

Evolution du microbiote et de l'inflammation pulmonaire et digestif sous modulateurs CFTR

Laurence Delhaes & Raphaël Enaud

Journées francophones de la mucoviscidose
Tours - 20 mai 2022

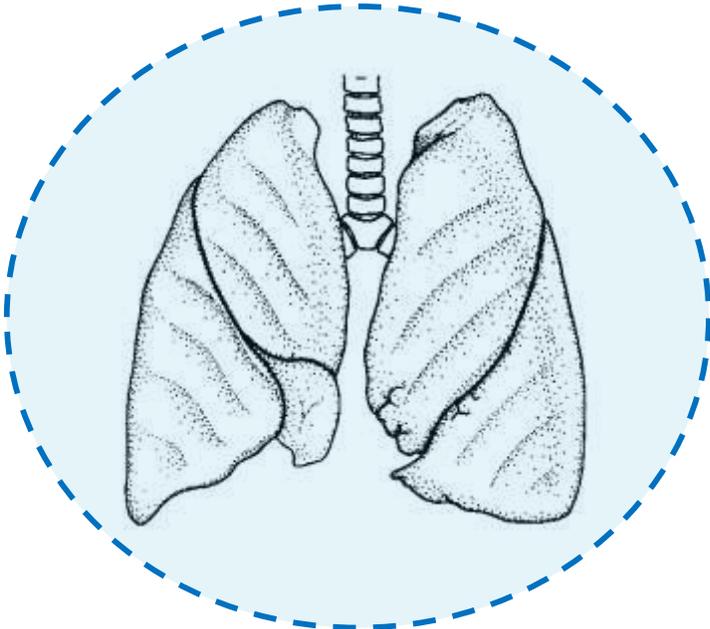


LIENS D'INTERET

Travaux financés par :

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

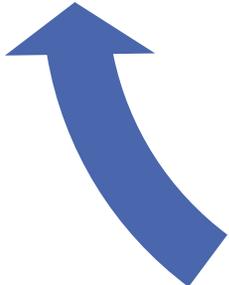
ATTEINTE PULMONAIRE DE LA MUCOVISCIDOSE



Obstruction

Inflammation
chronique

Dysbiose
(Colonisation /
Infection)

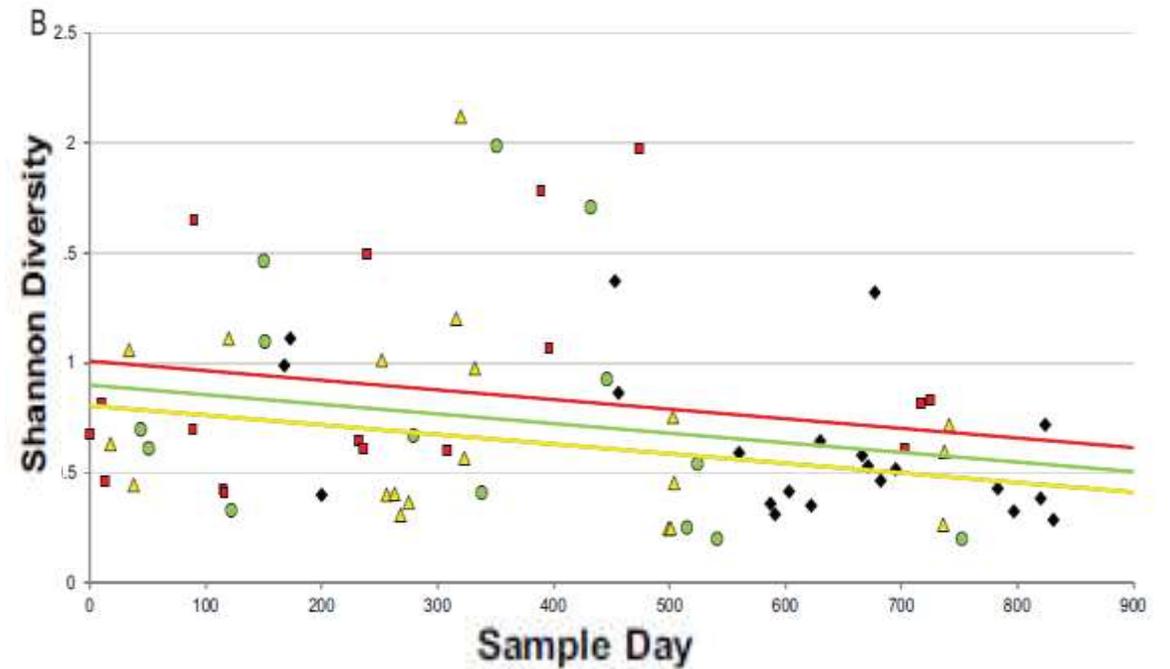


DYSBIOSE PULMONAIRE

Surreprésentation d'agents pathogènes

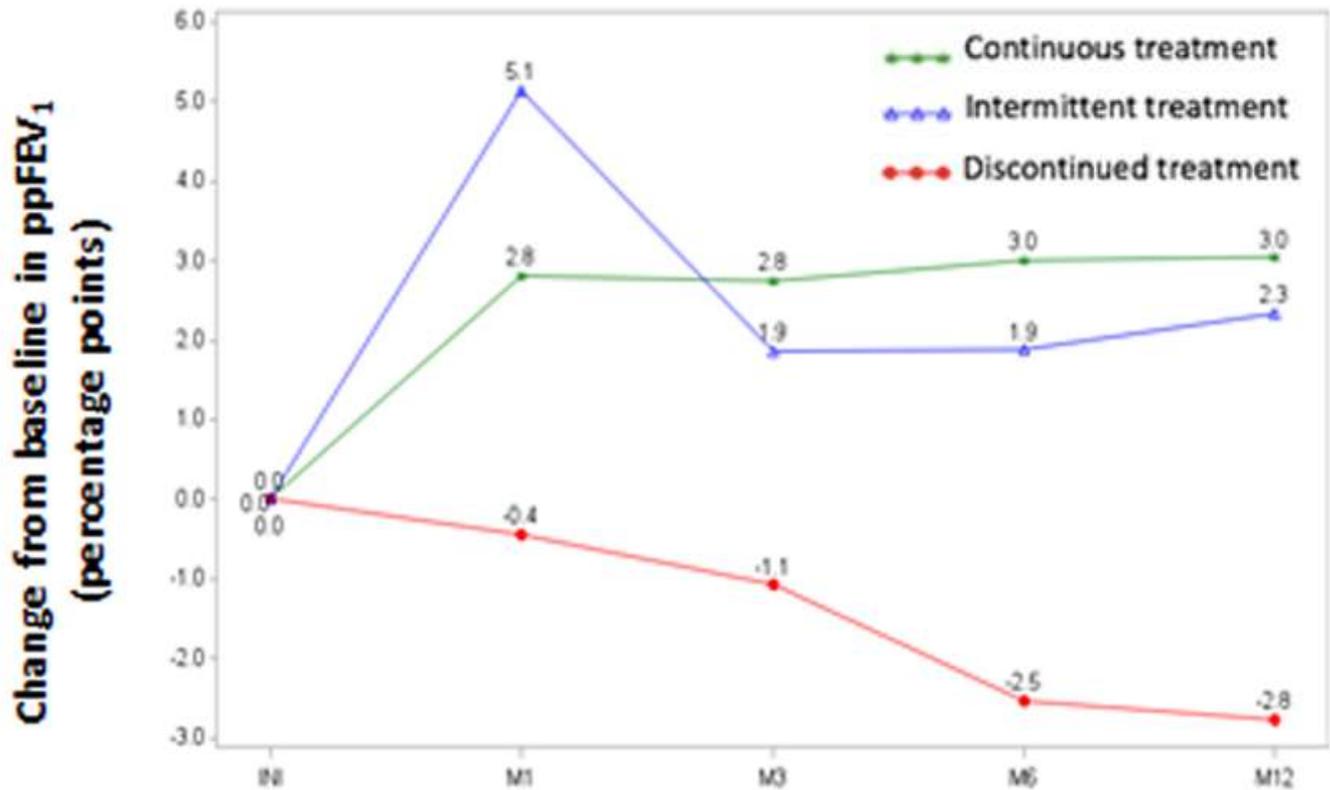
Diminution de la diversité dans le temps, associée à :

- La diminution du VEMS
- L'inflammation pulmonaire
- La progression de la maladie



MODULATEURS CFTR

ppFEV1



Evolution du VEMS sous LUM/IVA en vie réelle (n = 845)

