

Highlight: Pneumologie

Modulateurs de CFTR pour le traitement de la mucoviscidose: un changement de paradigme

En Suisse, un nouveau-né sur 3900 est atteint de mucoviscidose. Jusqu'à présent, la prise en charge consistait à traiter les complications secondaires. Les modulateurs de CFTR ciblent en revanche le défaut de base, ce qui va modifier l'ensemble de la prise en charge clinique.

Dr méd. Reta Fischer Biner^{a*}, Prof. Dr méd. Alexander Möller^{b*}

^a Quartier Bleu, Praxis für Pneumologie, Lindenhofspital, Bern; ^b Pneumologie, CF Zentrum, Kinder-Schlafzentrum, Universitäts-Kinderspital Zürich, Zürich

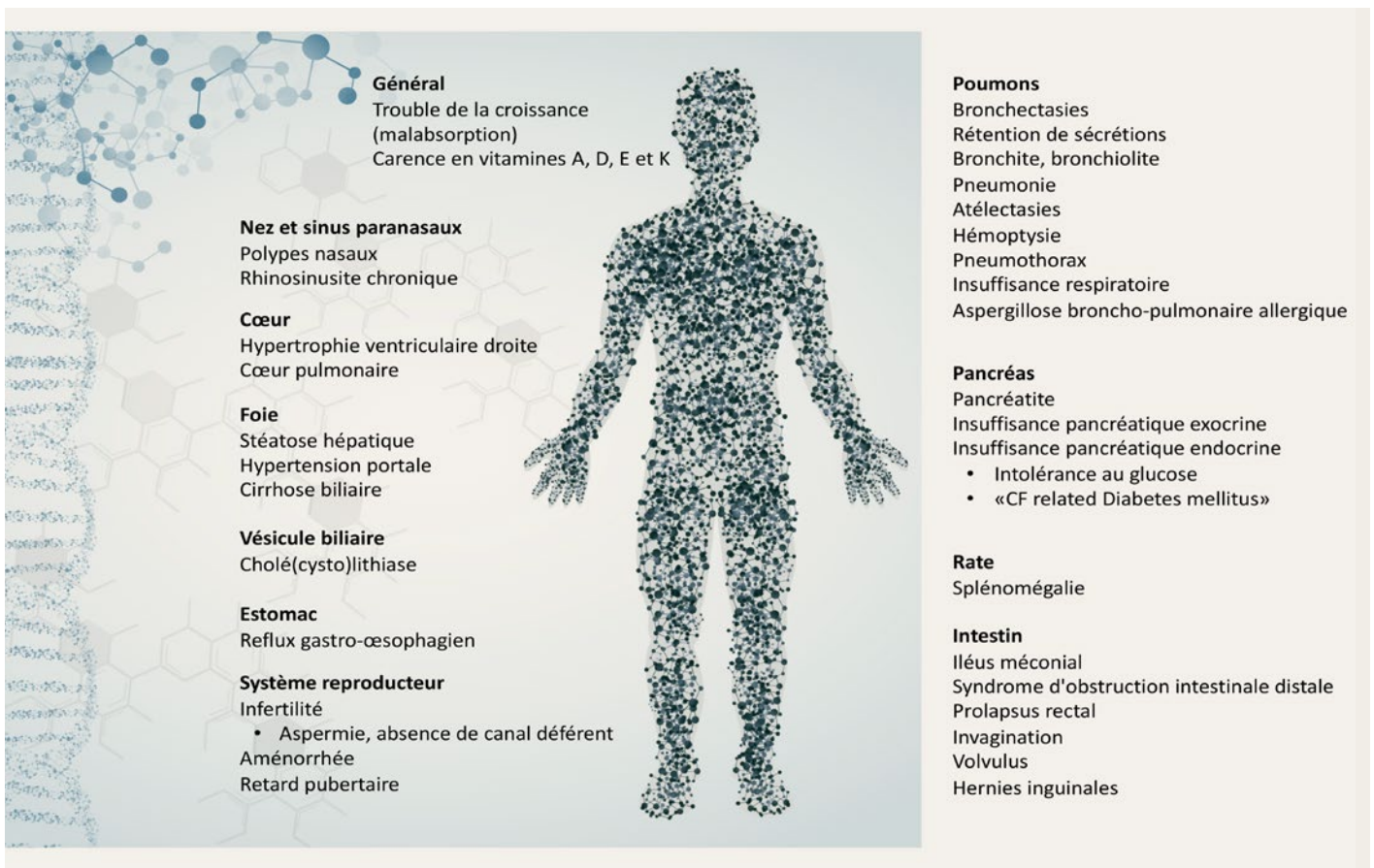


Figure 1: Organes touchés par la mucoviscidose et effets des dysfonctionnements de la protéine CFTR. CFTR: «Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator».

