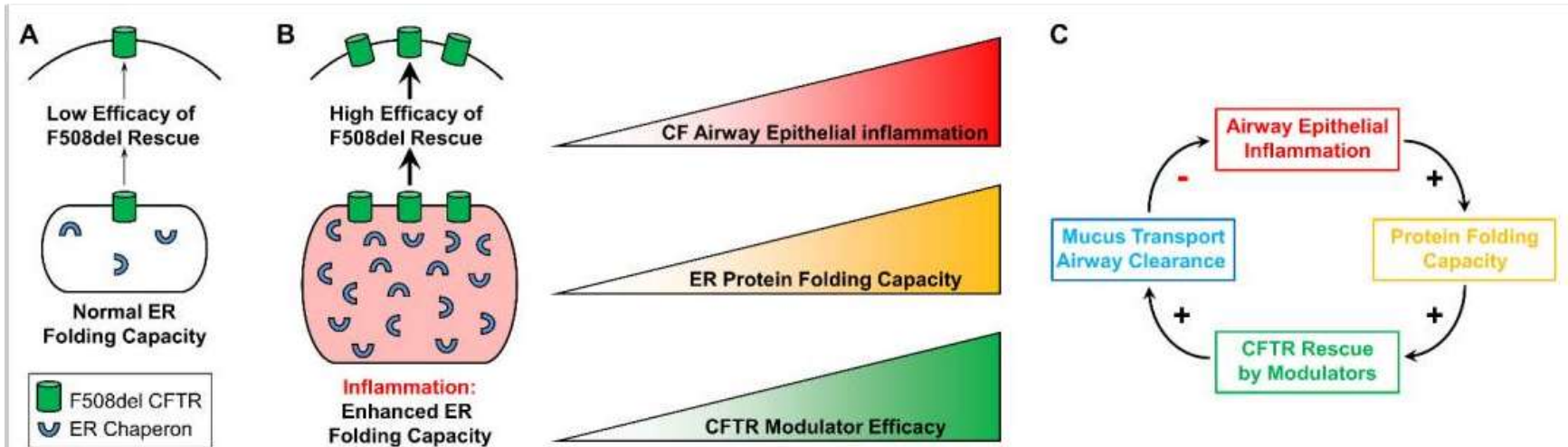
Modalités d'évaluation des nouvelles thérapeutiques

- L'évaluation préclinique des traitements correcteurs CFTR devrait être effectuée dans des conditions imitant le statut inflammatoire des voies respiratoires, et la modification de l'état inflammatoire des voies respiratoires



Amélioration de la fonction CFTR en présence de surnageant des patients (SMM)

Les canaux calciques et l'inflammation



A : absence d'inflammation. Repliement normal des protéines chaperons du RE

B : Augmentation du RE et du repliement des protéines chaperones pour permettre une meilleure fonction des protéines CFTR

C : Il existe une corrélation probable entre l'inflammation, le repliement des protéines chaperones et l'efficacité des modulateurs CFTR in vitro

