

Révolution dans le traitement de la mucoviscidose

Drs ALAIN SAUTY^a, JÉRÔME PLOJOUX^b, ANNE MORNAND^c, SYLVAIN BLANCHON^d et ANGELA KOUTSOKERA^e

Rev Med Suisse 2020; 16: 1229-35

La mucoviscidose est une maladie génétique entraînant une absence ou des dysfonctions de la protéine *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR), un canal chlore présent à la surface des épithélia, notamment respiratoire. Jusqu'à récemment, les traitements ne concernaient que les conséquences de la maladie. Mais un nouveau type de molécules appelées «modulateurs» est déjà à la disposition de certains patients et cible l'origine de la maladie. Les «modulateurs» sont divisés en «potentiateurs», permettant d'améliorer le transport du chlore par la protéine CFTR, et en «correcteurs», augmentant la quantité de protéines CFTR. Une trithérapie orale combinant un potentiateur et deux correcteurs vient d'être approuvée aux États-Unis et permettra de traiter 85% des patients. Le bénéfice clinique des «modulateurs» est remarquable et ces médicaments bouleversent le traitement de la mucoviscidose.

Revolution in the treatment of cystic fibrosis

Cystic Fibrosis is a genetic disorder resulting in the absence or dysfunction of the CFTR protein, a chloride channel present on the surface of epithelia, particularly respiratory. Until recently, treatments only concerned the consequences of the disease. But a new type of molecules called «modulators», is already available to some patients and targets the origin of the disease. «Modulators» are divided into «potentiators», which improve the transport of chloride by the CFTR protein, and «correctors», increasing the amount of CFTR proteins. An oral triple therapy combining a potentiator and two correctors has just been approved in the USA and will treat 85% of patients. The clinical benefit of «modulators» is remarkable, and these drugs are revolutionizing the treatment of Cystic Fibrosis.

INTRODUCTION

La première description de cas de mucoviscidose (*Cystic Fibrosis* (CF)) remonte au milieu des années 1930 lorsque le Pr Guido Fanconi, pédiatre à Zürich, publie deux cas de fibromatose kystique du pancréas avec bronchectasies, les distinguant de la maladie cœliaque. Le terme «fibrose kystique du pancréas» a été introduit en 1938 par la Pr Dorothy Anderson à New York qui a décrit 49 cas de jeunes malades. C'est en 1945 que le terme «mucoviscidose» fait son apparition, pour

décrire un état d'épaississement du mucus. Une année plus tard, la mucoviscidose est reconnue comme une maladie génétique autosomale récessive et c'est en 1953 qu'elle est associée à une perte de chlorure de sodium (NaCl) par la sueur.¹ Ceci conduit, en 1959, au développement, par Gibson et Cooke, du test de la sueur, la base du diagnostic de la maladie. Enfin, en 1989, une équipe de Toronto publie trois articles dans *Science*, décrivant la découverte du gène *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator* (CFTR) dont les variants (mutations) sont responsables de la CF. Environ 2000 variants ont été identifiés à ce jour. Parmi ceux dont les conséquences cliniques ont pu être caractérisées, 352 entraînent un phénotype de mucoviscidose.

La compréhension des mécanismes de la CF a permis de mieux caractériser l'atteinte des organes impliqués et de développer des stratégies thérapeutiques. La protéine CFTR est un canal transmembranaire au chlore (Cl⁻), mais également impliqué dans le contrôle des flux de sodium (Na⁺) (rétrocontrôle négatif du canal sodium épithélial (ENaC)), de bicarbonates (HCO₃⁻) et de l'hydratation des épithélia. L'absence de la protéine CFTR fonctionnelle est responsable de sécrétions trop épaisses conduisant, au niveau pulmonaire, à un trouble sévère de la clairance mucociliaire, d'une colonisation bactérienne chronique et irréversible des voies respiratoires supérieures et inférieures, se compliquant de bronchectasies puis d'une insuffisance respiratoire. L'insuffisance pancréatique exocrine, avec malabsorption des lipides et des vitamines liposolubles, est très fréquente, de même que la constipation. Le diabète lié à la mucoviscidose concerne 30% des patients de plus de 18 ans et augmente avec l'âge alors que la cirrhose biliaire est beaucoup plus rare.

