

# Ivacaftor – le premier médicament pour le traitement causal de la mucoviscidose

## Expériences du traitement des trois premiers enfants en Suisse

Nina Lenherr<sup>a</sup>, Linn Krueger<sup>b</sup>, Marco Lurà<sup>a</sup>, Philippa Latzin<sup>b</sup>, Carmen Casaulta<sup>b</sup>, Jürg Hammer<sup>a</sup>

### Résumé

Nous rapportons les cas des trois premiers enfants souffrant de mucoviscidose et traités en Suisse par ivacaftor (Kalydeco®). L'ivacaftor améliore la fonction du canal du chlore défectueux chez les patients porteurs de l'une des rares mutations de classe III (mutations gating). Chez deux patients, la mutation gating G551D a été mise en évidence, le troisième étant porteur de la rare mutation S549R. Ces patients souffraient jusqu'alors de symptômes respiratoires plutôt discrets à modérés, et tous les trois avaient une insuffisance pancréatique exocrine. 6 semaines déjà après le début du traitement, ces trois patients ont signalé une amélioration subjective de leurs problèmes. La concentration de chlore dans la sueur a chuté de manière impressionnante, et le poids a augmenté significativement déjà après 6 et 8 semaines. Le volume expiratoire maximal seconde s'est amélioré de 8% en moyenne, et le *Lung Clearance Index* s'est normalisé chez tous ces patients. Pour les patients souffrant de mucoviscidose et ayant une mutation gating, l'ivacaftor est le premier traitement causal ayant le potentiel de prévenir cette maladie.

### Introduction

La mucoviscidose (cystic fibrosis, CF) est une maladie héréditaire autosomale-récessive touchant quelque 70000 personnes dans le monde entier. Cette maladie résulte de l'absence ou d'une dysfonction du canal du chlore (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, CFTR) dans les cellules épithéliales. Les mutations du gène du CFTR sont subdivisées en 6 classes. Les mutations de classe III (dites mutations gating) sont globalement rares, le canal du chlore est-il est vrai correctement incorporé dans la membrane cellulaire, mais sa fonction d'ouverture-fermeture (gating) est perturbée. 10 mutations gating sont connues à l'heure actuelle; la mutation G551D est la plus fréquente et quelque 4–5% des patients CF en sont porteurs. L'ivacaftor est un médicament nouvellement admis, qui améliore in vitro le transport transépithélial du chlore par le CFTR dans 9 des 10 mutations gating [1], et qui est donc classé comme potentialisateur du CFTR. L'ivacaftor a d'abord été admis aux Etats-Unis par la FDA (Food and Drug Administration) en 2012 pour la mutation G551D, et au printemps 2014 pour 8 autres mutations gating (G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D) [2]. L'Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency, EMA) l'a également admis

peu après. En Suisse, l'ivacaftor est admis depuis 2014 pour les patients porteurs de la mutation G551D. Le traitement d'enfants porteurs des 8 autres rares mutations gating doit donc actuellement se faire selon le «Compassionate Use»<sup>1</sup> avant son admission en Suisse. Il n'y a que quelques rares patients CF en Suisse qui sont porteurs d'une mutation de classe III, qui pourraient profiter d'un traitement par l'ivacaftor. Nous rapportons nos premières expériences avec l'ivacaftor chez deux patients porteurs d'une mutation G551D et un porteur de la mutation S549R, encore plus rare.

### Casuistique

#### Patient A

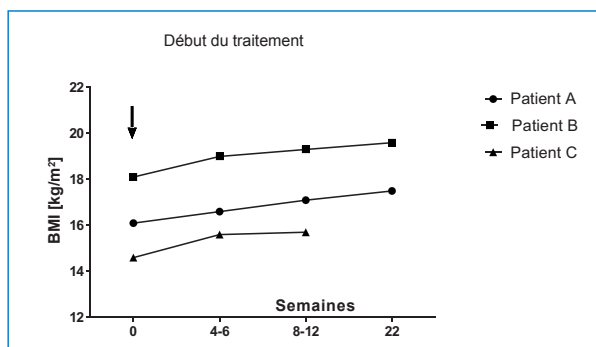
Cette patiente de 12 ans est porteuse des mutations G551D/F508del, souffre d'une insuffisance pancréatique exocrine et montre des courbes de poids et de taille aux percentiles 10 et 25. A part une légère toux et une première contamination par *Pseudomonas aeruginosa* à l'âge de 9 ans, son évolution pulmonaire a jusqu'alors été réjouissante.