Burgel et al., 2020

Amélioration du VEMS

Diminution des exacerbations

Amélioration de l'IMC

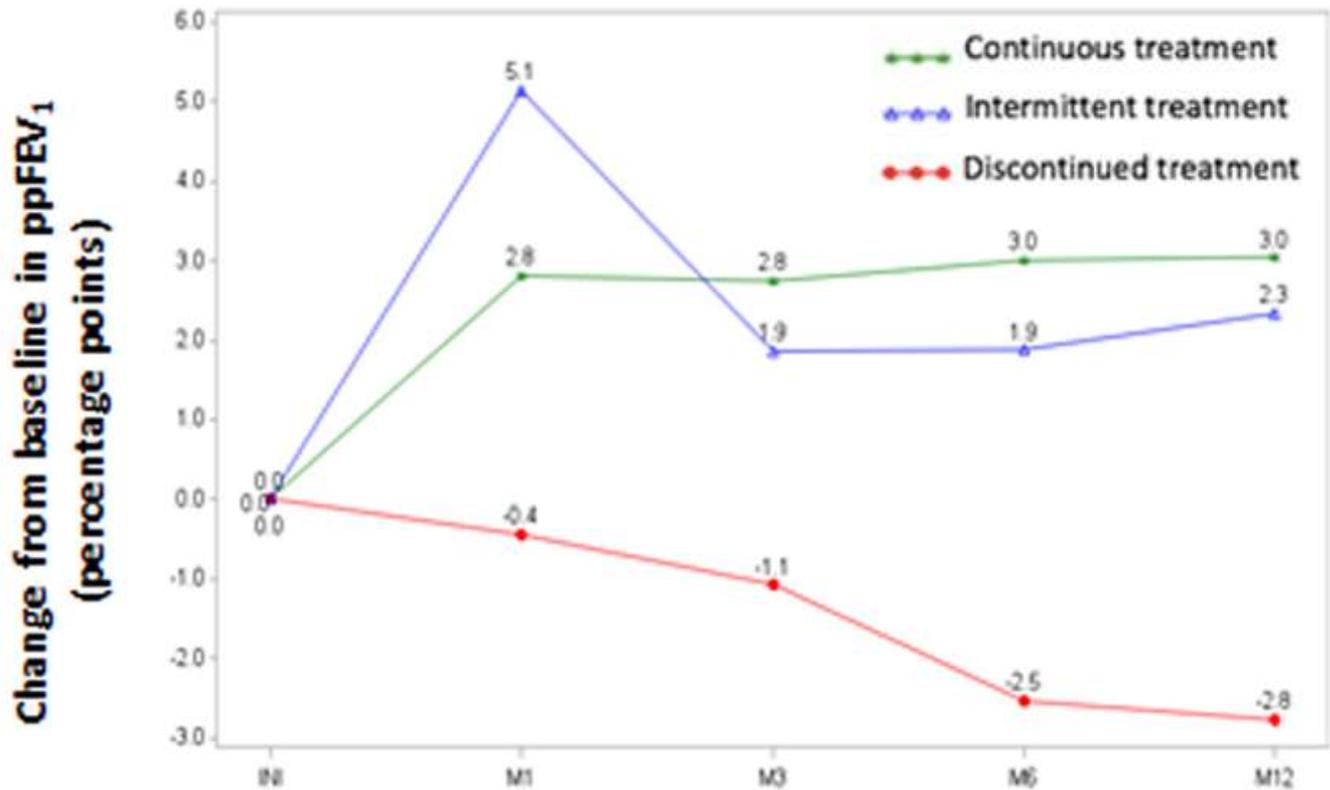
Amélioration du test de la sueur

Amélioration de la qualité de vie

Wainwright et al., 2015

MODULATEURS CFTR

ppFEV1



Evolution du VEMS sous LUM/IVA en vie réelle (n = 845)

Burgel et al., 2020

Impact sur le **microbiote** et
l'**inflammation** pulmonaires ?

Wainwright et al., 2015

MODULATEURS CFTR ET MICROBIOTE/INFLAMMATION PULMONAIRES

Effets directs antimicrobiens ?

Davies and Martin, 2018; Reznikov *et al.* 2014

Effets directs anti-inflammatoires ?

Jarosz-Griffiths *et al.*, 2020

Effets indirects par la modification de l'écosystème local ?

IVACAFTOR ET MICROBIOTE/INFLAMMATION PULMONAIRES

8 études, de 3 à 133 patients inclus, méthodologies variées

Diminution du *P. aeruginosa* (jusqu'à éradication ? Effet rebond à 1 an ?)

Augmentation l'alpha-diversité

Augmentation de l'abondance relative des bactéries commensales (*Streptococcus*, *Prevotella*, *Veillonella*)

Diminution des marqueurs de l'inflammation (NE, IL-8, IL1- β ...)

Rowe et al., 2014; Bernarde et al., 2015; Heltshe et al., 2015; Hisert et al., 2017; Peleg et al., 2018; Ronan et al., 2018; Harris et al., 2019; Einarsson et al., 2021;

IVACAFTOR/LUMACAFTOR ET MICROBIOTE/INFLAMMATION PULMONAIRES

1 seule étude publiée

14 patients âgés de 12 à 41 ans, 5 colonisés initialement à *P. aeruginosas*

Augmentation l'alpha-diversité

Pas de différence d'abondance de genres bactériens (*Pseudomonas*,)

Diminution des marqueurs de l'inflammation (IL1- β)

ETUDE LUM-IVA-BIOTA

- ▶ Effet de LUM/IVA sur l'inflammation et le microbiote/mycobiote pulmonaires



ECBC

- 75 patients âgés de 12 ans et plus
- Atteints de mucoviscidose
- Débutant un traitement par LUM/IVA

Début Orkambi

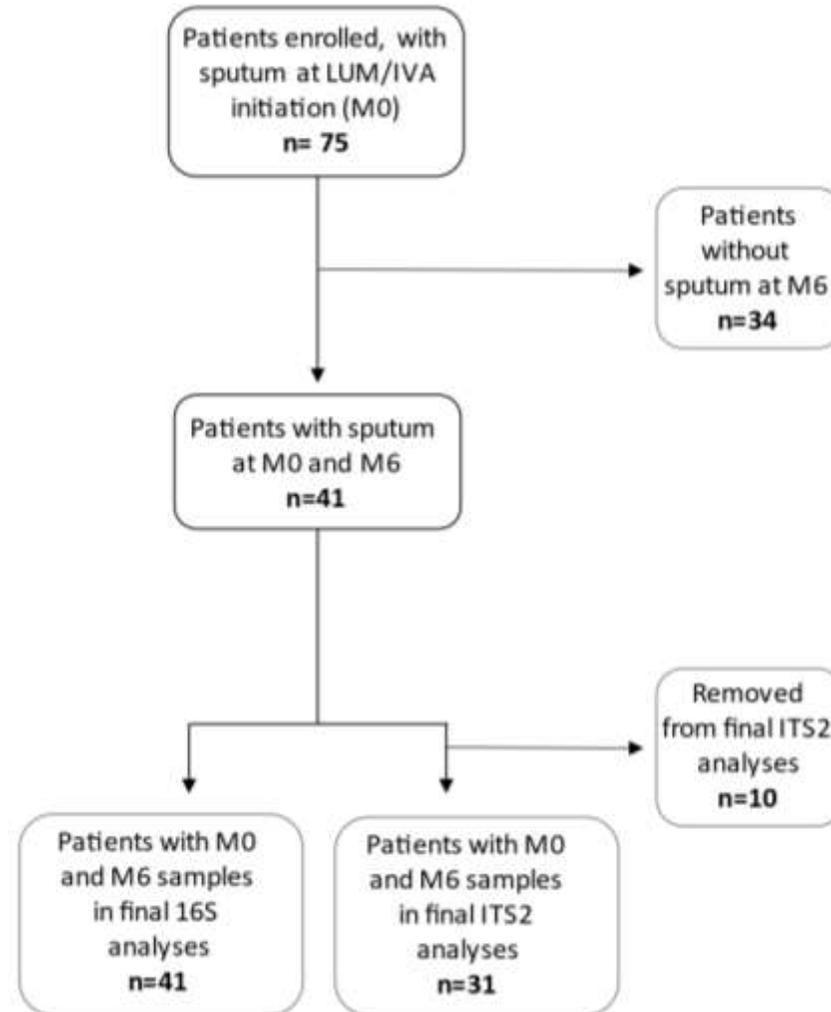
M0

M6

M12



EFFET DE LUM/IVA SUR L'INFLAMMATION ET LE MICROBIOTE/MYCOBIOTE PULMONAIRES



EFFET DE LUM/IVA SUR L'INFLAMMATION ET LE MICROBIOTE/MYCOBIOTE PULMONAIRES

	Patients with Mo-M6 samples n=42	P
Initiation		
Age (Years)	22.6 (±9.0)	
Gender (Female)	19 (45%)	
ppFEV ₁	61.9 (±22.1)	
BMI, kg/m ²	19.2 (±2.17)	
BMI, Z-Score	-0.62 (±0.81)	
≥1 IV antibiotic courses	25 (62%)	
Pulmonary carriage		
MSSA	21 (50%)	
MRSA	8 (19%)	
<i>H. influenzae</i>	3 (7.1%)	
<i>B. cepacia</i>	1 (2.4%)	
Pulmonary colonization		
<i>P. aeruginosa</i>	27 (64%)	
<i>A. fumigatus</i>	14 (48%)	
Sputum supernatant dosages		
Calprotectin (µg/mL)	3973 (±1758)	
Patients with GM index > 1	13 (32%)	

EFFET DE LUM/IVA SUR L'INFLAMMATION ET LE MICROBIOTE/MYCOBIOTE PULMONAIRES

	Patients with Mo-M6 samples		P
	n=42		
	Initiation	At 6 months	
Age (Years)	22.6 (±9.0)	-	
Gender (Female)	19 (45%)	-	
ppFEV ₁	61.9 (±22.1)	63.9 (±25.2)	0.34
BMI, kg/m²	19.2 (±2.17)	19.8 (±2.14)	<0.01
BMI, Z-Score	-0.62 (±0.81)	-0.43 (±0.92)	0.24
≥1 IV antibiotic courses	25 (62%)	17 (41%)	0.013
Pulmonary carriage			
MSSA	21 (50%)	14 (37%)	0.18
MRSA	8 (19%)	6 (16%)	1
<i>H. influenzae</i>	3 (7.1%)	5 (13%)	0.68
<i>B. cepacia</i>	1 (2.4%)	0	NA
Pulmonary colonization			
<i>P. aeruginosa</i>	27 (64%)	22 (59%)	1
<i>A. fumigatus</i>	14 (48%)	17 (50%)	1
Sputum supernatant dosages			
Calprotectin (µg/mL)	3973 (±1758)	3594 (±1464)	0.48
Patients with GM index > 1	13 (32%)	17 (45%)	0.18

EFFET DE LUM/IVA SUR L'INFLAMMATION ET LE MICROBIOTE/MYCOBIOTE PULMONAIRES

Comparaison entre M0 et M6 pour l'ensemble des patients :