Depuis les années 1950, l'administration orale d'enzymes pancréatiques, la physiothérapie respiratoire et l'inhalation de mucolytiques (désoxyribonucléase (DNase)), l'utilisation d'antibiotiques oraux, intraveineux puis inhalés, l'avènement de la transplantation pulmonaire et hépatique, et le dépistage néonatal (introduit en Suisse en 2011) ont permis d'augmenter la survie médiane prédite de moins de 5 ans à environ 44 ans pour des sujets nés entre 2014 et 2018.

Suite à la découverte du gène CFTR, de grands espoirs ont porté sur la thérapie génique qui fait toujours l'objet d'importantes recherches mais sans qu'une application clinique soit prévue prochainement.² En revanche, depuis quelques années, le développement de molécules appelées «modulateurs», restaurant partiellement l'activité de la protéine CFTR, est en pleine expansion et plusieurs médicaments sont déjà sur le marché. En diminuant significativement les manifestations de la maladie, ceux-ci devraient permettre, très prochainement,

^aService de pneumologie, Réseau hôpital neuchâtelois, Hôpital Pourtalès, 2000 Neuchâtel, ^bService de pneumologie, HUG, 1211 Genève 14, ^cUnité de pneumologie pédiatrique, Rue Willy-Donzé 6, 1205 Genève, ^dUnité de pneumologie pédiatrique, CHUV, 1011 Lausanne, ^eService de pneumologie, CHUV, 1011 Lausanne
alain.sauty@rhne.ch | jerome.plojoux@hcuge.ch | anne.mornand@hcuge.ch
sylvain.blanchon@chuv.ch | angela.koutsokera@chuv.ch

de traiter près de 85% des patients. Cet article passe en revue les études cliniques sur les modulateurs actuellement disponibles.

CLASSES FONCTIONNELLES DES VARIANTS DU GÈNE CFTR

En fonction de leur impact sur la production et la fonction de la protéine CFTR, les différents variants du gène CFTR sont distribués en 6 classes (**tableau 1** et **figure 1**).³ Les variants des classes I à II entraînent l'absence ou une très faible fonction de CFTR, appelée «fonction minimale», et sont donc associés à des formes plus sévères de la maladie. Les variants des classes III à VI sont associés à un certain degré de fonction de CFTR, appelée «fonction résiduelle». Il faut relever que, dans la population suisse, environ 85% des patients sont porteurs d'au moins un variant F508del (classe II).⁴

Lorsqu'une protéine déficiente est tout de même produite, comme dans le cas du variant F508del, plusieurs altérations peuvent contribuer à sa dysfonction:

- Le défaut de conformation spatiale entraînant une destruction totale ou partielle des protéines produites par le réticulum endoplasmique.
- La dysrégulation de la fonction canal chlore, appelée «défaut de gating».
- La diminution de la demi-vie au niveau membranaire.

MODE D'ACTION DES MODULATEURS

Contrairement aux traitements administrés jusqu'à maintenant, dont les buts sont d'atténuer les conséquences de la mucoviscidose, les traitements modulateurs s'attaquent à l'origine du problème, la dysfonction de CFTR.

Améliorer la fonction de CFTR dans la mucoviscidose a été un objectif de longue date. Il a été montré que les aminoglycosides, notamment la gentamicine,⁵ sont capables d'interférer avec le signal «stop codon» de variants de classe I causant un arrêt prématuré de la synthèse de la protéine. Malheureusement,

la toxicité de cette classe d'antibiotique ne permet pas leur utilisation dans cette indication. D'autre part, la curcumine⁶ a la capacité d'augmenter la quantité de protéine CFTR F508del atteignant la membrane cellulaire dans un modèle murin F508del/F508del. Cependant, la curcumine ne semble pas avoir d'effet sur la dysrégulation du canal chlore.⁷

Plus récemment, grâce au criblage à haut débit, il a été possible d'identifier des molécules, appelées «modulateurs», capables d'augmenter la quantité et la fonction des protéines CFTR altérées. Il existe actuellement et à disposition des patients 2 types de modulateurs: les «potentiateurs» et les «correcteurs».^{4,8}

Livacaftor (Kalydeco) a été le premier potentiateur développé dont l'action est d'augmenter le flux de Cl⁻ en agissant au niveau des 2 *nucleotide-binding-domains* (NBD) situés à l'extrémité intracellulaire du CFTR⁹ (**figures 1** et **2**). Les premiers travaux se sont focalisés sur l'effet de livacaftor sur le variant G551D appartenant à la classe III (défaut de *gating*) (**tableau 1**). Ce variant, le plus fréquent de cette classe, n'est présent sur au moins un allèle que chez 4 à 5% des patients CF. In vitro, livacaftor restaure environ 50% de l'activité du CFTR G551D.¹⁰ Comme le variant G551D est rare, d'autres variants ont été testés in vitro. Plus de 30 variants de classe III mais aussi des variants de classe IV présentant un défaut de *gating* peuvent répondre à cette molécule.¹¹ D'autres potentiateurs sont en cours d'investigation mais ne sont pas encore disponibles pour l'instant.¹²