Ribeiro Cells 2021

Ribeiro AJRCCM 2018

Ribeiro Front Pharmacol 2021

Effet des modulateurs du CFTR sur les pathogènes bactériens de la CF

Helle Krogh Johansen

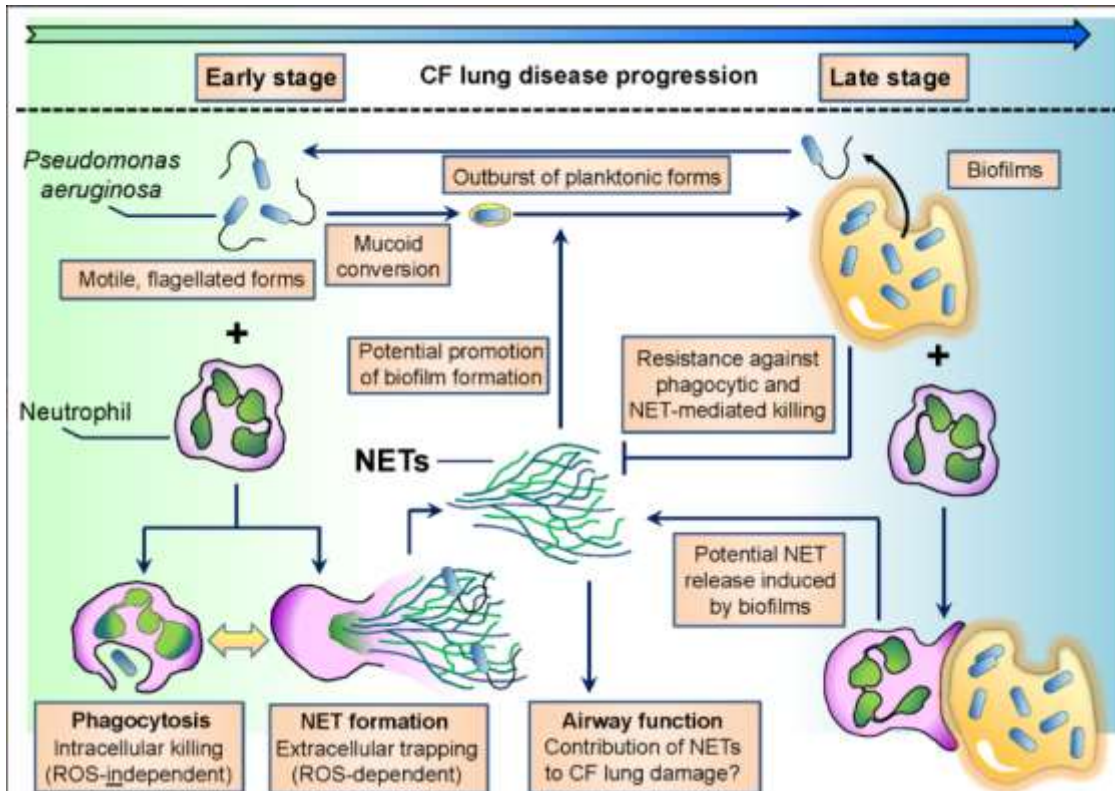
Dr. Helle Krogh Johansen (Denmark, Copenhagen)

Rigshospitalet



I am a medical doctor and graduated from the University of Copenhagen in 1987. In 1996 I became Doctor of Medical Science (DMSc). I am a specialist in Clinical Microbiology and since 2004 I have been a consultant at Dept. of Clinical Microbiology, at Rigshospitalet, and since 2017 professor at University of Copenhagen. I am heading a research centre that studies persistent bacterial airway infections.

Persistence de l'infection bactérienne dans l'écosystème des patients CF

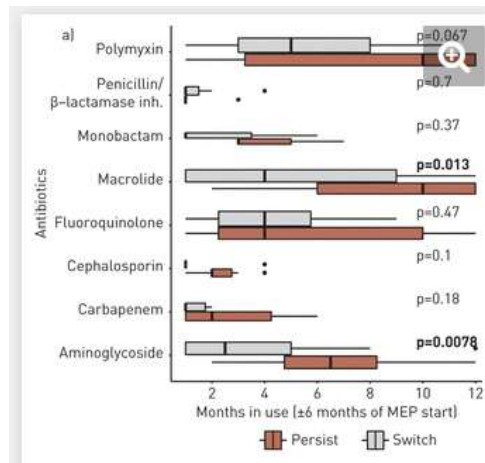
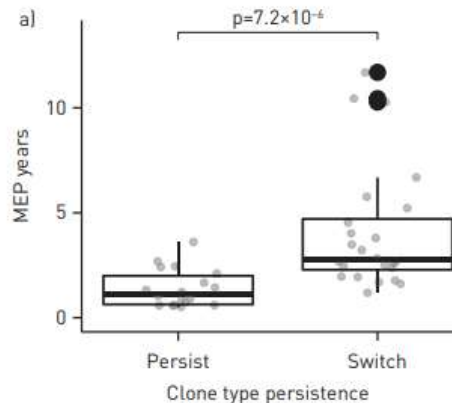


Echappement à la
réponse immunitaire
innée
Conditions de croissance
en anaérobie
Captation du fer
Antibio R
Antibio Tolerance

Etude génomique des *Pseudomonas aeruginosa*

	CF patient filtering	Patients			Patient age [#] years	Sample timespan [†]	Total samples [*]
		Total	Male	Female			
C1	First <i>P. aeruginosa</i> -positive culture after 2002	80	36	44	4.3 (0.3–17.2)	7.0 (0.0–16.7)	2093
C2	≥1 sequenced isolates	72	30	42	5.1 (0.3–24.5)	5.1 (0.0–15.3)	567
C3	Eradication period >0.5 years	57	24	33	5.8 (0.8–24.5)	7.5 (0.0–15.3)	525
C4	Sufficient data to assess persisting/switched strains	42	20	22	4.6 (0.8–17.2)	7.5 (0.7–15.3)	438

L'éradication du *pseudomonas* est plus courte lorsque le clone persiste (population C4)
Les traitements sont plus fréquents dans la population où le clone persiste



Les clones persistants ont
des phénotypes qui se sont
adaptés :