Pas de changement significatif de la **calprotectine** pulmonaire

Pas de changement significatif de l'**alpha diversité** bactérienne et fongique

Pas de différence significative de la **béta diversité** bactérienne et fongique

EFFET DE LUM/IVA SUR L'INFLAMMATION ET LE MICROBIOTE/MYCOBIOTE PULMONAIRES

Les patients non colonisés à *Pseudomonas aeruginosa* à l'initiation du traitement (n=15) se distinguent des autres patients

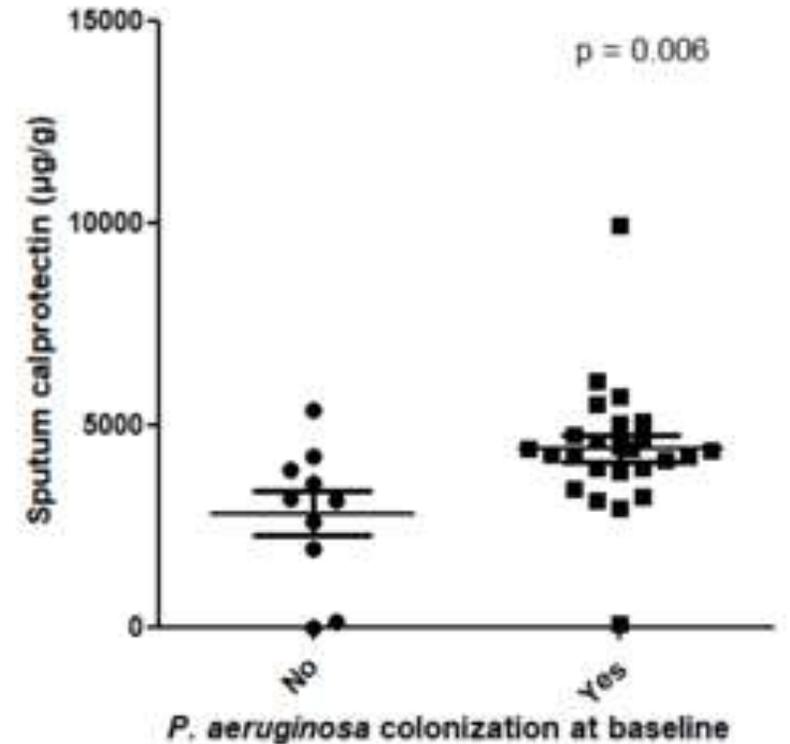
Plus jeune (15 versus 26 ans)

Meilleure fonction respiratoire (VEMS 79% versus 56%)

Alpha-diversité bactérienne plus élevée

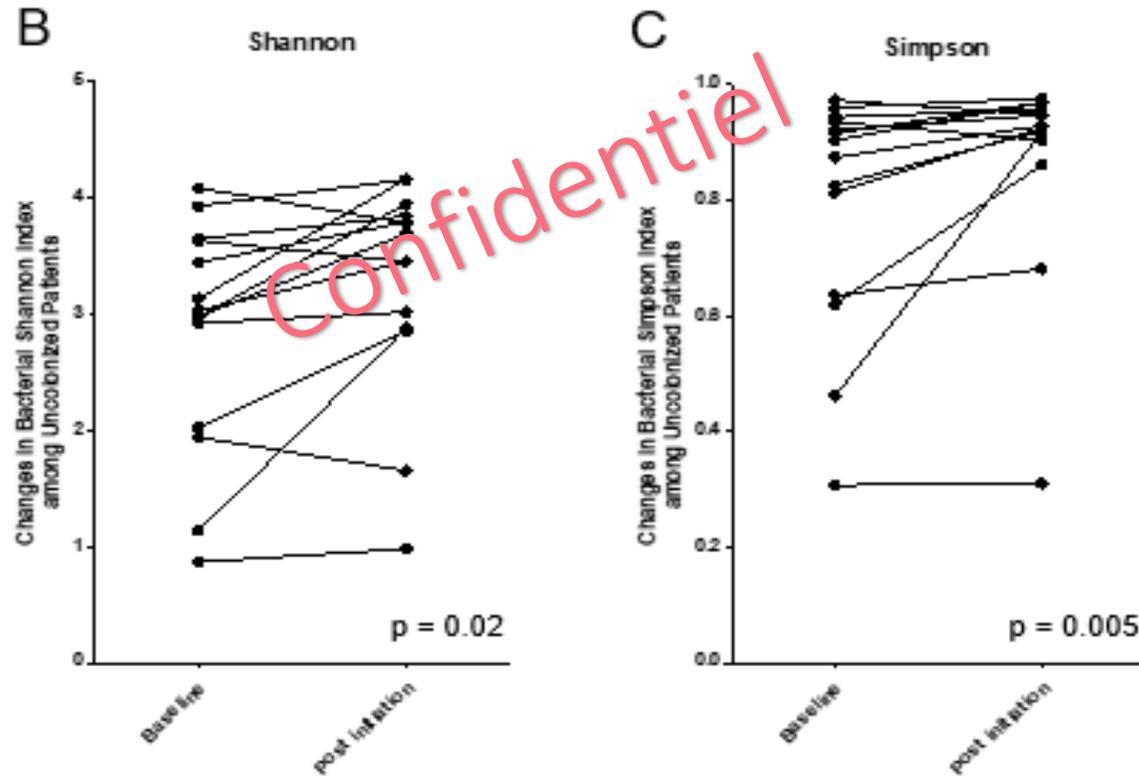
Béta-diversité bactérienne et fongique différentes

Marqueurs de l'inflammation moins élevés



EFFET DE LUM/IVA SUR L'INFLAMMATION ET LE MICROBIOTE/MYCOBIOTE PULMONAIRES

Chez les patients non colonisé à *P. aeruginosa* : ↑ alpha-diversité bactérienne sous LUM/IVA



EFFET DE LUM/IVA SUR L'INFLAMMATION ET LE MICROBIOTE/MYCOBIOTE PULMONAIRES

	Règne	Genre	Espèces	log2FoldChange	p ajustée
↑	Fungi	Malassezia	restricta	24.5	0.032
↓	Bacteria	Rothia	mucilaginoso	-20.8	0.037
↓	Bacteria	TM7x	NA	-21.3	0.029
↓	Bacteria	Veillonella	NA	-21.8	0.029
↓	Bacteria	Capnocytophaga	sputigena	-22.5	0.037
↓	Fungi	Candida	albicans	-23	0.042
↓	Bacteria	Fusobacterium	periodonticum	-24.3	0.009

Confidentiel

Evolution de la composition du microbiote et mycobiote pulmonaires à 6 mois de traitement par LUM/IVA

ATTEINTE DIGESTIVE DE LA MUCOVISCIDOSE

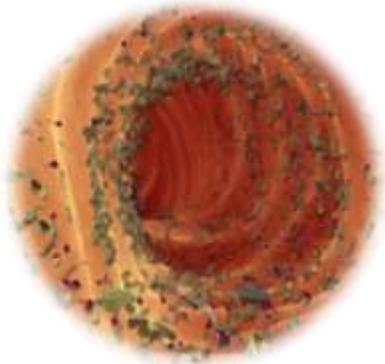
Curr Gastroenterol Rep (2017) 19:6

DOI 10.1007/s11894-017-0546-0



The Enigmatic Gut in Cystic Fibrosis: Linking Inflammation, Dysbiosis, and the Increased Risk of Malignancy

Millie Garg¹ • Chee Y. Ooi^{1,2}



Dysbiose intestinale



Inflammation intestinale chronique



Symptômes digestifs

Malnutrition

Cancers digestifs

ATTEINTE DIGESTIVE DE LA MUCOVISCIDOSE

Curr Gastroenterol Rep (2017) 19:6

DOI 10.1007/s11894-017-0546-0



The Enigmatic Gut in Cystic Fibrosis: Linking Inflammation, Dysbiosis, and the Increased Risk of Malignancy

Millie Garg¹ • Chee Y. Ooi^{1,2}



Impact des modulateurs sur l'atteinte digestive?

Dysbiose intestinale

Inflammation intestinale chronique

Symptômes digestifs

Malnutrition

Cancers digestifs

IVACAFTOR ET MICROBIOTE/INFLAMMATION DIGESTIFS

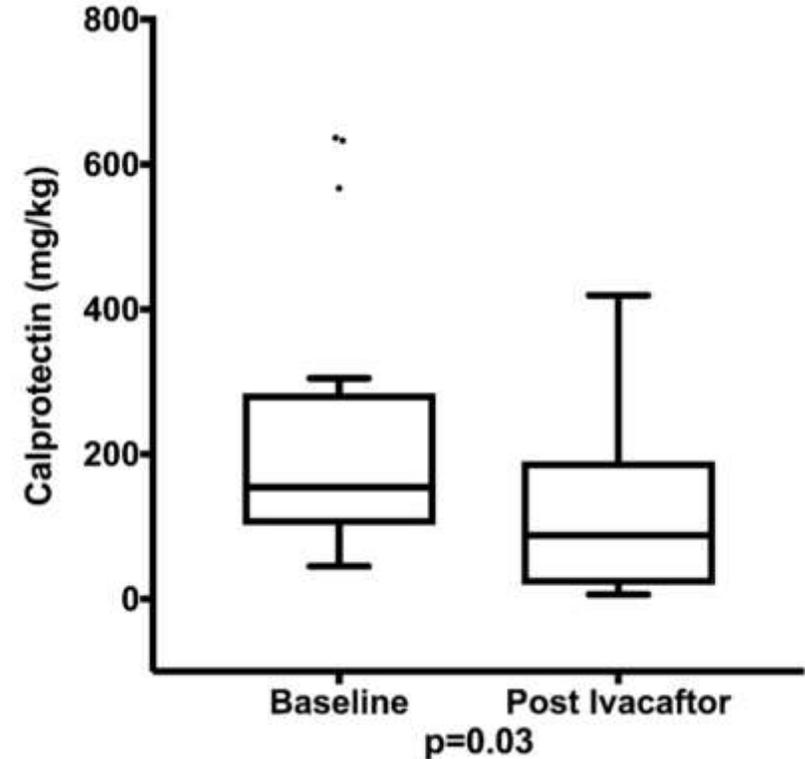
1 seule étude publiée (16 patients)