Afin de pouvoir traiter le plus grand nombre de patients, il est apparu nécessaire de cibler la protéine CFTR du variant F508del. Les correcteurs, tels que le lumacaftor et le tézacaftor, fonctionnent en stabilisant cette protéine via les domaines transmembranaires (MSD-1 et -2) (**figures 1** et **2**) et améliorent ainsi son transport intracellulaire jusqu'à sa migration au niveau membranaire. Cependant, il a été clairement montré que cela ne suffit pas à la rendre fonctionnelle car le défaut de *gating* persiste. Pour cette raison, il est nécessaire de combiner correcteur et potentiateur pour permettre de restaurer une partie de sa fonction. Compte tenu d'un effet modeste des combinaisons ivacaftor/lumacaftor (Orkambi) et ivacaftor/

TABLEAU 1 Classes des variants du gène CFTR

	Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV	Classe V	Classe VI
Définition	Défaut de production: synthèse de CFTR instable, tronquée ou inexistante	Défaut de maturation: maturation déficiente et dégradation prématurée de CFTR	Défaut de «gating»: régulation déficiente de l'ouverture du canal chlore	Défaut de conductance: perméation déficiente des anions à travers le canal	Défaut quantitatif: quantités réduites de CFTR fonctionnel	Défaut de stabilité: «turnover» anormalement élevé de CFTR
Exemples		F508del*	G551D			
Fonction	Fonction minimale		Fonction résiduelle			
Thérapies disponibles	-	Combinaison correcteur/potentiateur	Potentiateur	Potentiateur	-	-

(Adapté de réf.²³)

DÉSORMAIS
AUTORISÉ¹

THE NEXT
LINE IS CLEAR

LORVIQUA[®] :

- Un puissant ITK de l'ALK de 3^e génération²
- Développé pour agir efficacement contre la progression au niveau du SNC et les mutations de résistance de l'ALK^{2,3}

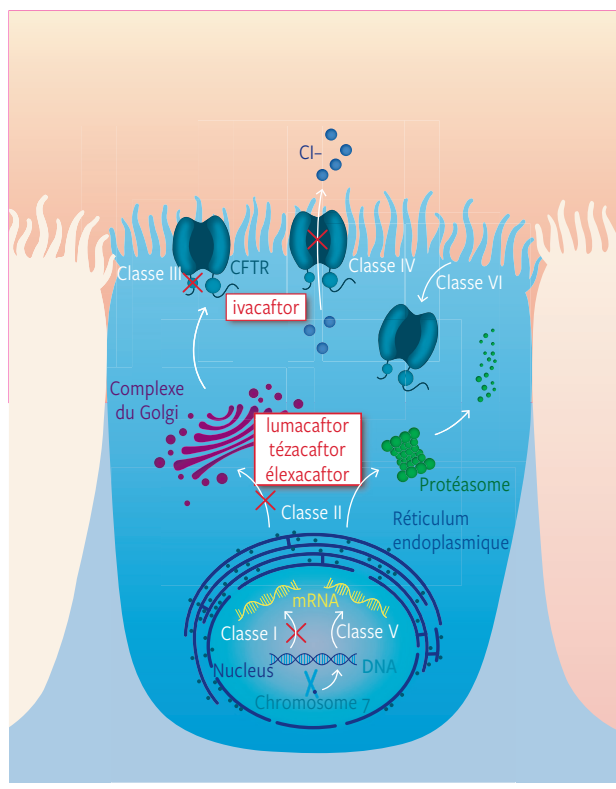
ALK = kinase du lymphome anaplasique (*anaplastic lymphoma kinase*), CBNPC = cancer bronchique non à petites cellules (*non-small-cell lung cancer*), ITK = inhibiteur de tyrosine kinase, SNC = système nerveux central

1. Information professionnelle de LORVIQUA[®] (lorlatinib) sur www.swissmedinfo.ch, indications du texte original: "LORVIQUA[®] peut être utilisé dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique ALK (kinase du lymphome anaplasique)-positif après progression sous un traitement précédent par au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) de l'ALK". 2. Solomon BJ et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018 Dec;19(12):1654-1667 3. Gainor JF et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov.* 2016 Oct;6(10):1118-1133