- Croissance plus lente
- Adaptation génétique
- Adaptation métabolique
- Nombre de CFU

Etude prospective au Danemark

- Etude prospective de 2015 à 2022 chez les patients sous modulateurs
- En 2015 : 83% de pathogènes sur les ECBC, 53% en 2022
- Diminution des ECBC : déclin de 88% chez les moins de 10 ans et de 40% chez les plus de 40 ans
- La flore apparait plus abondante et présence de bactéries moins pathogènes
- Diminution des phénotypes mucoïdes, mais le ratio mucoïde/non mucoïde reste stable
- Chez les patients infectés chroniques à *Pseudomonas* : 93% de la population présente un clone persistant et 7% des clones de substitutions

Impact des modulateurs du CFTR sur l'utilisation des antibiotiques IV

Ruth Keogh

Dr. Ruth Keogh (United Kingdom, London)

London School of Hygiene and Tropical Medicine



Ruth Keogh is a Professor of Biostatistics and Epidemiology at the London School of Hygiene & Tropical Medicine. Her research focuses on statistical methods for the analysis of observational data, and she works especially in causal inference methodology and methods for the analysis of time-to-event data. Ruth is involved in a number of areas of application in health research, with a particular focus on cystic fibrosis. She is especially interested in using CF registry data to study effects of treatments, including CFTR modulators. Ruth's research is funded by a UK Research and Innovation Future Leaders Fellowship.

Les différentes études pour évaluer l'effet des modulateurs sur la diminution des ATB IV

- Avant et après leur utilisations : difficile de séparer l'amélioration avant les modulateurs d'une amélioration de la prise en charge plus globale
- Comparateurs équivalents (Etudes thérapeutiques)
- Contrôle négatif : population traitée versus non traitée. Calcul de probabilité

Contrôle négatif

[Am J Epidemiol](#). 2022 Mar; 191(3): 505–515.

PMCID: PMC8914944

Published online 2021 Nov 9. doi: [10.1093/aje/kwab263](https://doi.org/10.1093/aje/kwab263)

PMID: [34753177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34753177/)

Using Negative Control Outcomes and Difference-in-Differences Analysis to Estimate Treatment Effects in an Entirely Treated Cohort: The Effect of Ivacaftor in Cystic Fibrosis

[Simon J Newsome](#), [Rhian M Daniel](#), [Siobhán B Carr](#), [Diana Bilton](#), and [Ruth H Keogh](#)[✉]

► [Author information](#) ► [Article notes](#) ► [Copyright and License information](#) [Disclaimer](#)

Numbers of People and Observations in 4 Groups of Cystic Fibrosis Patients Based on Genotype (Gating Mutation ($G = 1$) or Nongating Mutation ($G = 0$)) and Time Period (Pre-Ivacaftor (2008–2012) ($P = 0$) or Post-Ivacaftor (2013–2016) ($P = 1$)), UK Cystic Fibrosis Registry, 2008–2016^a

Genotype	No. of People	No. of Longitudinal Observations	No. of People	No. of Longitudinal Observations
	Group A ($P = 0, G = 1$)		Group B ($P = 1, G = 1$)	
Gating mutation ($G = 1$)	437	1,326	397	1,368
	Group C ($P = 0, G = 0$)		Group D ($P = 1, G = 0$)	
Nongating mutation ($G = 0$)	6,382	19,067	7,378	24,381

^a Many individuals contributed to both groups A and B or both groups C and D.

Characteristics of Persons in Groups A–D at Baseline, Defined as 2008 for the Pre-Ivacaftor Period and 2012 for the Post-Ivacaftor Period, UK Cystic Fibrosis Registry, 2008–2016

Variable	Group A (<i>P</i> = 0, <i>G</i> = 1) (<i>n</i> = 437)			Group B (<i>P</i> = 1, <i>G</i> = 1) (<i>n</i> = 397)			Group C (<i>P</i> = 0, <i>G</i> = 0) (<i>n</i> = 6,382)			Group D (<i>P</i> = 1, <i>G</i> = 0) (<i>n</i> = 7,378)		
	No.	%	Mean (SD)	No.	%	Mean (SD)	No.	%	Mean (SD)	No.	%	Mean (SD)
Ivacaftor use	0	0		397	100		0	0		0	0	
Total no. of postbaseline visits			3.0 (1.1)			3.4 (1.1)			3.0 (1.1)			3.3 (1.0)
Age, years			20.4 (10.8)			22.4 (11.2)			20.9 (11.6)			21.9 (12.6)
Female sex	205	46.9		186	46.9		2,971	46.6		3,465	47.0	
White ethnicity	428	97.9		390	98.2		6,150	96.4		7,043	95.5	
ppFEV ₁			71.0 (23.2)			69.7 (23.2)			71.6 (23.3)			72.0 (23.4)
% predicted forced vital capacity ^a			84.8 (19.4)			84.1 (18.9)			84.0 (19.5)			84.4 (19.6)
% predicted forced midexpiratory flow ^a			56.3 (31.3)			55.9 (32.4)			60.9 (32.8)			58.4 (31.0)
Annual no. of IV antibiotic days			18.4 (28.1)			20.2 (30.5)			17.6 (27.7)			18.6 (28.3)
Infection ^b	358	81.9		350	88.2		4,847	75.9		5,948	80.6	