1 case report

Diminution de la **calprotectine fécale**

Pas de modification majeure du microbiote fécal

Normalisation biopsies digestives (case report)



IVACAFTOR/LUMCAFTOR ET MICROBIOTE/INFLAMMATION DIGESTIFS

Reduced Intestinal Inflammation With Lumacaftor/ Ivacaftor in Adolescents With Cystic Fibrosis

**Candice Tétard, †Marie Mittaine, *Stéphanie Bui, *‡\$Fabien Beaufiles, †Pascale Maumus,
*‡\$Michael Fayon, ||¶Pierre-Regis Burgel, *\$Thierry Lamireau, *‡\$#Laurence Delhaes,
†**††Emmanuel Mas, and *‡\$Raphaël Enaud*

(JPGN 2020;71: 778–781)

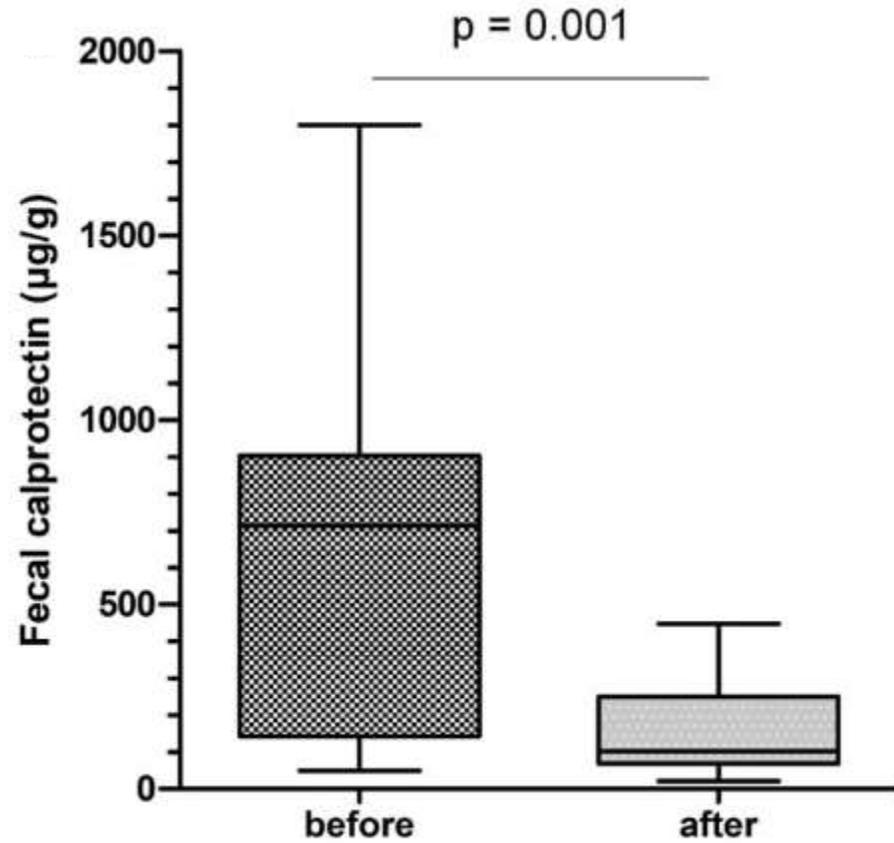


▶ Etude rétrospective

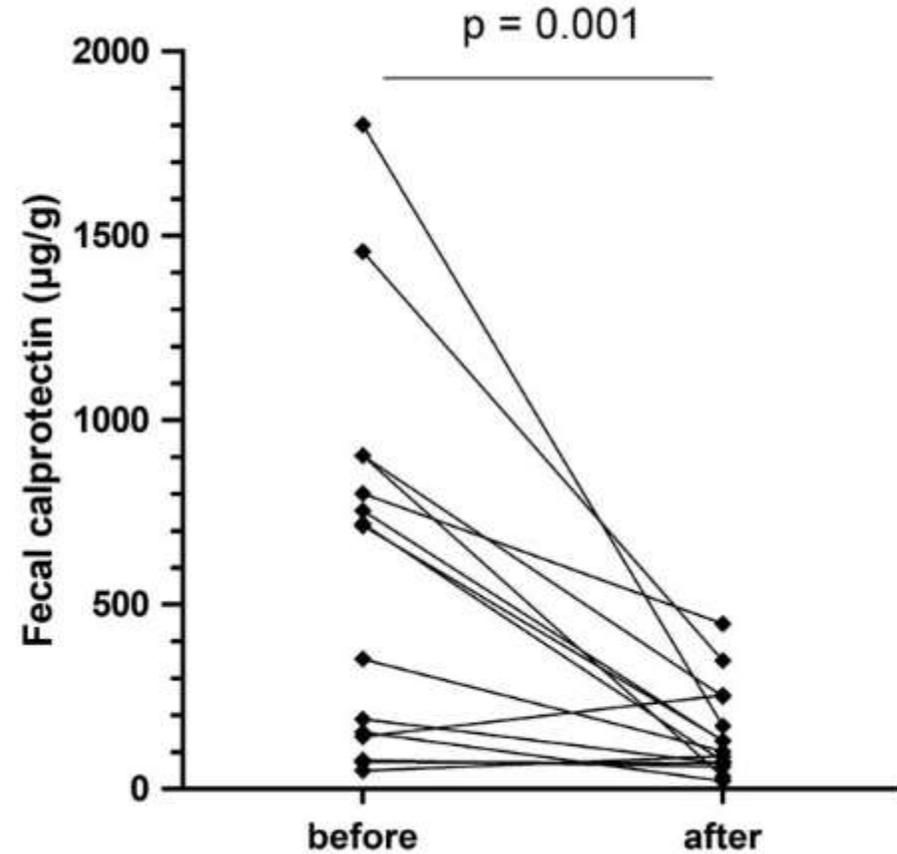
▶ 15 adolescents atteints de mucoviscidose et débutant LUM/IVA

▶ Calprotectine avant et après traitement (suivi moyen : 336 jours)

IVACAFTOR/LUMCAFTOR ET MICROBIOTE/INFLAMMATION DIGESTIFS



Median	713 $\mu\text{g/g}$	102 $\mu\text{g/g}$
IQR	[148;852]	[69;210]

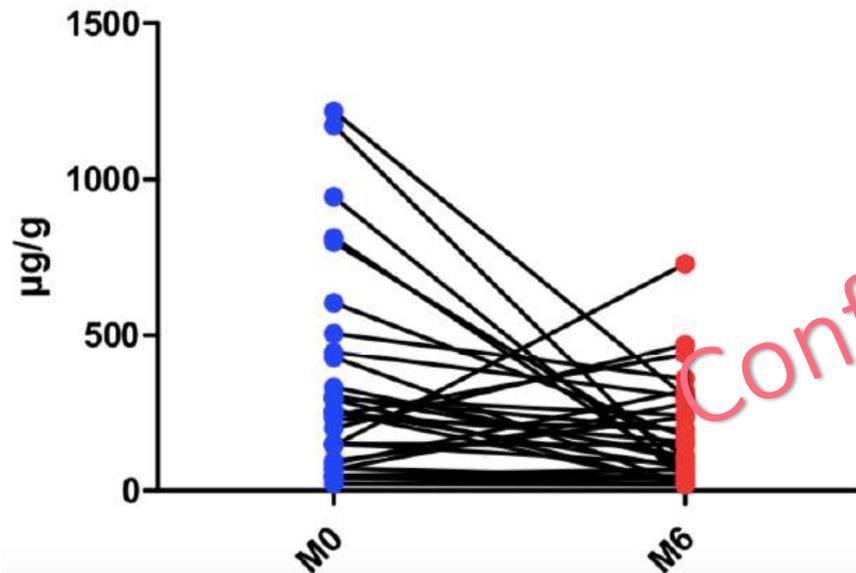




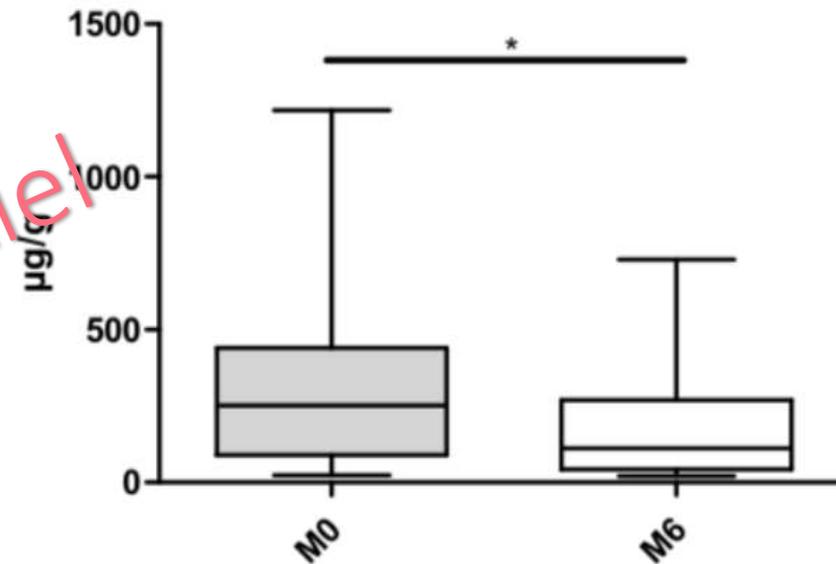
ETUDE LUM IVA BIOTA

Baisse significative de la calprotectine fécale chez les enfants de 2-11 ans sous LUM/IVA (Comparaison M0-M6 n=32)