Introduction

La mucoviscidose, ou fibrose kystique, est une maladie métabolique héréditaire autosomique récessive qui touche environ un nouveau-né sur 3900 en Suisse [1]. Actuellement, plus de 2000 mutations du gène CFTR («Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator») entraînant un dysfonctionnement de la protéine CFTR sont connues. En Suisse, 46% des personnes atteintes de mucoviscidose sont homozygotes pour la mutation F508del, la plus fréquente au monde, tandis que 37% sont hétérozygotes composites et présentent une autre mutation en plus de la mutation F508del [2]. De nos jours, les nombreuses mutations du gène CFTR sont subdivisées en six classes différentes. Dans les mutations de classe I, la synthèse de la protéine CFTR est perturbée ou absente, tandis que dans les mutations de classe II, la maturation et le transport intracellulaire de la protéine CFTR sont perturbés. Elles sont également appelées «mutations à fonction minimale». Les mutations de classe III sont des «mutations gating», c'est-à-dire que l'ouverture du canal est défectueuse. Les classes IV, V et IV sont des «mutations à fonction résiduelle». Les mutations de classe IV entraînent une diminution de la conductivité du canal, les mutations de classe V entraînent une production insuffisante de protéine CFTR fonctionnelle, tandis que les mutations de classe VI entraînent une dégradation trop rapide de cette protéine.

Cercle vicieux d'inflammation et d'infection

Le dysfonctionnement ou l'absence du canal pour les ions chlorure codé par le gène CFTR à la surface de l'épithélium entraîne une perturbation du transport du chlorure/sodium (Cl⁻/Na⁺) dans les organes sécréteurs concernés (fig. 1).

Dans les voies respiratoires, il en résulte une perturbation prononcée de la clairance mucociliaire et un cercle vicieux d'inflammation incontrôlée et d'infection bactérienne, qui apparaît dès le plus jeune âge, avec une destruction croissante des tissus. La mortalité liée à la mucoviscidose est donc principalement due à l'atteinte des voies respiratoires et, par la suite, du tissu pulmonaire. L'âge moyen des personnes atteintes de mucoviscidose décédées de la maladie en 2020 était de 33,7 ans en Europe [2]. Outre les voies respiratoires, toutes les glandes exocrines productrices de sécrétions du corps sont concernées, avec au premier plan l'insuffisance pancréatique exocrine et endocrine et, chez de nombreux patients et patientes, le développement d'une cirrhose du foie.

Traitement prometteur

Jusqu'à présent, la prise en charge de la mucoviscidose consistait à traiter les complications consécutives au dysfonctionnement de CFTR.

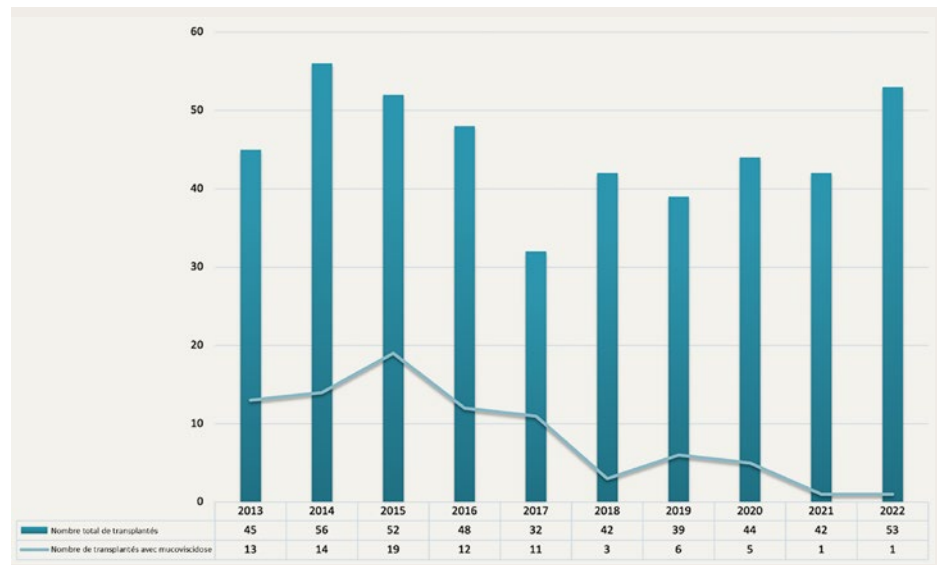


Figure 2: Nombre de personnes atteintes de mucoviscidose transplantées par rapport au nombre total de transplantations pulmonaires en Suisse. Avec nos remerciements au Dr méd. Angela Koutsokera, médecin associée, Service de pneumologie, CHUV, et au PD Dr méd. Macé Schuurmans, médecin adjoint, Service de pneumologie, Hôpital universitaire de Zurich, pour la mise à disposition de ces chiffres. CF: «cystic fibrosis» (mucoviscidose).

