

Etude CIMeNT

Epidémiologie et caractéristiques Cliniques des
Infections à Mycobactéries Non Tuberculeuses
chez les patients atteints de mucoviscidose.



Financement : *Vaincre la Mucoviscidose (2016-2018)*

Promoteur : CHRU de Brest

Investigateurs : Pr Pierre-Régis BURGEL, Pneumologie, Hôpital Cochin

Pr Jean-Louis HERRMANN, Bactériologie, Hôpital Raymond Poincaré

Pr Geneviève HERY-ARNAUD, Bactériologie, CHRU de Brest



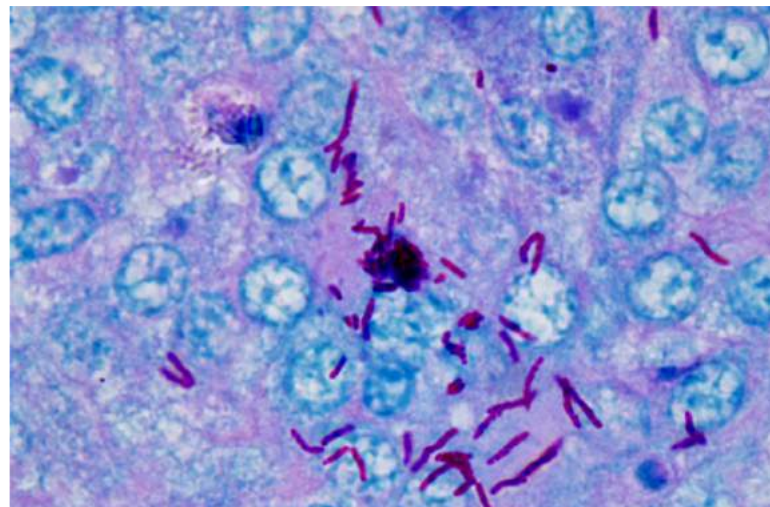
- Mycobactéries non tuberculeuses (MNT) : problématique émergente
 - Augmentation de la prévalence des infections liées aux MNT chez les patients mucoviscidosiques observée dans de nombreux pays
 - Difficultés diagnostiques et thérapeutiques
 - Impact clinique sur la fonction respiratoire : différent selon les espèces

- Quid de l'épidémiologie des MNT en France ?
 - Dernières données :
 - Prévalence des NTM : **6.6%** (3.7%-9.6%) (Le Roux et al., 2009)
 - RFM 2017 = **2.6%** versus **1.2%** en 2006 et **0.6%** en 2001
 - Depuis : nouvelles recommandations
 - Floto *et al.*, Thorax 2016 : consensus ECFS & US CFF
 - Groupe MucoMicrobes, REMIC 2015-2018 : consensus FR

- Etudier la **prévalence des infections à MNT** chez les patients atteints de **mucoviscidose** en France.

→ *Critère de jugement principal*

- *Isolement de MNT dans les expectorations des patients*



1. Caractériser les patients à risque d'infection à MNT, les **facteurs de risque** et **l'impact des nouvelles recommandations thérapeutiques**.
2. Evaluer l'apport de la **sérologie** pour le diagnostic des infections à MNT chez les patients mucoviscidosiques.
3. Promouvoir **l'harmonisation des techniques diagnostiques dans les laboratoires** pour la prise en charge et la mise en culture des expectorations et l'identification des MNT.
4. Caractériser **génotypiquement** les souches de MNT dans la cohorte de patients atteints de mucoviscidose afin de vérifier la présence de clones prédominants circulants en France et la notion de transmission interhumaine.
5. Caractériser la prévalence de la **résistance aux antibiotiques** des souches de MNT circulant en France et les caractériser.
6. Monter une **biocollection nationale** d'échantillons respiratoires et sanguins de patients atteints de **mucoviscidose (mucothèque)** afin d'alimenter les projets de la communauté scientifique et médicale intéressée par la mucoviscidose.

- Patients ayant un diagnostic confirmé de mucoviscidose quelque soit le génotype *CFTR*
- Affiliation au régime de la sécurité sociale
- Patients recensés dans le **Registre Français de la Mucoviscidose**
- Patient mineur ou majeur en **capacité d'expectorer spontanément**
- Consentement signé par les patients majeurs ou par un des titulaires de l'autorité parentale pour les enfants mineurs



- Patients **greffés pulmonaires**
- Personnes privées de liberté, personnes sous tutelle ou curatelle, personnes en situation d'urgence
- Personnes non affiliées à un régime de sécurité sociale ou non ayant droit
- Refus de participer à l'étude