Lorviqua[®] (lorlatinib). **Indications:** traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique ALK (kinase du lymphome anaplasique)-positif après progression sous un traitement précédent par au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase de l'ALK. **Posologie:** 100 mg par voie orale une fois par jour en continu, avec ou sans nourriture. **Contre-indications:** hypersensibilité au lorlatinib ou à l'un des excipients; utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4/5. **Mises en garde/précautions:** hépatotoxicité sévère en cas d'utilisation concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A; hyperlipidémie; effets sur le système nerveux central; événements cardiaques; lipase et/ou amylase augmentées; interactions médicamenteuses; contient du lactose; ne pas utiliser pendant la grossesse ou l'allaitement; contraception chez les femmes et les hommes. **Interactions:** inhibiteurs du CYP3A4/5; inducteurs du CYP3A4/5; inhibiteurs de la pompe à protons, antagonistes des récepteurs de l'histamine 2 (H2) ou antiacides agissant localement; substrats du CYP3A4/5; inhibiteurs et inducteurs de CYP; inhibition de l'UDP-glucuronosyltransférase; transporteurs du médicament. **Effets indésirables:** hypercholestérolémie; hypertriglycéridémie; poids augmenté; hyperglycémie; troubles affectifs; neuropathie périphérique; troubles cognitifs; trouble du langage; trouble visuel; fraction d'éjection diminuée; diarrhée; constipation; lipase augmentée; amylase augmentée; AST et ALT augmentée; arthralgie; œdème; fatigue. **Présentations:** comprimés pelliculés à 25 mg; 120; comprimés pelliculés à 100 mg; 30. Catégorie de vente: A. **Titulaire de l'autorisation:** Pfizer AG, Schärenmoosstrasse 99, 8052 Zürich. Pour de plus amples renseignements, voir l'information professionnelle sur le produit, sous www.swissmedinfo.ch. (V006).

FIG 1 Sites des dysfonctions de la protéine CFTR au niveau de la cellule épithéliale

CFTR: protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator).



(Adaptée de réf.²³)

tezacaftor (Symdeko) sur la restauration de l'activité du CFTR F508del, celle-ci ne devient significative que si le sujet est homozygote. Cependant, chez les hétérozygotes composite F508del/variant répondant à l'ivacaftor, la combinaison ivacaftor/tezacaftor se révèle également efficace contrairement à l'ivacaftor/lumacaftor, car le lumacaftor a un effet inhibiteur sur l'activité de l'ivacaftor.

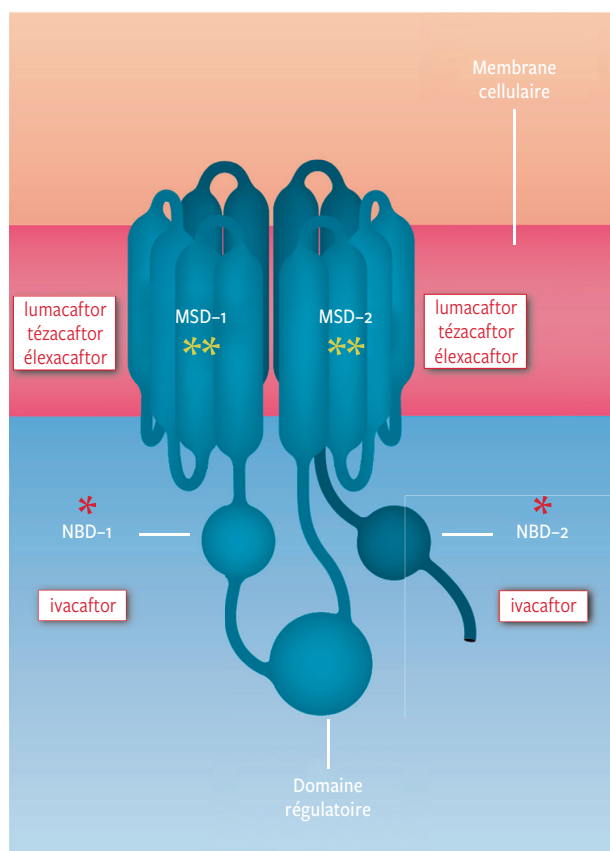
Plus récemment, un correcteur de nouvelle génération a été découvert, l'élexacaftor, permettant d'augmenter la quantité de protéines matures CFTR F508del en se liant à un autre site que celui du tezacaftor ou du lumacaftor. L'effet de l'association élexacaftor/tezacaftor est additif et permet une importante augmentation de protéines CFTR à la membrane de cellules bronchiques dérivées de patients F508del/F508del et, dans une moindre mesure, de patients F508del/variant avec fonction minimale (classes I et II).¹³ La trithérapie associant l'ivacaftor à la combinaison élexacaftor/tezacaftor (Trikafta) démontre, toujours in vitro, une augmentation de 200 à 300% du flux de Cl⁻ transmembranaire.