Les modulateurs de CFTR, en revanche, traitent le défaut de base sous-jacent – mais pas encore pour toutes les mutations. Depuis quelques années, différents nouveaux médicaments sont commercialisés: l'ivacaftor (Kalydeco®), un potentialisateur de CFTR pour les patientes et patients atteints de mutations dites «gating» (classe III), ainsi que les combinaisons avec un correcteur de CFTR, l'ivacaftor/lumacaftor (Orkambi®) et l'ivacaftor/tezacaftor (Symdeko®), pour les mutations homozygotes F508del ou celles à fonction résiduelle. En raison des multiples défauts de pliage, de maturation et de transport de la protéine CFTR, l'efficacité d'un seul correcteur est toutefois nettement restreinte, raison pour laquelle l'efficacité clinique de l'ivacaftor/lumacaftor et de l'ivacaftor/tezacaftor est restée limitée. L'ajout d'un deuxième correcteur, lelexacaftor, à l'association de tezacaftor et d'ivacaftor (ETI) a permis d'améliorer massivement l'expression et la fonction de la protéine CFTR. In vitro, il est ainsi possible d'obtenir un transport d'ions chlorure de plus de 80% pour les cellules homozygotes F508del par rapport au type sauvage et un transport d'ions chlorure de plus de 60% pour les cellules hétérozygotes composites avec une mutation à fonction minimale [3].

Deux études de phase 3 randomisées et contrôlées, en double aveugle, très concluantes [4, 5] ont conduit à l'autorisation et à l'inscription dans la liste des spécialités (LS) de l'ETI (Trikafta®) en février 2021. L'autorisation à partir de six ans a ensuite suivi en mai 2022, sur la base des études pédiatriques correspondantes [6, 7]. Ce traitement peut être considéré sans réserve comme une grande percée dans la prise en charge de la mucoviscidose, qui non seulement améliore

massivement la qualité de vie, la morbidité et la mortalité des personnes traitées, mais modifie également l'ensemble de la prise en charge clinique et entraîne un changement de paradigme. Les critères d'évaluation primaires et secondaires atteints dans les études d'autorisation de mise sur le marché (amélioration du volume expiratoire maximal seconde [VEMS], diminution des exacerbations pulmonaires, diminution de la concentration de chlorure dans la sueur, prise de poids et amélioration de la qualité de vie) sont régulièrement dépassés dans la pratique clinique quotidienne. Pour nous, spécialistes de la mucoviscidose, le plus impressionnant est, outre l'amélioration massive – voire la normalisation chez les enfants – de la fonction pulmonaire, l'augmentation importante de la qualité de vie. Chez les enfants et les adolescents homozygotes pour la mutation F508del, nous constatons souvent une normalisation complète de la teneur en chlorure au test de la sueur, ce qui signifie que, physiologiquement, il n'y a plus de mucoviscidose. L'effet thérapeutique de l'ETI est perceptible en quelques jours seulement pour les personnes atteintes de mucoviscidose. Beaucoup d'entre elles remarquent qu'elles ne peuvent plus du tout mobiliser de sécrétions, la toux qui les accompagne depuis des années cesse complètement et la physiothérapie respiratoire et l'aérosolthérapie, très contraignantes pour les personnes concernées, peuvent être fortement réduites. Chez les adultes, non seulement le besoin en antibiotiques inhalés, oraux ou intraveineux diminue, mais il est souvent possible d'arrêter complètement une antibiothérapie auparavant utilisée en permanence. La transplantation pulmonaire, qui se présentait auparavant comme l'ultime possibilité

thérapeutique, ne sera probablement plus guère à l'ordre du jour pour les personnes qui peuvent être traitées avec des modulateurs de CFTR. C'est ce que montrent déjà de manière saisissante les chiffres des transplantations pulmonaires des centres de mucoviscidose de Zurich et de Lausanne au cours des dix dernières années (fig. 2).