- **Loi Jardé 2016** : Protocole de recherche interventionnelle à risques et contraintes minimales (RIPH2)
- **CPP** : OK (28/07/2017 ; CPP Strasbourg)
- **CNIL** :
 - Partie « Collection » : appui sur la MR001 du CHRU de Brest
 - Partie « Données » : demande d'extension pour le Registre
- Lettre d'information (mineurs, majeurs)
- Recueil du consentement (mineurs, majeurs)
- Enregistrement dans clinicaltrials.gov : OK (n° NCT03312075)

- Nombre de patients : **2 000**
- 24 CRCM sollicités : 21 OK
- Durée d'inclusion : 2 ans
 - Année 1 : 1 000 patients
 - Année 2 : 1 000 patients
- Durée de la participation pour chaque patient :
 - **3 mois** en cas de négativité des crachats
 - tout patient positif sera suivi **2 ans post-inclusion**
- Durée totale de l'étude : **4 ans**
- **Plateforme CRB/CIC** : Biocollection au CHRU de Brest
- **Plateforme EpiMuco** : Registre Français de la Mucoviscidose (Lydie Lemonnier)

Etude CIMeNT : calendrier des prélèvements et analyses réalisées

Nature du prélèvement	Analyses réalisées / moment	A l'inclusion (J1)	A trois mois de l'inclusion (M3)	Suivi longitudinal (selon Floto et al., 2016)*
Expectorations	Bactériologie standard / extemporanément	Oui	Oui	Oui
	Mycobactériologie / extemporanément	Oui	Oui	Oui
	Microbiote (Sputothèque) / ultérieurement	Oui	Oui	Non
Sérum	Sérologie (sérothèque) / ultérieurement	Oui	Non	Oui
Sang total	Génétique humaine (DNAthèque) / ultérieurement	Oui	Non	Non
	Immunologie (lymphocytes B) / extemporanément	Non	Non	Oui



**ne concerne que les patients inclus MNT+ à J1 ou M3*

Etude CIMeNT : calendrier des prélèvements et analyses réalisées

Nature du prélèvement	Analyses réalisées / moment	<ul style="list-style-type: none"> Sputothèque (≈4000 expectorations) Sérothèque (≈2200 sérums) DNATHèque (≈2000 ADN) Souchothèque (≈200 souches de mycobactéries) 		
Expectorations	Bactériologie standard / extemporanément	Oui	Oui	Oui
	Mycobactériologie / extemporanément	Oui	Oui	Oui
	Microbiote (Sputothèque) / ultérieurement	Oui	Oui	Non
Sérum	Sérologie (sérothèque) / ultérieurement	Oui	Non	Oui
Sang total	Génétique humaine (DNATHèque) / ultérieurement	Oui	Non	Non
	Immunologie (lymphocytes B) / extemporanément	Non	Non	Oui