UTILISATION DES MODULATEURS EN CLINIQUE

Les études cliniques internationales sur les modulateurs ont rencontré un énorme intérêt de la part des patients, de leurs familles et des centres CF qui se sont pressés au portillon. Ainsi, les inclusions se sont faites en des temps records. Les

FIG 2 La protéine CFTR: sites d'action des correcteurs

* NBD-1/-2: nucléotide-binding domain, rôle clef dans l'activation du canal. ** MSD-1/-2: membrane-spanning domains, formant le canal.
CFTR: protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator).



(Adaptée de réf.²³)

phases III ont globalement été réalisées sur le même modèle, soit en incluant des patients dès 12 ans avec un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) entre 40 et 90% de la valeur prédite sur une durée habituelle de 24 à 48 semaines. Par la suite, des études concernant des enfants plus jeunes (> 1-2 ans) ont été réalisées démontrant aussi un effet positif et une bonne tolérance. Les modulateurs actuellement disponibles, et dont l'efficacité est décrite ci-dessous, s'administrent oralement 2 fois par jour et doivent être consommés avec des aliments gras.

L'ivacaftor (Kalydeco) a été évalué dans une étude randomisée de 12 mois chez 145 patients porteurs d'au moins un variant G551D.¹⁴ L'âge moyen était de 25,5 ans et l'indice de masse corporelle (IMC) moyen de 21,8 kg/m². Après 6 mois, les patients traités ont amélioré leur VEMS de 10,6% (p < 0,001) (figure 3) par rapport au groupe placebo et ce bénéfice s'est maintenu jusqu'au terme de l'étude. À noter que le gain sur le VEMS est survenu très rapidement puisque, après 2 semaines de traitement, il était déjà de 9,3%. Au terme de l'étude, on notait une réduction de 55% de la fréquence des exacerbations respiratoires dans le groupe traité (tableau 2). L'ivacaftor a également eu un effet positif sur la qualité de vie (Cystic Fibrosis Questionnaire Revised (CFQ-R)) et le poids (tableau 2). Enfin,

TABLEAU 2 Bénéfices cliniques des modulateurs et indication des modulateurs en fonction des différents variants^{14,18-22}

^a Les résultats indiqués sont ceux obtenus avec la dose de 2x400 mg/j de lumacaftor, contenu dans la forme commerciale; ^b Dans cette étude, le groupe contrôle était traité par ivacaftor/tézacaftor; ^c Tout autre variant sauf F508del; ^d Tout autre variant sauf F508del et variant avec fonction résiduelle. ^e p < 0,001; ^f p = 0,005; ^g p < 0,05; ^h p < 0,0001; ND: non déterminé.

Réponses cliniques	Ivacaftor (Kalydeco)	Ivacaftor/lumacaftor ^a (Orkambi)	Ivacaftor/tézacaftor (Symdeko)		Ivacaftor/tézacaftor/élexacaftor (Trikafta)	
			F508del/F508del	F508del/Fonction résiduelle	F508del/F508del	F508del/ ^b Fonction minimale
Fréquences des exacerbations	-55% ^e	-30% ^e	-35% ^f	ND	ND	-63% ^e
Poids (kg)	+2,7 ^e	-	-	ND	ND	-
IMC (kg/m ²)	-	+0,24 ^e	+0,04	ND	ND	+1,04 ^e
CFQ-R (points)	+8,6 ^e	+2,2 ^g	+5,1	ND	+17,4 ^h	+20,2 ^e
Indications						
G551D ou certains variants à fonction résiduelle/ ^c	+	-	-	-	-	-
F508del/F508del	-	+	-	+	-	+
F508del/var. fonction résiduelle	-	-	-	+	-	+
F508del/var. fonction minimale	-	-	-	-	-	+
Autre ^d	-	-	-	-	-	-
Disponibilité en Suisse	≥ 1 an	≥ 2 ans	≥ 12 ans		Soumis à Swissmedic	