Evolution de la calprotectine fécale



Calprotectine fécale

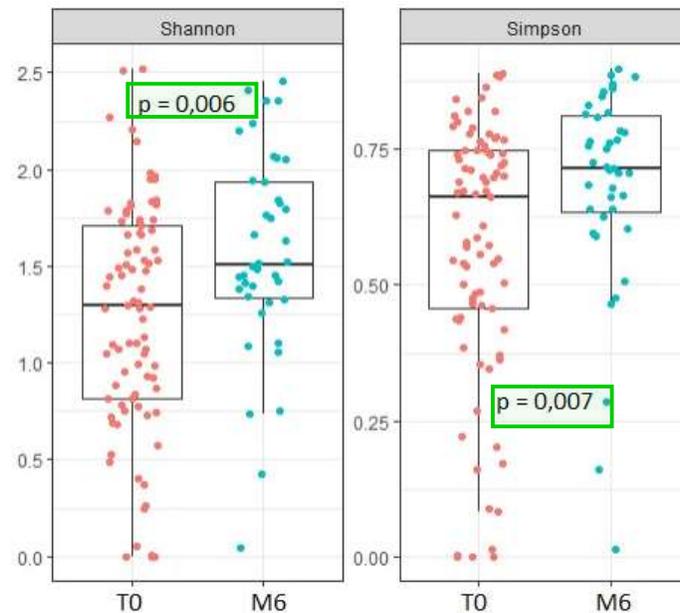




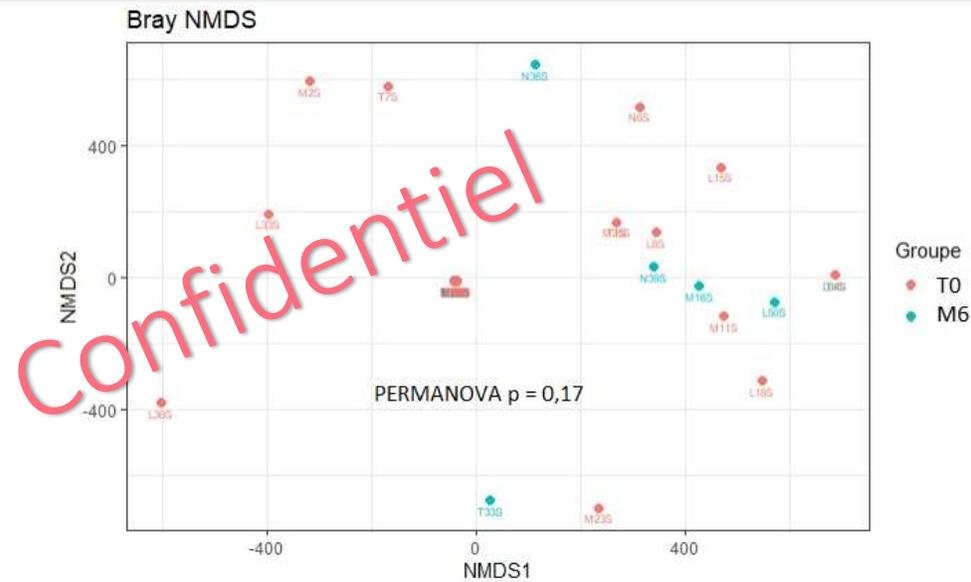
ETUDE LUM IVA BIOTA

Chez les enfants de 2-11 ans sous LUM/IVA (Comparaison M0-M6 n=32)

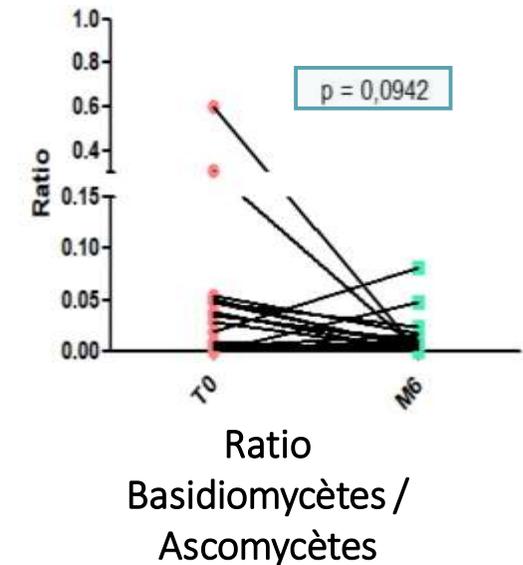
- Corrélation significative à T0 entre α -diversité fongique et paramètres cliniques (IMC, VEMS)
- \nearrow significative d' α -diversité fongique
- Tendence \searrow ratio Basidiomycètes/Ascomycètes
- Pas de modification du microbiote digestif entre M0/M6



α -diversité



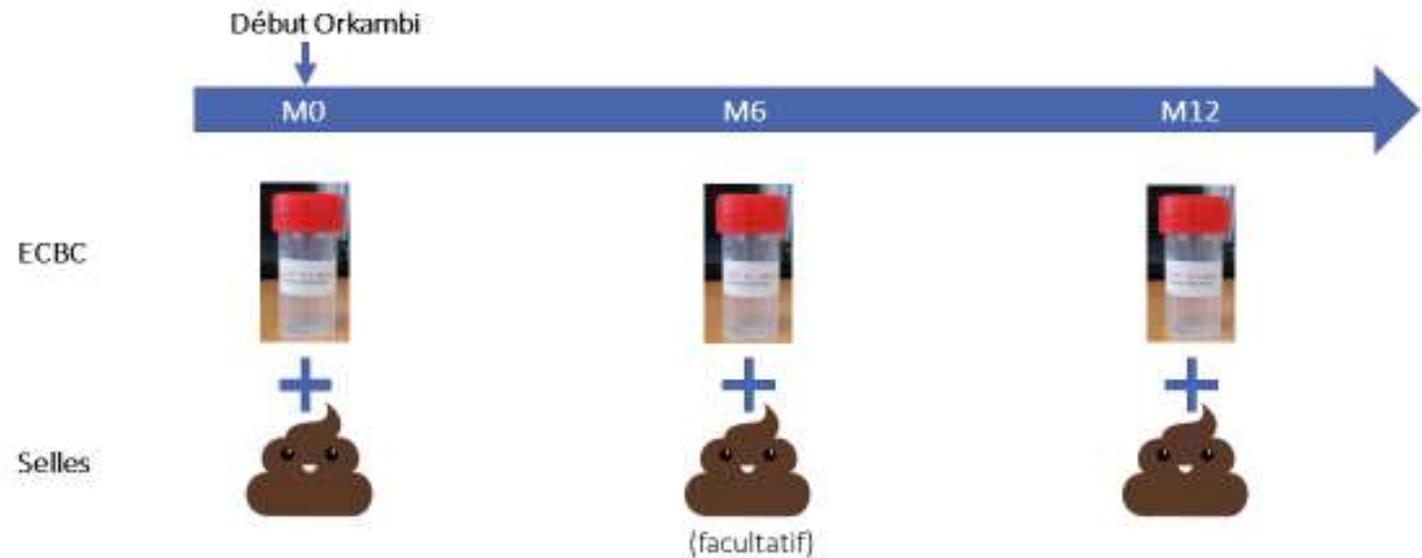
β -diversité



Sokol et al., 2017

ETUDE LUM IVA BIOTA

▶ Etude Lum Iva Biota 2-11 ans



- **150 patients** âgés entre 2 et 11 ans
- Atteints de mucoviscidose
- Débutant un traitement par LUM/IVA