**ne concerne que les patients inclus MNT+ à J1 ou M3*



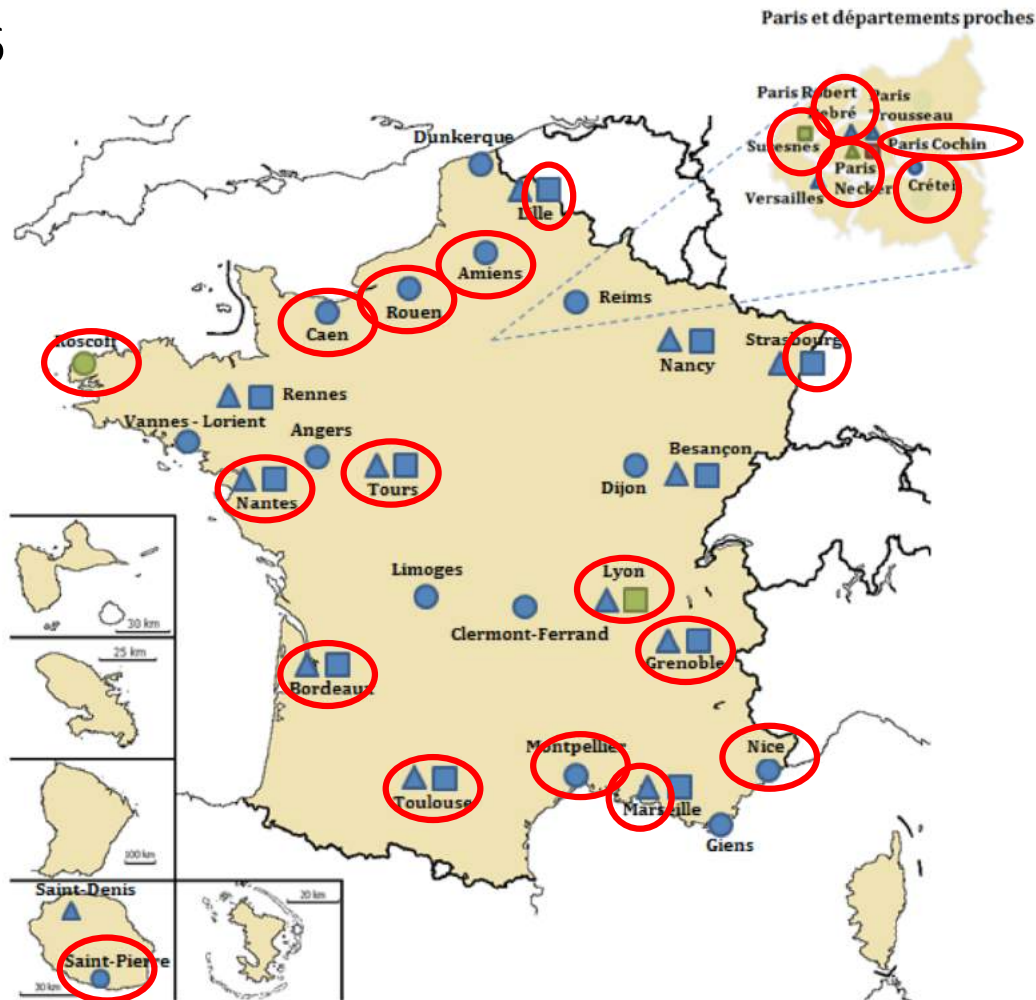
21 CRCM participants

CARTOGRAPHIE DU CRMR « MUCOVISCIDOSE »

Province : n=16

- 15 métropole
- 1 La Réunion

Paris : n=5



Octobre 2019 :

160 patients inclus
10 centres ouverts

1. Cochin
2. Roscoff
3. Nantes Adultes
4. Nantes Pédiatrie
5. Montpellier Adultes
6. Toulouse Pédiatrie
7. Lyon Pédiatrie
8. Lyon Adultes
9. Foch
10. Tours

- **Patients MNT(-)**
 - Pas de CRF : recueil des données via le Registre

- **Patients MNT(+)** (200 patients attendus)
 - Prise en charge habituelle dans chaque centre
 - Proposition d'un **suivi bio-clinique** :
 - **Bilan microbio** à chaque visite (NB : arrêt du traitement 12 mois après la négativation des expectorations) : culture bactério + mycobactéries
 - **Bilan sanguin** : sérologie + lymphocytes B circulants
 - **eCRFs dédiés** (7 pages)



Registre français de la mucoviscidose - Epimuco (Test)

Made by Clinfile

Mme Cécile DUCHIRON - [Terminer ma session](#)

Profil OP

Accueil

OSI

Information

Reporting

Galerie

Mon Compte

Dossier Patient

Protocoles

Enq Orkambi

Enq CIMeNT

Enq CIMeNT

Inclusion/Exclusion

Partie 1

Partie 2

Fiche de suivi

Fin d'essai

Patient n°C-02743 CRE SA né en 21-MAR-1986

[Vérifier les données](#)



Etude CIMeNT

Cahier de Recueil des données (CRF) destiné aux patients ayant au moins 1 expectoration positive pour la recherche de mycobactéries

Ne compléter que si le patient participe à l'étude CIMeNT

Numéro patient dans l'étude - INCREMENTATION
AUTOMATIQUE NON MODIFIABLE:



Date d'inclusion

29/05/2018



CRITERES D'INCLUSION

Patients ayant un diagnostic confirmé de mucoviscidose quel que soit le génotype CFTR

Oui Non

Consentement signé par les titulaires de l'autorité parentale pour les enfants

Oui Non

Affiliation au régime de la sécurité sociale

Oui Non

Patient ayant formulé son consentement

Oui Non

Date du consentement

28/05/2018



Si une ou plusieurs cases « NON » sont cochées le patient n'est pas inclus.

CRITERES D'EXCLUSION

Personnes privées de liberté, personnes sous tutelle ou curatelle, personnes en situation d'urgence