#### Patient B

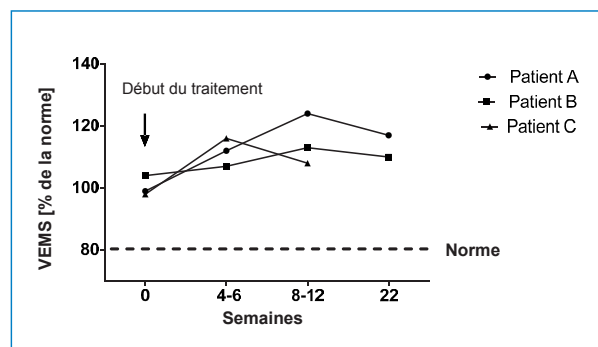
Ce patient de 12 ans également est porteur de la mutation G551D et d'une autre, non précisée en détail. Il souffre lui aussi d'une insuffisance pancréatique exocrine et ses courbes de poids et de taille suivent les percentiles 50 et 75. A l'âge de 3 ans déjà, son tractus respiratoire est contaminé par *Pseudomonas aeruginosa*;

<sup>1</sup> Compassionate Use

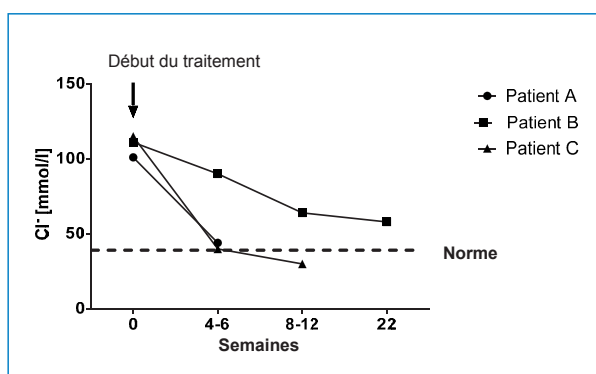
Le concept anglais de «compassionate use» (littéralement : utilisation compassionnelle) fait référence à l'emploi chez certains patients de médicaments qui ne sont pas (encore) autorisés en dehors d'un essai clinique. Le «compassionate use» est assimilé à un essai thérapeutique. Mais pour qu'un médicament non autorisé puisse être mis à la disposition d'un grand nombre de patients en dehors d'un essai clinique, une autorisation de mise sur le marché spéciale doit avoir été délivrée. Source: <https://www.swissmedic.ch/bewilligungen/00349/index.html?lang=fr>



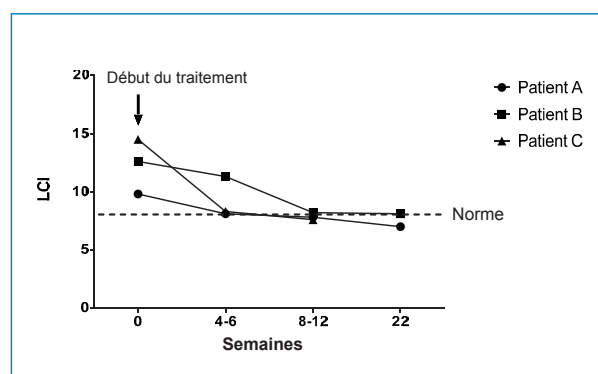
**Figure 1**  
Body Mass Index (BMI) sous traitement d'ivacaftor.



**Figure 3**  
VEMS sous traitement d'ivacaftor.



**Figure 2**  
Concentration de chlore dans la sueur sous traitement d'ivacaftor.



**Figure 4**  
Lung Clearance Index (LCI) sous traitement d'ivacaftor.

à partir de sa 7<sup>e</sup> année sont venus s'ajouter *Burkholderia cepacia* et *Stenotrophomonas maltophilia*. En raison de décompensations pulmonaires, ce patient a dû être hospitalisé en 2011 et 2013 pour antibiothérapie intraveineuse.

### Patient C

Cet enfant de 8 ans est porteur hétérozygote de la rare mutation gating S549R. Sa seconde mutation 1717-1G>A est une mutation de classe I avec une synthèse protéique du CFTR défectueuse. Il souffre d'une insuffisance pancréatique exocrine et ses courbes de poids et de taille suivent le percentile 10, sans problèmes gastro-intestinaux. A part une polypose nasale marquée avec status après polypectomie endoscopique, il n'a jusqu'alors présenté que peu de symptômes respiratoires. Ses expectorations ont révélé à plusieurs reprises une contamination par *Haemophilus influenzae* et *Staphylococcus aureus*.