ETUDE LUM IVA BIOTA

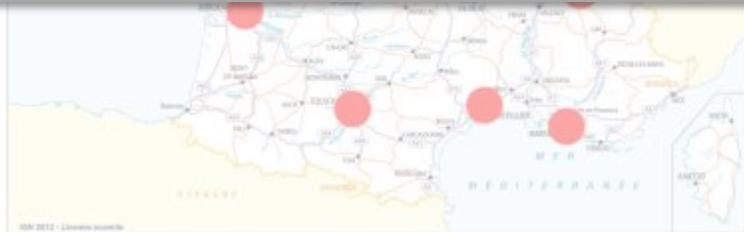
▶ Etude Lum Iva Biota 2-11 ans



Début Orkambi



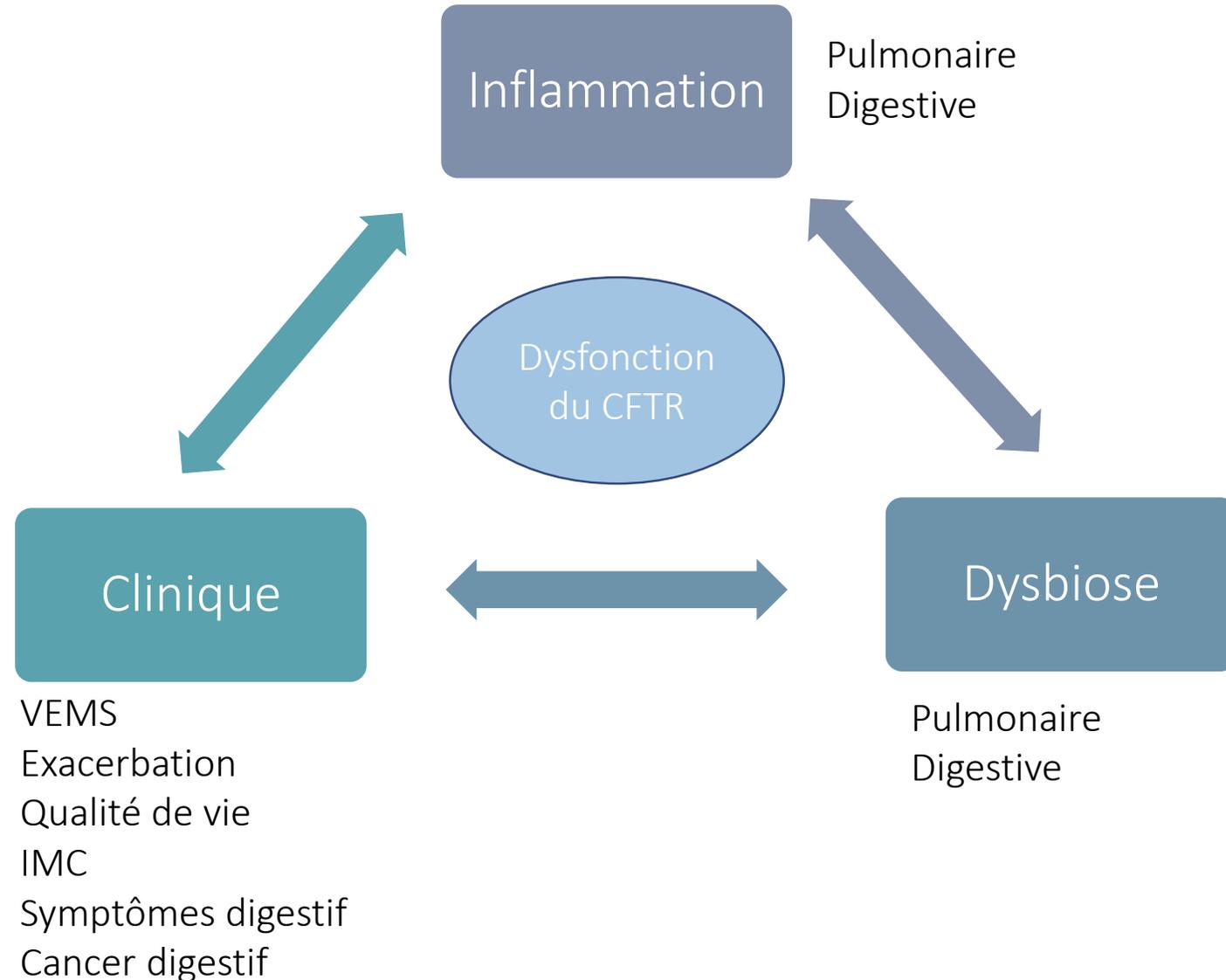
- Impact sur le myco-microbiote pulmonaire/digestif ?
- Impact sur l'inflammation pulmonaire/digestif ? → Coévolution myco-microbiote/inflammation?
- Coévolution poumon/intestin ? → Axe intestin-poumon ?



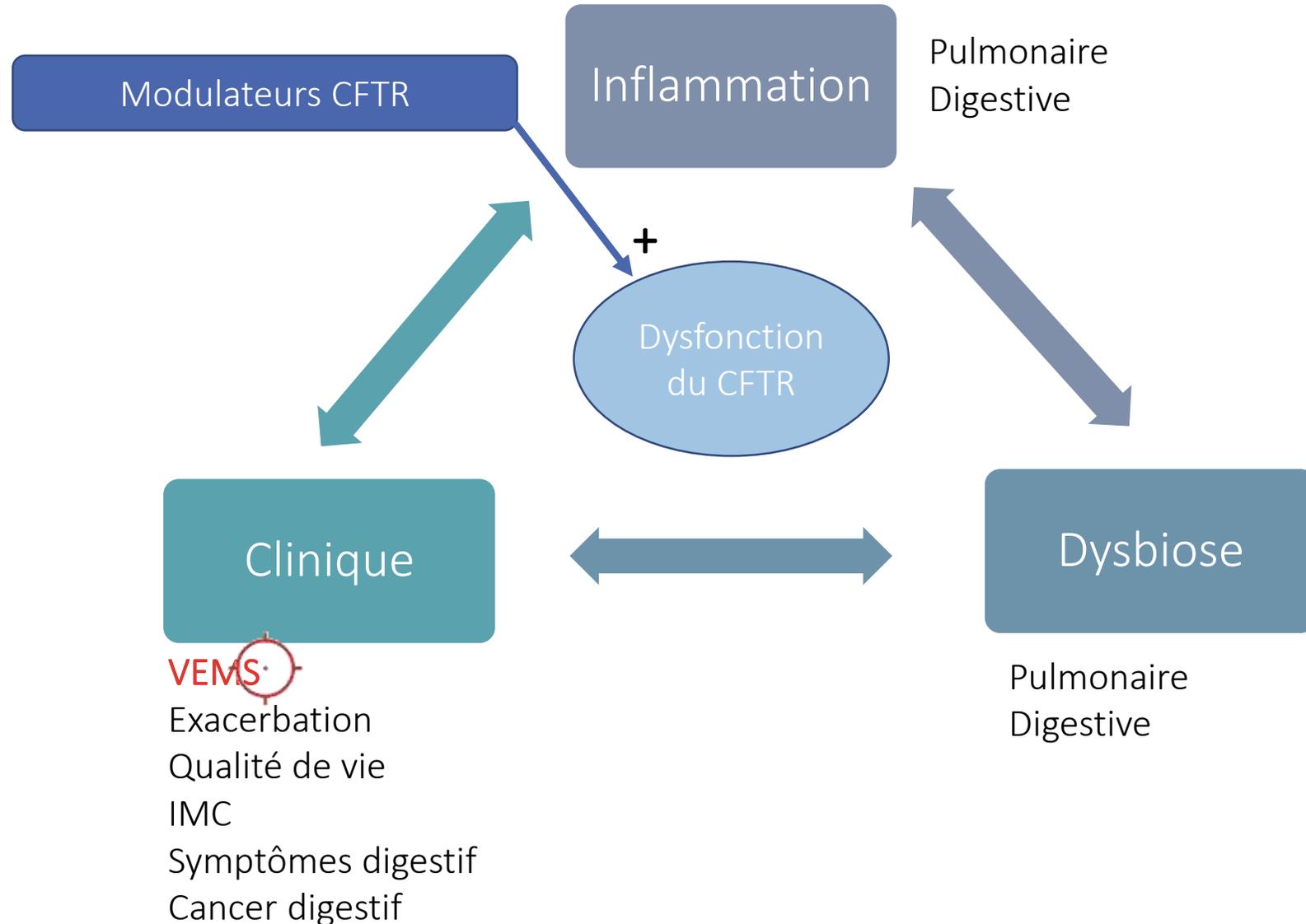
(facultatif)