Oui Non

Personne non affiliée à un régime de sécurité sociale ou non ayant droit

Oui Non

Refus de participer à l'étude

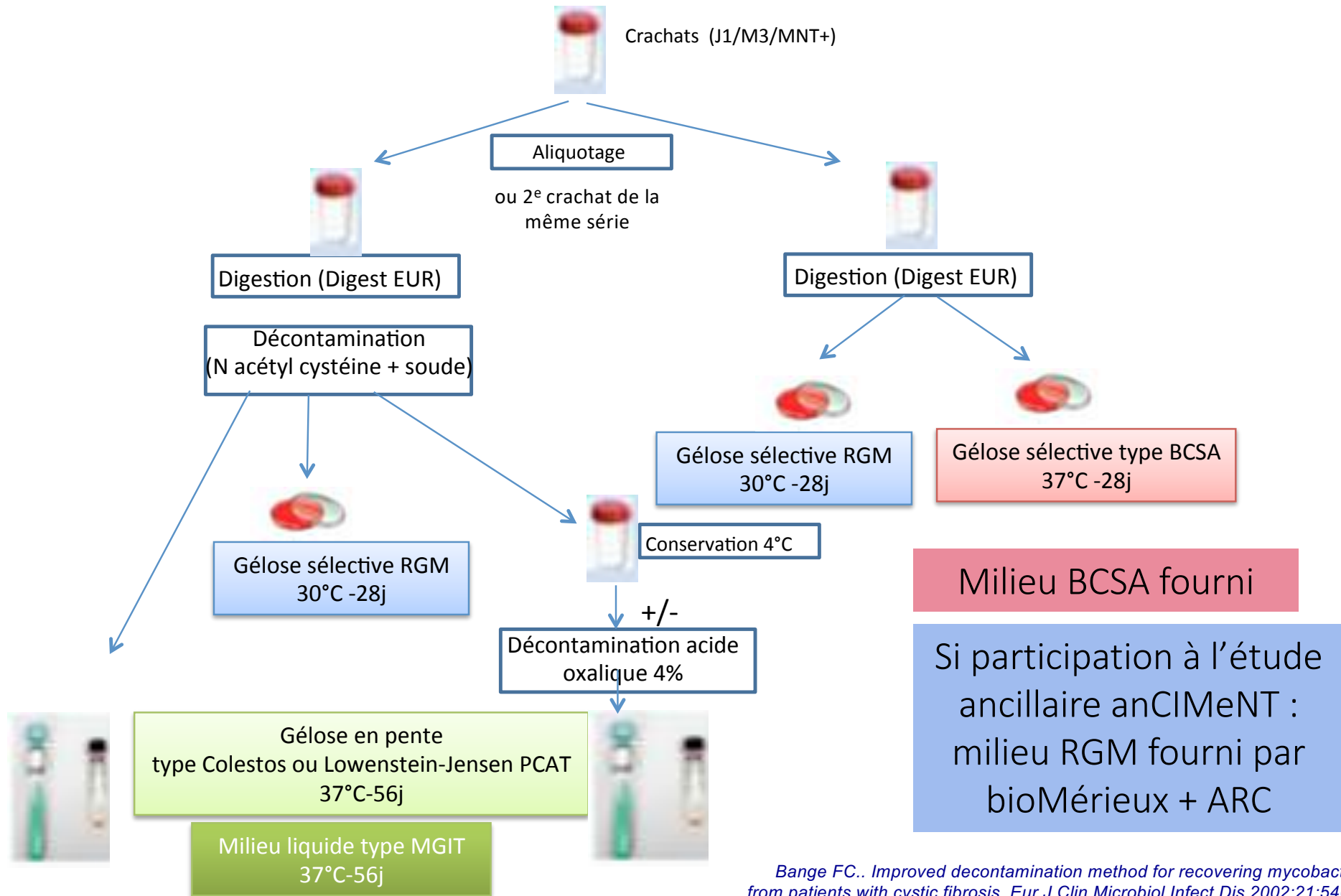
Oui Non

Si une ou plusieurs cases « OUI » sont cochées le patient n'est pas inclus.

Date

29/05/2018









BEACH study

Microbial **B**iomarkers of **E**arly

Pseudomonas aeruginosa colonization

in **C**hildren with cystic fibrosis

Financement : **PHRC-I** & *Vaincre la Mucoviscidose*

Promoteur : CHRU de Brest

Investigateur principal : Pr Geneviève HERY-ARNAUD



- Infections pulmonaires chroniques : cause principale de morbi/mortalité chez les patients CF (cystic fibrosis)
- Primocolonisation à *Pseudomonas aeruginosa* (PA) : corrélée à l'aggravation de l'atteinte pulmonaire
- **Aucun critère prédictif du risque de colonisation précoce à PA n'a pu être déterminé.**
 - Plus la prise en charge de l'infection respiratoire est précoce, meilleur sera le pronostic des patients.
- Dysbiose respiratoire : survient tôt chez les patients CF
 - **Hypothèse : certaines bactéries du microbiote respiratoire sélectionnées à un âge précoce avaient un impact sur l'acquisition de PA.**
- Résultats originaux : analyse du microbiote respiratoire réalisée dans 2 études pilotes → identification d'un **biomarqueur candidat**, *Porphyromonas catoniae*, inversement corrélé à PA.