Conclusion et perspectives

Actuellement, environ 84% des personnes atteintes de mucoviscidose peuvent être traitées par des modulateurs de CFTR à partir de l'âge de six ans. Il existe cependant un grand nombre de mutations non-F508del qui répondent également à l'ETI. Des études cliniques à ce sujet, ainsi que des études pédiatriques à partir de l'âge d'un an, sont en cours à l'échelle mondiale, y compris en Suisse. Malheureusement, pour environ 12-15% des personnes atteintes de mucoviscidose présentant des mutations de classe I, il n'existe toujours pas de principe actif efficace, car les modulateurs de CFTR ne peuvent agir que si une protéine est lue. Pour les personnes concernées, il s'agit bien entendu d'une grande frustration et pour nous, médecins, d'un défi dans la prise en charge des patientes et patients. La recherche et la pratique clinique du futur doivent accorder une attention particulière à ces personnes atteintes de mucoviscidose.

Correspondance

Dr méd. Reta Fischer Biner
Quartier Bleu
Praxis für Pneumologie
Lindenhofspital
Bremgartenstrasse 117
CH-3012 Bern
[reta.fischer\[at\]hin.ch](mailto:reta.fischer[at]hin.ch)

Disclosure statement

RFB a déclaré avoir reçu une subvention de Vertex Inc., des honoraires de conférencier de Vertex Inc. et d'OM Pharma, des subventions d'OM Pharma pour la participation à l'ECFS Conference, ainsi que de Vertex Inc. et d'OM Pharma pour la participation à des comités consultatifs (tous payés à l'institution); en outre, RFB est membre du Comité de la Société Suisse de Pneumologie. AM a déclaré avoir reçu une subvention de Vertex Inc., ainsi que des honoraires de conférencier de Vertex Inc. et d'OM Pharma; AM est en outre membre du Comité de la Société Suisse de Pneumologie, secrétaire de la European Respiratory Society et co-président du Swiss Working Group for Cystic Fibrosis.



Références

La liste complète des références est disponible en ligne sur <https://doi.org/10.4414/fms.2023.09383>.

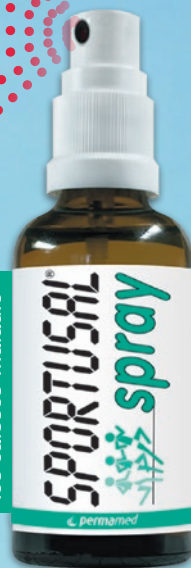


Dr méd. Reta Fischer Biner
Quartier Bleu, Praxis für Pneumologie,
Lindenhofspital, Bern

Indispensable dans
tout sac de sport



Remboursé par
les caisses-maladie³



Action
rapide!

DéTECTABLE dans le sérum
en seulement 5 minutes¹⁻²



permamed
l'entreprise pharma-
ceutique indépendante



100% Swissness
développé + fabriqué

Permamed AG • Ringstrasse 29 • 4106 Therwil • www.permamed.ch

Sportusol Spray sine heparino - C: principes actifs: Macrogol-9 aether laurilicus (Polidocanolum 600) 18 mg/ml, Dimethylsulfoxidum (DMSO) 45 mg/ml, Hydroxyethylis salicylas 90 mg/ml, Dexpanthenolum 9 mg/ml, Levomentholum 27 mg/ml, Camphora racemica 5,4 mg/ml. **I:** traitement local de douleurs, d'inflammation et d'entorses, p. ex. après une entorse, une contusion ou un claquage. **P:** 3 à 5 fois par jour 5 à 7 pulvérisations en usage externe. **CI:** hypersensibilité à l'un des composants. Plaies ouvertes, peau lésée, troubles graves de la fonction rénale ou hépatique, asthme, enfants de moins de 5 ans. **MG/PE:** ne pas appliquer sur les yeux ou les muqueuses. Site d'application doit être sans traces de médicaments ou de produits cosmétiques. Pas de pansements occlusifs. **IA:** aucune connue. **G/A:** ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et la période d'allaitement, sauf en cas de nécessité absolue. **EI:** rares: irritations de la peau. **CR: D. PR:** 60 ml*. **TA:** Permamed AG, 4143 Dornach. **Information complète sur le médicament:** www.swissmedinfo.ch. **Références:** 1 Information professionnelle Sportusol spray, www.swissmedinfo.ch. 2 Jenouire P. et al. Perkutane Therapie leichter Sportverletzungen. Der informierte Arzt. Gazette Médicale 1987; 17:81-6. 3 OFSP Liste des spécialités.