confirmant l'effet clinique, le test de la sueur réalisé avant et à 24 semaines a démontré une réduction du chlore sudoral de -47,9 mmol/l, ce qui est remarquable (figure 4). Chez les enfants entre 6 et 11 ans, Davies et coll. ont également montré un bénéfice significatif sur le VEMS (+12,5%), le poids (+2,8 kg) et une baisse de -53,5 mmol/l du chlore dans la sueur.¹⁵ Chez les enfants entre 2 et 6 ans, des études non contrôlées^{16,17} ont montré une excellente réponse sur le chlore sudoral et une augmentation de l'élastase fécale indiquant une amélioration de l'insuffisance pancréatique exocrine. L'ivacaftor est globalement bien toléré mais peut entraîner, notamment chez les enfants, une élévation des transaminases qu'il faut surveiller.

L'association lumacaftor/ivacaftor (Orkambi) a été testée chez des patients homozygotes F508del, qui représentent 47% de la population CF suisse, dans 2 études randomisées de phase III, TRAFFIC (n = 559) et TRANSPORT (n = 563).¹⁸ Les patients étaient répartis en 3 groupes, placebo et lumacaftor (600 ou 800 mg/j) avec une dose fixe d'ivacaftor (500 mg/j). Un bénéfice modeste sur le VEMS (+2,6-4%, p < 0,001) a été observé dès la deuxième semaine et s'est maintenu au cours des 24 semaines (figure 3). La réduction de la fréquence des exacerbations pulmonaires, les gains sur la qualité de vie et l'IMC étaient significatifs (tableau 2). Peu de sujets traités (< 6%) ont quitté l'étude en raison d'effets indésirables. En dehors d'une élévation des tests hépatiques (< 4% des cas), rarement des créatines kinases (CK), les complications du

FIG 3 Gain de VEMS (% de la valeur prédite) à 24 semaines^{14,18,19,21,22}

1. Patients hétérozygotes F508del/variant à fonction minimale traités par trithérapie vs placebo. 2. Patients homozygotes F508del/F508del traités par trithérapie vs bithérapie de tézacaftor/ivacaftor (mesure à 8 semaines). IVA: ivacaftor; LUMA: lumacaftor; TEZA: tézacaftor; ELEXA: élexacaftor.

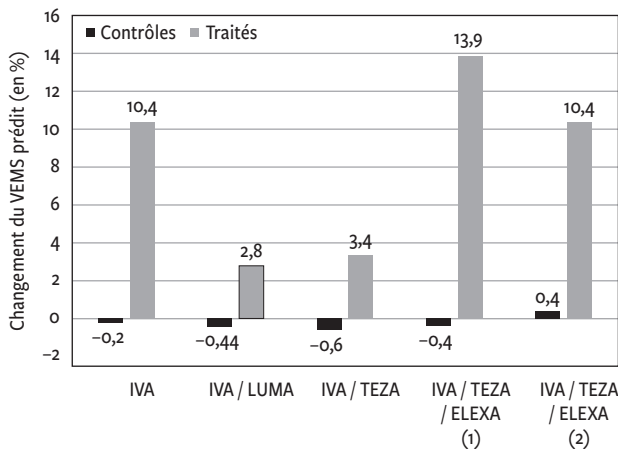
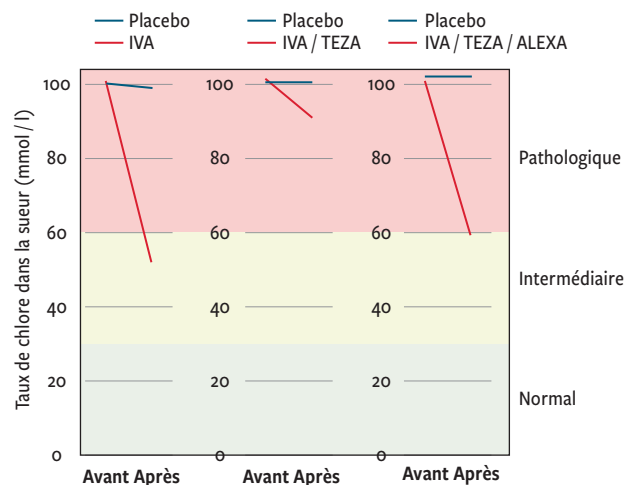