150 patients âgés entre 2 et 11 ans

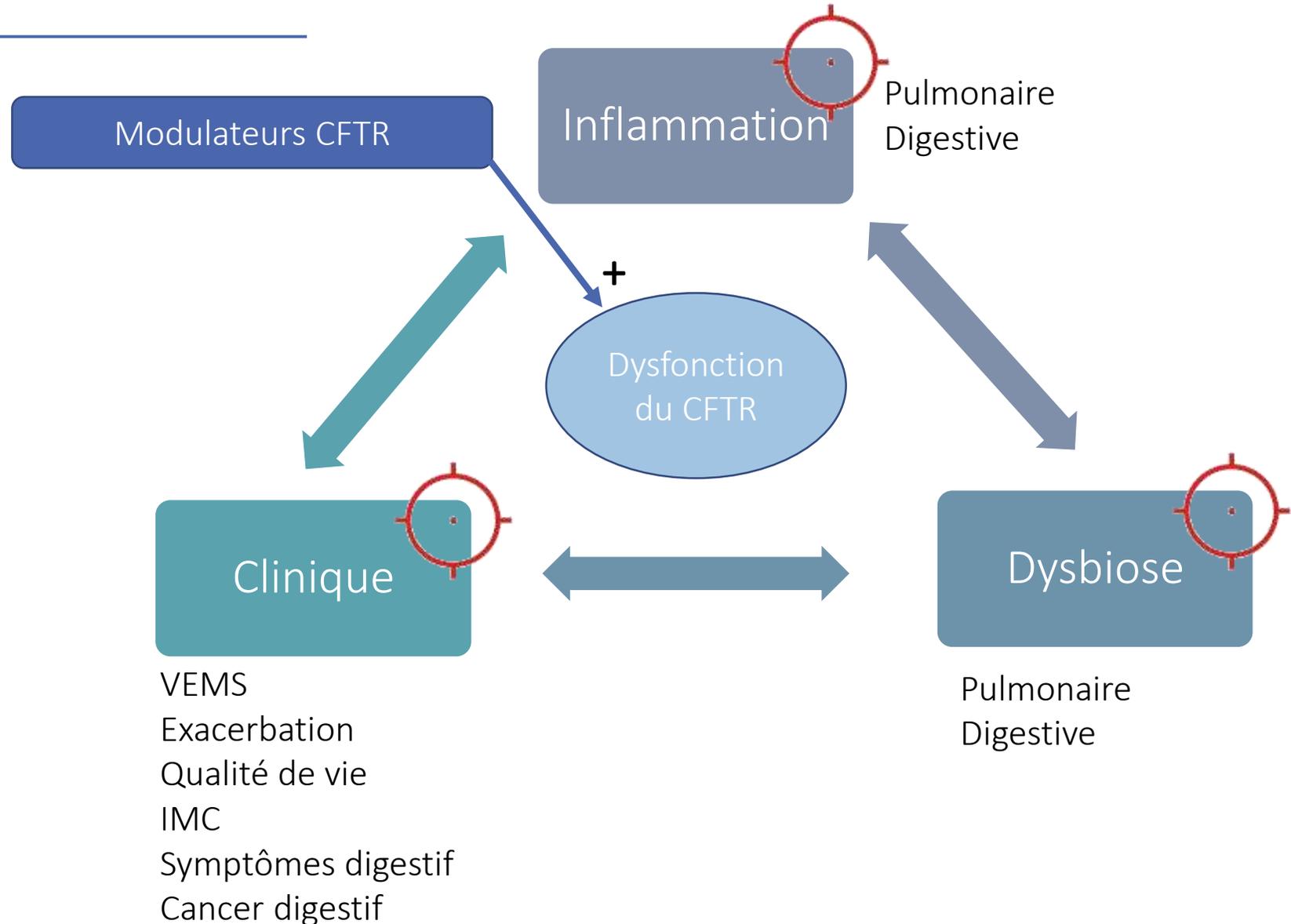
DISCUSSION ET CONCLUSION



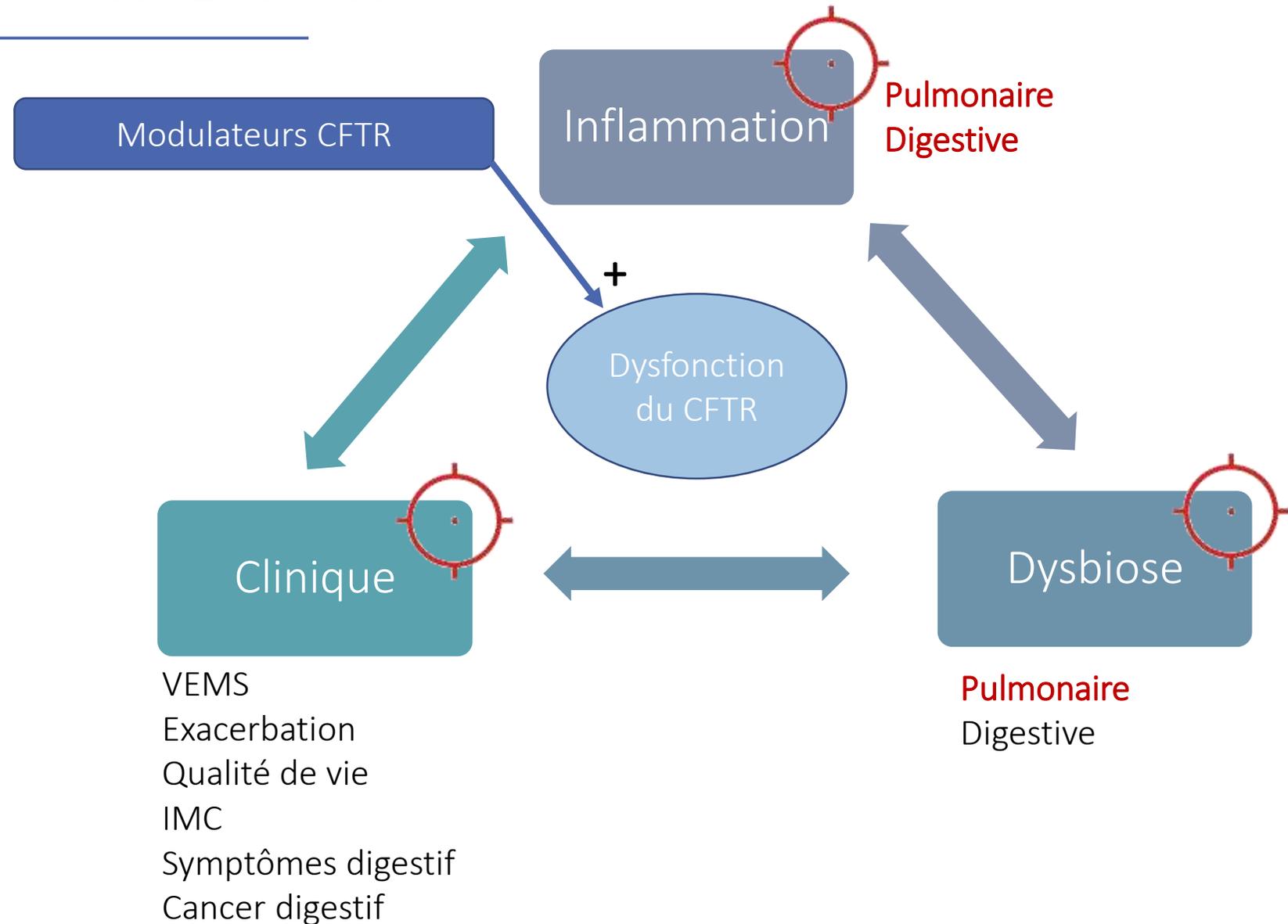
DISCUSSION ET CONCLUSION



DISCUSSION ET CONCLUSION



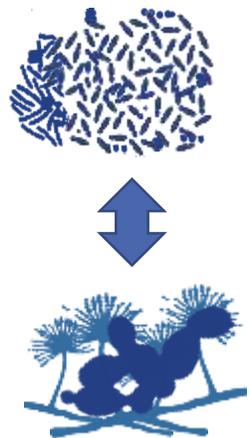
DISCUSSION ET CONCLUSION



AXE INTESTIN-POUMON

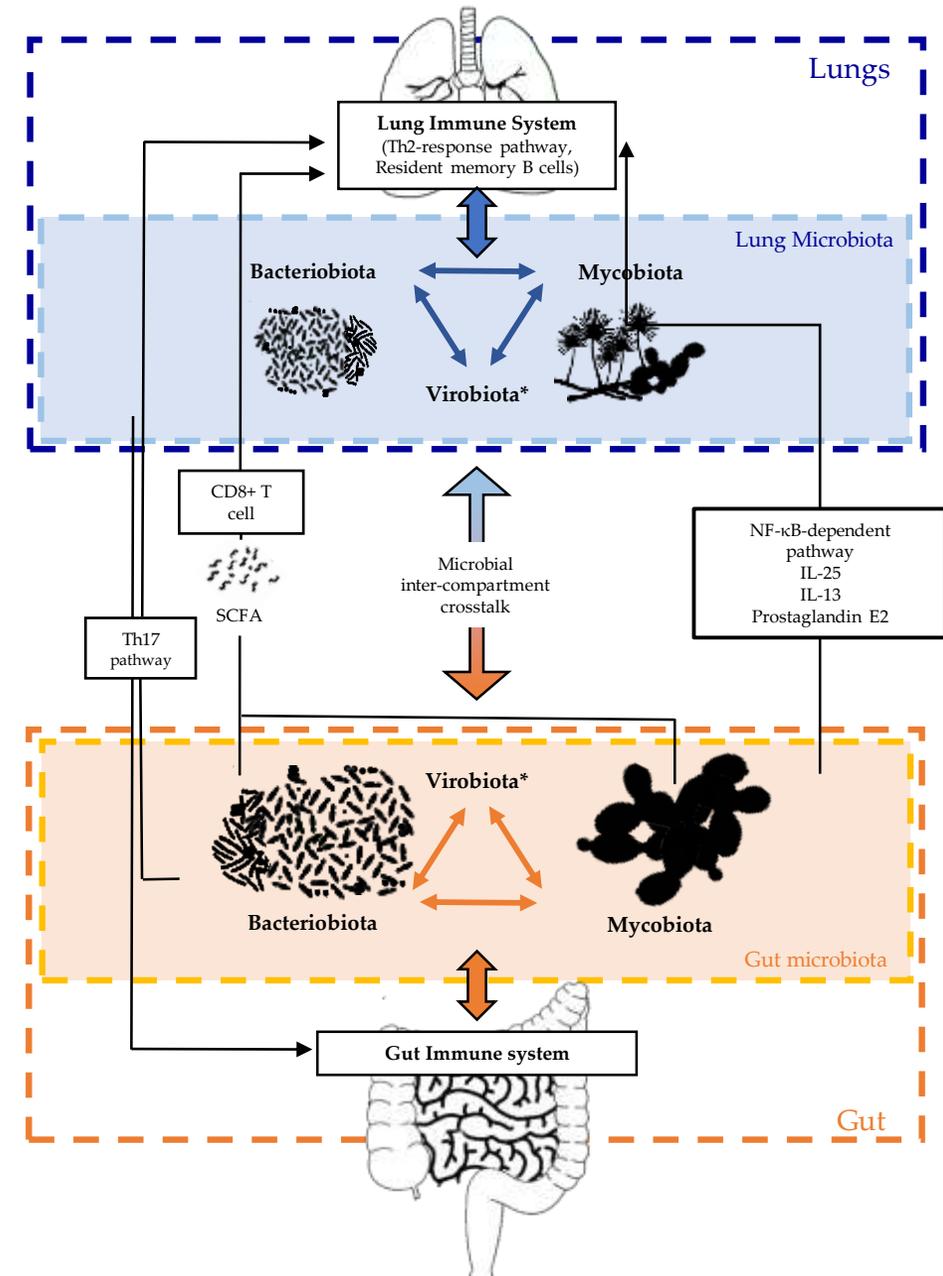
The Gut-Lung Axis in Health and Respiratory Diseases: A Place for Inter-Organ and Inter-Kingdom Crosstalks

Raphaël Enaud^{1,2,3*†}, Renaud Prevel^{2,3,4†}, Eleonora Ciarlo⁵, Fabien Beaufils^{2,3,6}, Gregoire Wieërs⁷, Benoit Guery⁵ and Laurence Delhaes^{2,3,8}



Respiratory mycobiome and suggestion of inter-kingdom network during acute pulmonary exacerbation in cystic fibrosis

Perrine Soret^{1,2,15}, Louise-Eva Vandeborghet^{3,4,15}, Florence Francis⁵, Noémie Coron^{3,6,7}, Raphael Enaud^{3,6,8}, The Mucofong Investigation Group[†], Marta Avalos^{1,2}, Thierry Schaevebeke⁶, Patrick Berger^{3,6}, Michael Fayon^{3,6,8}, Rodolphe Thiebaut^{1,2,5} & Laurence Delhaes^{3,6,7,8,9*}