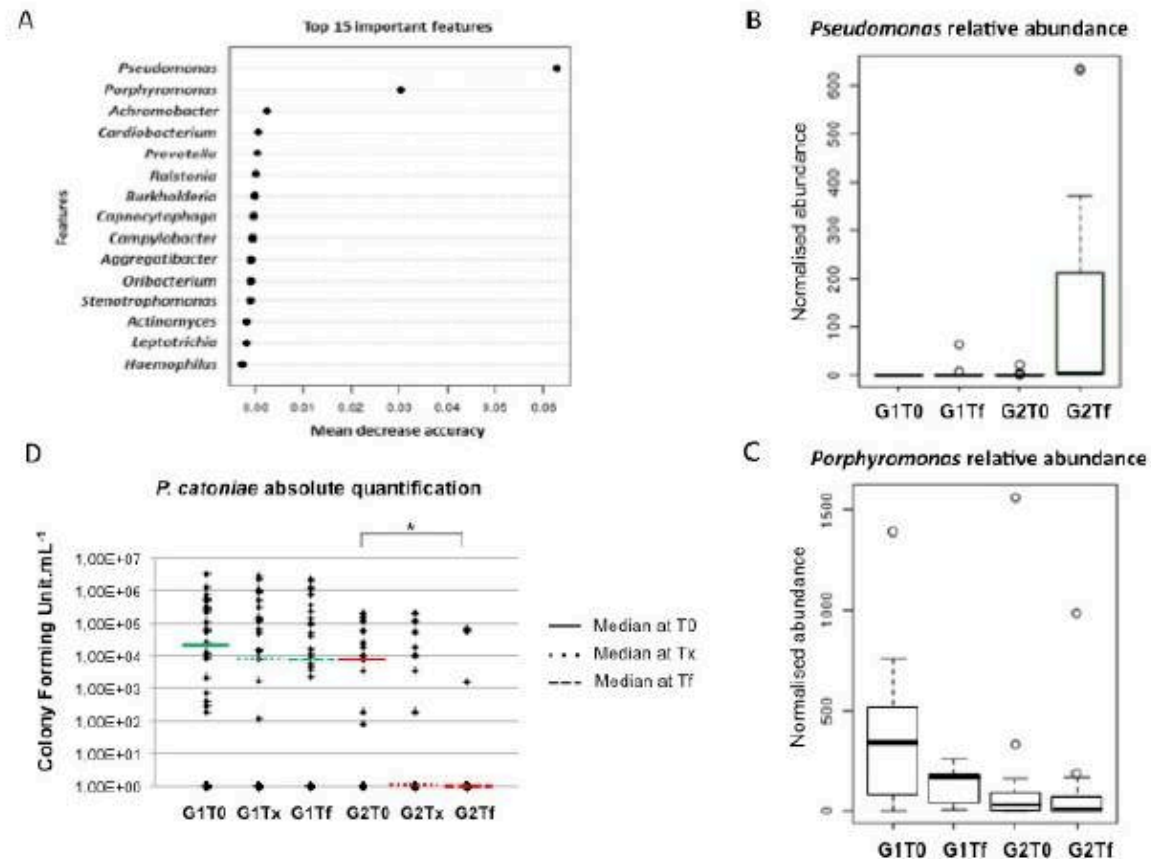


Figure 2 Inverse correlation between *Pseudomonas aeruginosa* and *Porphyromonas* revealed by both 16S rRNA microbiota study and quantitative PCR study in the two groups of patients with cystic fibrosis: group 1 patients (G1) remained *P. aeruginosa*-negative from the initial visit (T0) to the last one (Tf); group 2 patients (G2), initially negative at T0, became *P. aeruginosa*-positive at Tf. (A) Results of random forest analysis showing the 15 taxa that contributed the most to each group based on the measure of mean decrease in accuracy. (B) Normalised abundance of *P. aeruginosa* in each group at the two time points. (C) Normalised abundance of *Porphyromonas* in each group at the two time points. (D) Absolute quantification of *P. catoniae* in each group (G1, G2) at the two time points (T0, Tf); a third time point was added (Tx) that corresponded to the visit which preceded the last one (Tf).

- Evaluer le caractère prédictif du biomarqueur *P. catoniae* mesuré à l'âge de 12 mois dans la survenue d'une colonisation à PA à l'âge de 24 mois chez les enfants atteints de mucoviscidose.

→ *Critère de jugement principal :*

- Présence de PA dans les cultures bactériennes de crachats recueillis à l'âge de 24 mois.