FIG 4 Effet des modulateurs sur le chlore sudoral (test de la sueur)^{14,19,22}

IVA: ivacaftor; LUMA: lumacaftor; TEZA: tézacaftor; ELEXA: élexacaftor.



traitement étaient surtout respiratoires. Notamment un nombre significatif de patients se sont plaints, au début du traitement, d'oppression thoracique, de dyspnée et de toux parfois très gênantes. Cela a conduit les centres CF suisses à introduire ce médicament de façon progressive, voire parfois en milieu hospitalier. Parmi les interactions médicamenteuses notables, le lumacaftor/ivacaftor réduit l'efficacité des contraceptions hormonales, quel que soit leur mode d'administration.

Une deuxième combinaison comprenant tézacaftor/ivacaftor (Symdeko), destinée aux patients F508del homozygotes ($n = 510$)¹⁹ mais aussi aux patients hétérozygotes F508del/variant à fonction résiduelle répondant à l'ivacaftor ($n = 248$)²⁰ a été testée dans 2 études de phase III. À 24 semaines, le bénéfice sur le VEMS chez les patients homozygotes était modeste, soit de +4% de VEMS par rapport au groupe placebo ($p < 0,001$) (figure 4), c'est-à-dire proche de celui du lumacaftor/ivacaftor. La réduction de la fréquence des exacerbations respiratoires et l'effet sur le chlore sudoral étaient également modestes mais significatifs (tableau 2 et figure 3) alors qu'il n'y avait pas de bénéfice sur l'IMC. Dans l'étude portant sur les hétérozygotes, la combinaison ivacaftor/tézacaftor était comparée à l'ivacaftor seul et à un placebo. Les patients étaient inclus dans 2 bras sur 3 en *cross over*. En raison du design de l'étude, les périodes d'évaluation étaient de 8 semaines. Le gain observé sur le VEMS était de +6,8% pour le groupe ivacaftor/tézacaftor et de +4,7% pour le groupe ivacaftor ($p < 0,001$). Les effets indésirables étaient globalement similaires à ceux observés avec le lumacaftor/ivacaftor sauf les symptômes d'oppression respiratoire qui n'étaient pas présents. De plus, il n'y a pas d'interaction médicamenteuse entre le tézacaftor/ivacaftor et la contraception hormonale.

Enfin, en 2019, 2 études capitales ont été publiées concernant la trithérapie éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor (Trikafta) chez des patients homozygotes F508del ($n = 113$)²¹ et des patients hétérozygotes composites F508del/variant à fonction minimale non corrigée par les modulateurs actuels ($n = 403$)²². La première étude n'a porté que sur 4 semaines et le groupe témoin était constitué de patients traités par tézacaftor/ivacaftor. De façon remarquable, l'ajout de l'éléxacaftor a permis un gain supplémentaire de 10,0% de VEMS ($p < 0,0001$) et une réduction du chlore sudoral de -45 mmol/l. Dans la deuxième étude, la trithérapie a également eu un effet remarquable chez les patients ne présentant qu'une copie du F508del comparé au groupe placebo. En effet, le gain sur le VEMS était en moyenne de +13,8% ($p < 0,001$) mais certains patients ont gagné jusqu'à 30% de VEMS.²² L'efficacité était aussi marquée sur la qualité de vie (questionnaire CFQ-R, validé pour la CF) et l'IMC (tableau 2) et la baisse du chlore sudoral était de -41,2 mmol/l (figure 3). La trithérapie a entraîné quelques effets secondaires proches de ceux du tézacaftor/ivacaftor ainsi que des éruptions cutanées la plupart du temps transitoires. À relever également une légère augmentation des pressions artérielles systolique et diastolique, respectivement de +3,1 et +1,9 mmHg à la 24^e semaine.

Les modulateurs actuellement disponibles présentent plusieurs interactions médicamenteuses, notamment avec les immunosuppresseurs, raison pour laquelle ils doivent être interrompus en cas de transplantation pulmonaire ou hépatique.

CONCLUSION

Les nouveaux traitements modulateurs changent de façon significative la prise en charge des patients souffrant de mucoviscidose et représentent un exemple typique de médecine personnalisée. Ils représentent un espoir majeur de ralentir drastiquement l'évolution de cette maladie, que ce soit au niveau pulmonaire mais également au niveau des autres organes concernés.