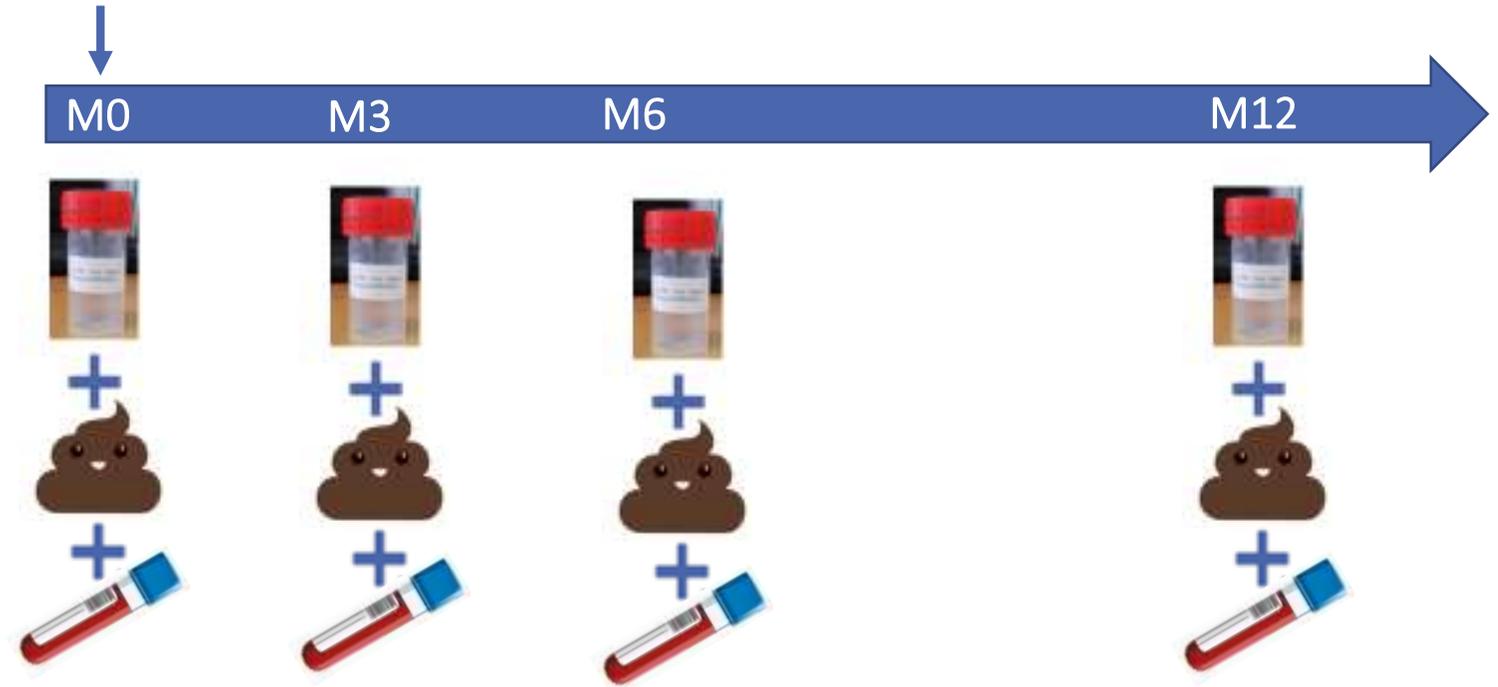


ETUDE KAF-BIOTA

► Collection biologique nationale

► Financé par Vaincre La Mucoviscidose

Début ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR



213 patients attendus

REMERCIEMENTS

Pr Laurence Delhaes

Pr Thierry Lamireau



Année recherche
Programme MD/PhD

Aurore Capelli (DRCI)
Frédéric Perry (DRCI)

Caroline Bouyssou (CIC)
Guillaume Simon (CIC)
Océane Zaghet (CIC)

Dr Isabelle Pellegrin (CRB)
Clément Rocher (CRB)
Céline Cognet (CRB)
Julien Jeanpetit (CRB)

L'équipe de gastro-entérologie
et pneumologie pédiatriques

Pr T. Schaefferbeke



CRCTB



Pr Roger Marthan
Pr Patrick Berger
Dr Isabelle Dupin
Dr Thomas Trian
Dr Benoit Allard
Dr Pauline Estèves
Dr Pauline Henrot
Dr Fabien Beaufiles
Dr Sébastien Imbert
Dr Renaud Prevel
Dr Florian Lussac-Sorton

Alexis Celle
Edmée Eyraud
Elise Maurat
Marilyne Campagnac
Olga Ousova
Fabienne Estela
Paul Robillard
Guillaume Cardouat
Adrian Camino
Candice Tétard
Tyty Heng
Esther Jausseme



CRCM pédiatrique

Dr Stéphanie Bui
Dr Vincent Boisserie-Lacroix
Angélique Bonis
Caroline Bruneaux
Dr Françoise Ceccato
Dr Cyrielle Collet
Auréli Costanzo
Dr Haude Clouzeau
Pr Michael Fayon
François Galode
Dr Pauline Gallet
Pascale Gasteuil
Jessica Latour
Lucie Nouard
Sandrine Pottié
Nelly Tastet
Charlotte Zebre



Erwan Guichoux
Marie Massot



Diversité Microbiote

Pr Rodolphe Thiebaut
Dr Florence Francis
Dr Marta Avalos
Hélène Savel

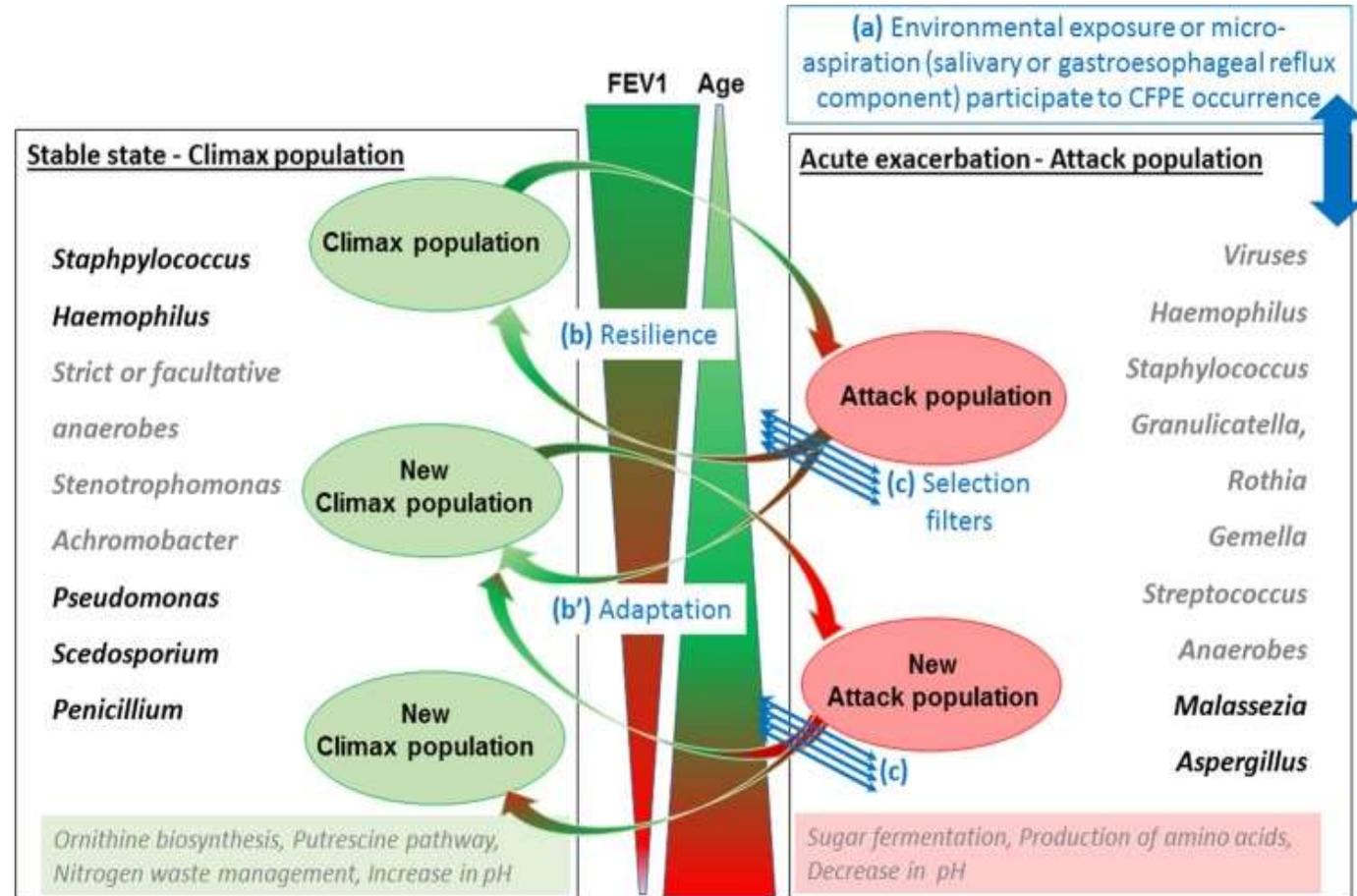


DYSBIOSE ET MODÈLE CLIMAX-ATTACK

Respiratory mycobiome and suggestion of inter-kingdom network during acute pulmonary exacerbation in cystic fibrosis

Perrine Soret^{1,2,15}, Louise-Eva Vandenberght^{3,4,15}, Florence Francis⁵, Noémie Coron^{3,6,7}, Raphael Enaud^{3,6,8}, The Mucofong Investigation Group[†], Marta Avalos^{1,2}, Thierry Schaevebeke⁶, Patrick Berger^{3,6}, Michael Fayon^{3,6,8}, Rodolphe Thiebaut^{1,2,5} & Laurence Delhaes^{3,6,7,8,9*}

SCIENTIFIC REPORTS | (2020) 10:3589



Modèle CLIMAX-ATTACK