1. Identifier d'autres biomarqueurs candidats des microbiotes respiratoire et digestif associés à la primocolonisation précoce à *PA*
2. Evaluer l'impact de la dysbiose intestinale sur la primocolonisation pulmonaire à *PA*
3. Evaluer l'impact de la dysbiose intestinale sur la dysbiose pulmonaire
4. Evaluer l'impact de l'allaitement maternel sur la primocolonisation pulmonaire à *PA*
5. Evaluer l'effet de l'antibiothérapie anti-*PA* sur la recolonisation à *P. catoniae*
6. Constituer une biocollection (expectoration, selles, sang) provenant de nourrissons et enfants atteints de mucoviscidose.

- Quantité absolue de PA aux différents temps de prélèvement.
- Quantité absolue de *P. catoniae* dans les sécrétions respiratoires aux différents temps de prélèvement et delta entre 12 et 24 mois.
- Quantité absolue de *P. catoniae* dans les selles aux différents temps de prélèvement et delta entre 12 et 24 mois.
- Niveau de dysbiose

- Nourrissons âgés de **6 mois maximum à l'inclusion** avec un diagnostic confirmé de mucoviscidose dans sa forme classique (test sudoral positif et/ou deux mutations du gène CFTR de classe I à III)
- Enfants **exempts de tout antécédent de colonisation à PA** au moment de l'inclusion (certifié par l'anamnèse microbiologique complétée d'un test moléculaire par qPCR selon le schéma de Le Gal et al., 2013)
- Consentement signé par les titulaires de l'autorité parentale
- Affiliation au régime de la sécurité sociale



- Pathologie aiguë sévère (autre que la mucoviscidose) en cours, ou devant nécessiter une chirurgie
- Patient dans l'impossibilité de subir les tests requis pour le protocole.
- Patient dont le(s) parent(s) est (sont) mineur(s)



- L'étude BEACH est une étude de *validation* des performances analytiques d'un *biomarqueur candidat*.
- L'étude BEACH est une étude *multicentrique prospective*.
- L'étude BEACH développe une stratégie d'*harmonisation* des pratiques de *recueil des expectorations induites* entre les CRCM.
- L'étude BEACH développe une stratégie d'*intégration des données -omics* aux données patients.

WP1: Harmonisation de la technique de l'expectoration induite

11 CRCM investigateurs: inclusions

Sermet-Gaudelus (Necker)
Groupe de travail SFM
« Diagnostic et Dépistage »

WP2 : Gestion de la Biocollection – recueil des données

Mise en place
des kits de
prélèvements

Gestion du circuit de prélèvement

CIC Brest (Leroyer)

Aliquotage, conservation, CQ

CPP

eCRFs

WP3 : Etude moléculaire bactérienne

Extraction qPCR *Porphyromas*, 16S, *P. aeruginosa* (au fil de l'eau par série de 24)

UMR1078 (Héry-Arnaud)

Microbiote n=384

Microbiote n=384

Microbiote n=384

bioinformatique

bioinformatique

bioinformatique

WP4 : Intégration des données du microbiome, des données environnementales et cliniques

Biostatistiques

UMR1078 (Génin)
UGD (Nowak)

1^{ère} Année

2^{ème} Année

3^{ème} Année

4^{ème} Année

WP1: Harmonisation de la technique de l'expectoration induite

OK

11 CRCM investigateurs: inclusions

Sermet-Gaudelus (Necker)
Groupe de travail SFM
« Diagnostic et Dépistage »

WP2 : Gestion de la Biocollection – recueil des données

Mise en place
des kits de
prélèvements

Gestion du circuit de prélèvement

CIC Brest (Leroyer)

Aliquotage, conservation, CQ

CPP

eCRFs

OK

OK

WP3 : Etude moléculaire bactérienne

Extraction qPCR *Porphyromas*, 16S, *P. aeruginosa* (au fil de l'eau par série de 24)

UMR1078 (Héry-Arnaud)

Microbiote n=384

Microbiote n=384

Microbiote n=384

bioinformatique

bioinformatique

bioinformatique

WP4 : Intégration des données du microbiome, des données environnementales et cliniques

Biostatistiques

UMR1078 (Génin)
UGD (Nowak)

1^{ère} Année

2^{ème} Année

3^{ème} Année

4^{ème} Année

- Nombre de patients à inclure : **70**
 - 11 CRCM participants
 - Durée d'inclusion : 24 mois
 - Durée de la participation pour chaque patient :
 - **18-22 mois**
 - Durée totale de l'étude : max **46 mois**
 - **Plateforme CRB/CIC** : Biocollection au CHRU de Brest
- Sputothèque
 - Sérothèque
 - Fécalothèque
 - DNATHèque
 - Souchothèque (PA)