Si les traitements ciblant les complications de la maladie restent nécessaires, les modulateurs permettent non seulement une amélioration de la fonction respiratoire, mais également une diminution du volume des sécrétions et de la toux, contribuant notablement au bénéfice important sur la qualité de vie. C'est ce que nous transmettent les patients bénéficiant déjà d'un traitement modulateur en Suisse. Ils rapportent aussi une diminution importante de leur fatigue, de la dyspnée d'effort et se sentent beaucoup plus en forme.

D'autres molécules sont en cours d'investigation et devront être comparées aux traitements existants. Le Trikafta a fait l'objet d'une acceptation rapide de la FDA en octobre 2019 pour les patients ayant au moins un variant F508del, quel que soit le deuxième variant. Si ce traitement est accepté par les autorités suisses (Swissmedic et Office fédéral de la santé publique (OFSP)), 85% des patients suisses pourraient potentiellement bénéficier d'un traitement modulateur. Pour l'instant hélas, il reste 15% de patients présentant des variants de classe I et/ou II pour lesquels il n'existe pas encore de thérapie, mais des études préliminaires sont en cours avec des résultats prometteurs.

Enfin, il est important de préciser que ces traitements peuvent être prescrits seulement par des centres spécialisés en mucoviscidose (pour la Romandie: HUG/Sion, CHUV et Neuchâtel) et qu'ils sont, pour l'instant, très onéreux (> 150 000 CHF/an).

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les nouveaux traitements «modulateurs» corrigent partiellement le défaut de fonction de la protéine *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR) et agissent ainsi sur la cause de la mucoviscidose
- Les «modulateurs» ralentissent l'évolution défavorable de la maladie, notamment le déclin fonctionnel pulmonaire, et sont ajoutés aux autres traitements habituels
- Dans la mesure du possible, les «modulateurs» devraient être administrés le plus tôt possible pour prévenir les dommages irréversibles, en particulier au niveau pulmonaire
- La nouvelle trithérapie, déjà disponible aux États-Unis, est en cours d'évaluation en Suisse et pourrait permettre de traiter 85% des patients, soit ceux porteurs d'au moins un variant F508del

- 1 The History of Cystic Fibrosis. Disponible sur : www.cfmedicine.com/history/.
- 2 Christopher Boyd A, Guo S, Huang L, et al. New approaches to genetic therapies for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2020;19(Suppl. 1):S54-9.
- 3 **Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med* 2020;8:65-124.
- 4 ECFS Patients Registry. Annual Data Report. 2017.
- 5 Wilschanski M, Yahav Y, Yaacov Y, et al. Gentamicin-induced correction of CFTR function in patients with cystic fibrosis and CFTR stop mutations. *N Engl J Med* 2003;349:1433-41.
- 6 Egan ME, Pearson M, Weiner SA, et al. Curcumin, a major constituent of turmeric, corrects cystic fibrosis defects. *Science* 2004;304:600-2.
- 7 Zeitlin P. Can curcumin cure cystic fibrosis? *N Engl J Med* 2004;351:606-8.
- 8 Grasmann H. CFTR Modulator Therapy for Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 2017;377:2085-8.
- 9 Jih KY, Lin WY, Sohma Y, Hwang TC. CFTR potentiators: from bench to bedside. *Curr Opin Pharmacol* 2017;34:98-104.
- 10 Van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PD, et al. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:18825-30.
- 11 Yu H, Burton B, Huang CJ, et al. Ivacaftor potentiation of multiple CFTR channels with gating mutations. *J Cyst Fibros* 2012;11:237-45.
- 12 Cystic Fibrosis Foundation. Drug Development Pipeline. Disponible sur : www.cff.org/Trials/Pipeline.
- 13 Keating D, Marigowda G, Burr L, et al. VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med* 2018;379:1612-20.
- 14 Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2011;365:1663-72.
- 15 Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1219-25.
- 16 Rosenfeld M, Wainwright CE, Higgins M, et al. Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to <24 months and with a CFTR gating mutation (ARRIVAL): a phase 3 single-arm study. *Lancet Respir Med* 2018;6:545-53.
- 17 Davies JC, Cunningham S, Harris WT, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2-5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI): an open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med* 2016;4:107-15.
- 18 Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med* 2015;373:220-31.
- 19 Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med* 2017;377:2013-23.
- 20 Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 2017;377:2024-35.
- 21 *Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019;394:1940-8.
- 22 *Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med* 2019;381:1809-19.
- 23 Koutsokera A, Sauty A. Swiss recommendations for adult cystic fibrosis care. Genève: Médecine & Hygiène; 2019.

* à lire

** à lire absolument