ETUDES THERAPEUTIQUES

2A. Rate of event occurrence through Week 48*, n (rate per subject)

Event Type	Placebo (N=78)	Ivacaftor (N=83)	p-value
Pulmonary exacerbation	99 (1.38)	47 (0.59)	0.0003
Pulmonary exacerbation requiring hospitalization	31 (0.49)	21 (0.31)	0.1948
Pulmonary exacerbation requiring IV antibiotics	47 (0.71)	28 (0.40)	0.0776

*Estimates were obtained from negative binomial

IVACAFTOR

2B. Normalized total time with events through Week 48*, mean (SD), days

Event Type	Placebo (N=78)	Ivacaftor (N=83)	p-value [†]
Days with pulmonary exacerbations	36.7 (49.5)	13.5 (27.3)	0.0007
Days hospitalized for pulmonary exacerbations	4.15 (8.71)	3.92 (13.62)	0.0275
Days with IV antibiotics administered for pulmonary exacerbations	11.03 (20.36)	6.68 (19.43)	0.0183

*Days with events are normalized to time on study (i.e. 336 days for Week 48)

[†]P-values are from a stratified (by baseline % Predicted FEV₁ Severity and Age group) Wilcoxon rank-sum test

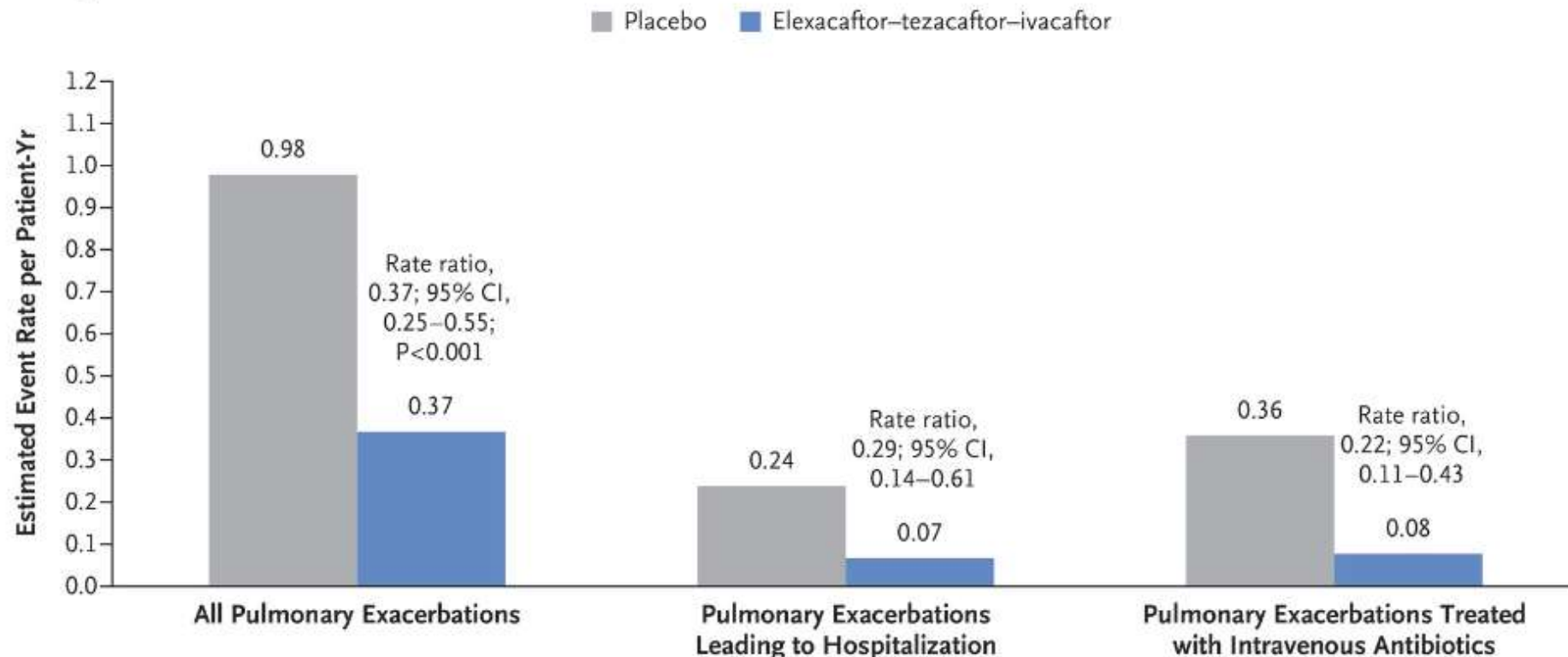
Ramsey, NEJM, 2011

Development of elexacaftor – tezacaftor – ivacaftor: Highly effective CFTR modulation for the majority of people with Cystic Fibrosis

Peter G Middleton  & Jennifer L. Taylor-Cousar

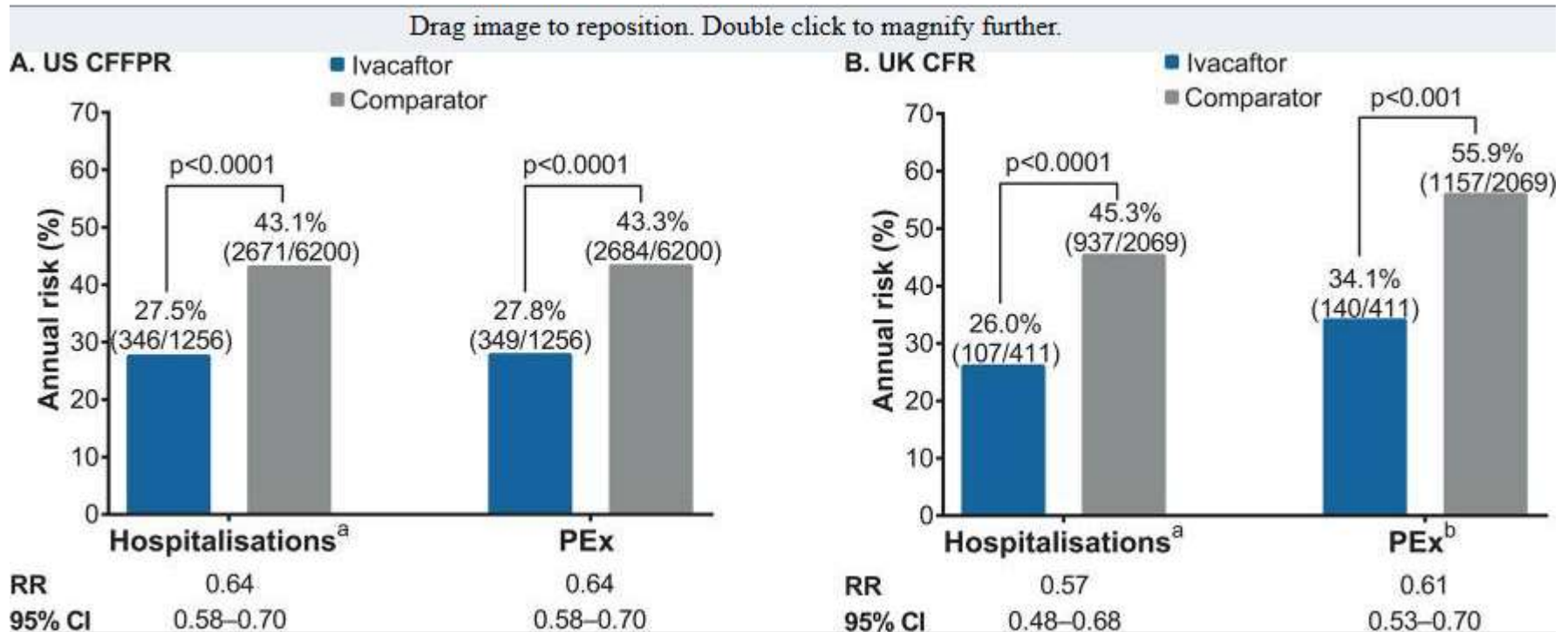
Pages 723-735 | Received 16 Sep 2020, Accepted 23 Nov 2020, Accepted author version posted online: 29 Nov 2020, Published online: 17 Feb 2021

Pulmonary Exacerbations



Les données des registres

DONNEES DU REGISTRE USA / UK



Données observationnelles

- Nombreuses études : 9 études de 2021 à 2023