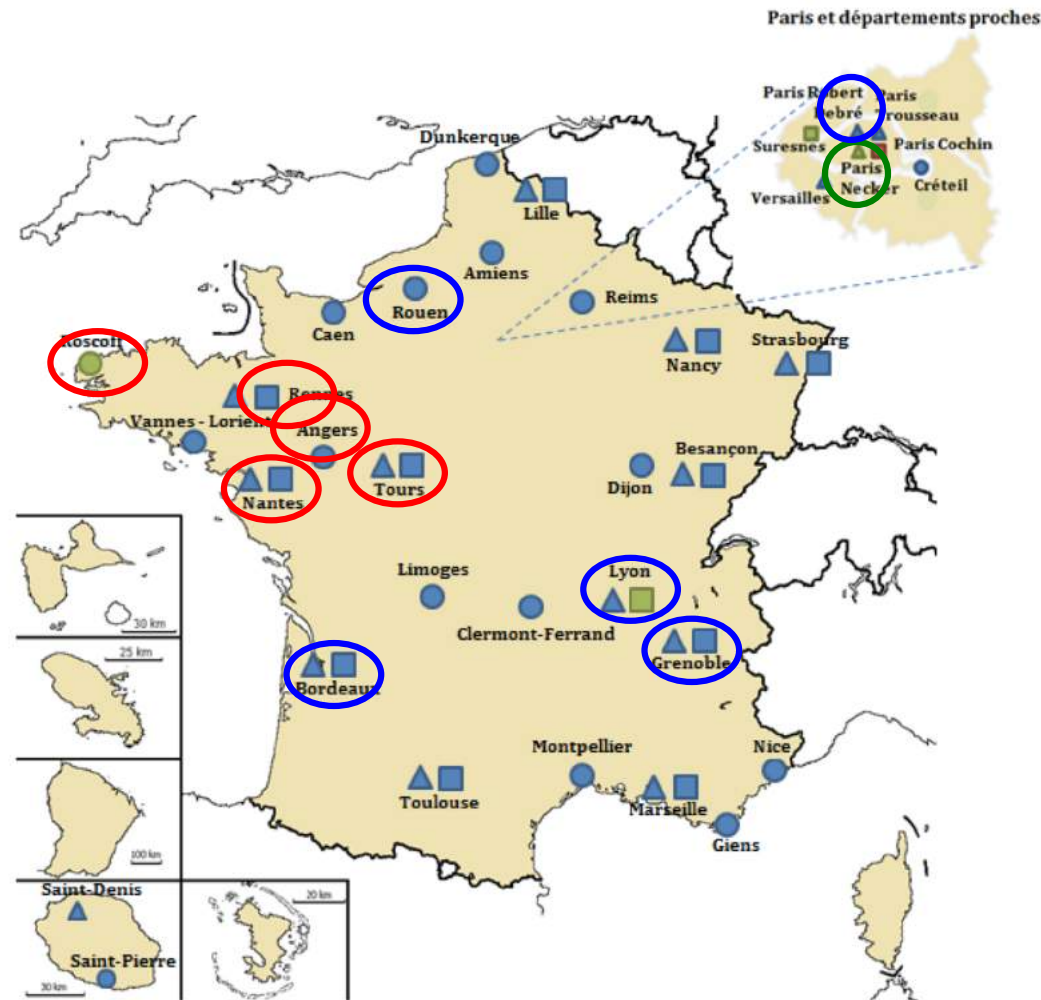


11 CRCM participants

Province : n=9

- 5 HUGO
- 4 hors HUGO

CARTOGRAPHIE DU CRMR « MUCOVISCIDOSE »



Paris : n=2
dont **Necker** :
site constitutif
du Centre de
Référence
Maladies Rares
Mucoviscidose
pour la
pédiatrie
(Pr I. Sermet-
Gaudelus)