Le diagnostic de mucoviscidose a été posé initialement chez ces trois patients par une concentration de chlore pathologiquement élevée dans la sueur (iontophorèse à la pilocarpine, système Macroduct®): 101 mmol/l pour le patient A, 111 mmol/l pour le patient B et 115 mmol/l pour le patient C (norme <40 mmol/l). Pour ce qui est de la fonction pulmonaire, le volume expiratoire maximal seconde VEMS – paramètre traditionnellement utilisé pour suivre l'évolution – était encore dans les normes chez ces trois enfants: 2,1 L (99%) chez le patient A,

2,3 L (104%) chez le patient B et 1,25 L (98%) chez le patient C. Le Lung Clearance Index (LCI) était par contre nettement augmenté: 9,8 chez le patient A, 12,6 chez le patient B et 14,5 chez le patient C (norme <8). Le LCI est mesuré par dosage des gaz dans la respiration spontanée, c'est un témoin de l'homogénéité ventilatoire des poumons. Cette méthode est plus sensible que les examens conventionnels de la fonction pulmonaire (spirométrie, pléthysmographie du corps entier, etc.) pour les atteintes pulmonaires initiales de la CF [3, 4].

Pour les deux enfants porteurs de la mutation G551D, l'assurance-invalidité (AI) a accepté de prendre en charge les coûts de traitement en novembre 2013, soit avant l'admission de Kalydeco® par Swissmedic en janvier 2014. Pour le troisième porteur de la mutation S549R, la prise en charge par l'AI a été assurée sur la base du «Compassionate Use» à la mi-2014.

Quelques semaines après le début du traitement déjà, ces trois patients ont signalé de meilleures performances et une accalmie de leur toux. Cliniquement, une nette augmentation de leur poids a été constatée (fig. 1). Le traitement a fait nettement chuter la concentration de chlore dans la sueur, ce qui est un signe sûr d'une amélioration de la fonction du canal du chlore (fig. 2). Ces trois patients ont présenté une amélioration de leur fonction pulmonaire, aussi bien du VEMS que du LCI (fig. 3 et 4). Ce médicament a jusqu'ici été parfaitement toléré par nos trois patients, sans effet indésirable.

## Discussion

Nous rapportons l'effet immédiat de l'ivacaftor (Kalydeco®) chez trois patients CF porteurs d'une mutation de classe III, dont deux porteurs hétérozygotes de la mutation gating G551D et un de la rare mutation S549R. Ce traitement a nettement amélioré la fonction du canal du chlore chez ces trois patients. En plus d'une amélioration subjective de leur état de santé, ils ont montré une augmentation nette de leur poids et une amélioration étonnante de leur fonction pulmonaire en très peu de temps. Considérant la réaction plutôt faible à l'ivacaftor de la mutation S549R, mesurée in vitro comparativement aux autres mutations gating, la bonne réponse de notre patient S549R est particulièrement remarquable [1]. Pour les patients porteurs d'une mutation gating, l'ivacaftor est le premier traitement causal, ayant le potentiel de ralentir, voire même de stopper la progression de leur maladie.

---

### Correspondance:

Dr Carmen Casaulta  
Abteilungsleiterin päd. Pneumologie a.l.  
Universitätsspital Bern  
Freiburgstrasse 4  
CH-3010 Bern  
[carmen.casaulta\[at\]insel.ch](mailto:carmen.casaulta[at]insel.ch)

---

### Références

- 1 Yu H, Burton B, Huang CJ, Worley J, Cao D, Johnson JP Jr, et al. Ivacaftor potentiation of multiple CFTR channels with gating mutations. *J Cyst Fibros*. 2012 May;11(3):237–45.
- 2 Bell SC, De Boeck K, Amaral MD. New pharmacological approaches for cystic fibrosis: Promises, progress, pitfalls. *Pharmacol Ther*. 2014 Jun 14. pii: S0163-7258(14)00122-3.
- 3 Singer F, Kieninger E, Abbas C, Yammine S, Fuchs O, Proietti E, et al. Practicability of nitrogen multiple-breath washout measurements in a pediatric cystic fibrosis outpatient setting. *Pediatr Pulmonol*. 2013 Aug;48(8):739–46.
- 4 Kent L, Reix P, Innes JA, Zielen S, Le Bourgeois M, Braggion C, et al. European Cystic Fibrosis Society Clinical Trial Network (ECFS-CTN) Standardisation Committee. Lung clearance index: evidence for use in clinical trials in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2014 Mar;13(2):123–38.