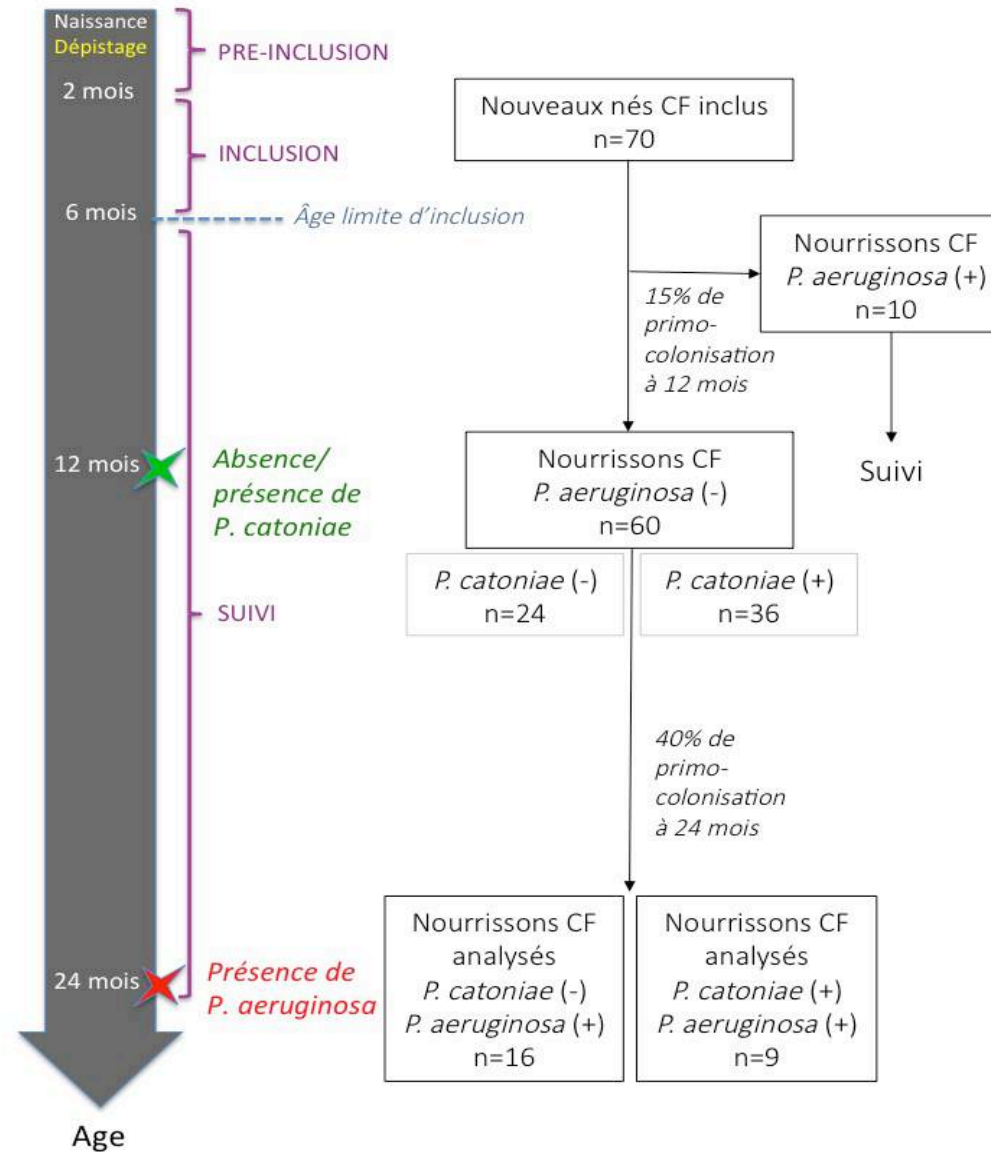
→ Etude prospective interventionnelle multicentrique nationale
en 3 phases :

- Pré-inclusion : A la première visite au CRCM (prise en charge d'un dépistage positif confirmé par le test à la sueur et génotypage CFTR)

- Inclusion : possible entre la 2^e visite au CRCM (vers l'âge de 2 mois environ) et le 6^e mois

- Suivi : jusqu'à l'âge de 24 mois. Le rythme des visites sera calé sur le rythme de suivi habituel des nourrissons CF.

→ *L'étude BEACH se déroulera selon un circuit qui impliquera les CRCM pédiatriques, les laboratoires de bactériologie associés, le CIC/CRB de Brest et le laboratoire de bactériologie-UMR1078 de Brest qui sera le laboratoire centralisé d'analyse.*



Actions	M0-M1	M2	M3	M4	M5	M6	M8	M10	M12	M15	M18	M21	M24	
Information aux parents	X													
Recueil du consentement parental*		X												
Questionnaires (eCRFs)		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Examen clinique habituel		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Examen <u>paraclinique</u> habituel		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Crachat induit		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Recueil de selles (kit)		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Sang (ADN)							X							
<u>Serum</u>							X						X	

* M3, M4, M5 ou M6 : visites pendant lesquelles l'inclusion peut se faire; M6 étant l'âge maximal d'inclusion

X optionnel ; X requis

MERCI DE VOTRE ATTENTION !



Centres	Nombre minimal d'enfants dépistés	Nombre maximal d'enfants dépistés
CRCM Roscoff-Brest	2	4
CRCM Tours	5	10
CRCM Angers	2	4
CRCM Nantes	5	10
CRCM Grenoble	5	10
CRCM Lyon	15	20
CRCM Trousseau (AP-HP)	2	4
CRCM Rouen	3	6
CRCM Rennes	5	10
CRCM Bordeaux	5	10
CRCM Necker (AP-HP)	15	20
Total / an	64	108