

NOUVEAUX TRAITEMENTS POUR LA MUCOVISCIDOSE

Bettina Frauchiger, Clara Fernandez Elviro

Traducteur : Rudolf Schlaepfer



Bettina Frauchiger

Clara Fernandez Elviro

<https://doi.org/10.35190/Paediatria.f.2023.3.4>

Introduction

Avec une incidence de 1/3500, la mucoviscidose est la maladie autosomique-récessive potentiellement mortelle la plus fréquente dans la population caucasienne. Elle est causée par une mutation dans le gène Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR), à l'origine d'un défaut du transport du chlore. Différentes mutations sont responsables de différents degrés de sévérité de la maladie (*tableau 1*). Ce défaut a pour conséquence une maladie multisystémique qui s'exprime par une réduction de la clearance mucociliaire pulmonaire, des troubles gastro-intestinaux, des polypes nasaux, une fertilité réduite et une dysfonction pancréatique. La morbidité et la mortalité de la mucoviscidose sont dues essentiellement à l'atteinte pulmonaire^(1,2). Une caractéristique en est l'inflammation neutrophilique avec une colonisation bactérienne, touchant surtout les petites voies respiratoires et due à la clearance mucociliaire limitée⁽³⁾. L'introduction du dépistage néonatal en Suisse en 2011 permet un diagnostic et donc une prise en charge précoces, comme les inhalations et le traitement proactif de la colonisation bactérienne afin d'éviter les atteintes pulmonaires. Elles sont de ce fait modérées pendant l'enfance et les signes autrefois typiques du diagnostic de mucoviscidose, comme le trouble de croissance et les signes d'insuffisance pulmonaire (déformation thoracique, hippocratisme digital, etc.) sont devenus rares^(4,5). Le traitement par les modulateurs de CFTR, admis en Suisse depuis 2021, permettent une approche causale qui modifie encore une fois drastiquement l'évolution de la mucoviscidose.

Modulateurs de CFTR

L'option thérapeutique la plus récente, causale, sont les modulateurs de CFTR, agissant sur le canal CFTR. On différencie entre potentiateurs de CFTR qui améliorent le transport du chlore et les correcteurs de CFTR qui améliorent l'intégration du canal CFTR dans la membrane cellulaire. En Suisse les produits suivants sont disponibles : Kalydeco® (Ivacaftor); Symdeko® (Tezacaftor, Ivacaftor), Orkambi® (Lumacaftor, Ivacaftor), und Trikafta® (Tezacaftor, Elexacaftor, Ivacaftor),

cf. *tableau 2*. Les modulateurs de CFTR sont spécifiques à la classe de mutation et ne peuvent exercer leur action que par rapport à la mutation correspondante; pour les indications cf. *tableau 1*.

Traitement par modulateurs pour enfants de >6 ans

Entre temps le Trikafta® est le traitement de choix chez les enfants de >6 ans avec au moins une mutation F508del, car il regroupe les correcteurs Tezacaftor et Elexacaftor ainsi que le potentiateur Ivacaftor et a de ce fait l'effet le plus convaincant. Le traitement par modulateur modifie sensiblement l'évolution clinique. Le Trikafta® apporte une amélioration significative de la fonction pulmonaire à long terme et une diminution, voire souvent une disparition des symptômes respiratoires⁽⁷⁾. Par IRM fonctionnelle ou CT-scan on a pu mettre en évidence une nette amélioration des atteintes pulmonaires structurales et fonctionnelles^(8,9). Par ailleurs le test à la sueur se corrige aussi sensiblement, ce qui reflète l'amélioration de la fonction CFTR; s'améliore aussi partiellement la fonction pancréatique, avec pour résultat un IMC nettement plus favorable⁽¹⁰⁾. Les patients subissent moins d'exacerbations, présentent moins de germes pathogènes, les problèmes nasaux dus aux sécrétions et aux polypes disparaissent⁽¹¹⁾. Chez les femmes la fertilité se normalise et des grossesses deviennent possibles. Le cas d'une femme conductrice dont l'enfant est guéri, suite au traitement par Trikafta®, d'un iléus méconial diagnostiqué in utero et qui est né en bonne santé, a même été décrit⁽¹²⁾. La qualité de vie des patients s'améliore donc fondamentalement.

Les effets indésirables décrits, toux, céphalées, dépressions, hypertension intracrânienne, pancréatites, rash et cataracte, sont globalement relativement rares^(7,13). Chez les patients avec des fonctions hépatiques réduites ou un trouble hépatique avancé (hypertension portale, cirrhose) le Trikafta® devrait être utilisé prudemment et sous contrôle régulier. À signaler que le Trikafta® interagit avec les inducteurs

Correspondance :
Bettina.frauchiger@insel.ch

Formation continue

et les inhibiteurs de CYP3A, le dosage doit donc alors être adapté (inhibiteurs de CYP3A, p. ex. clarythromycine, itraconazole, grapefruit) ou il faut renoncer à leur prise simultanée (inducteurs de CYP3A, p. ex. phénobarbital, carbamazépine).

Traitement par modulateurs pour enfants de <6 ans

En Suisse le Trikafta® n'est actuellement admis que pour le traitement des enfants >6 ans. Une étude clinique ouverte de phase 3 (NCT04537793) chez des enfants de 2 à 5 ans souffrant de mucoviscidose a démontré que le médicament est bien toléré. En outre le traitement a amélioré la fonction pulmonaire et stabilisé l'état nutritionnel même à ce jeune âge. Jusqu'à ce que le Trikafta® soit admis aussi pour cette tranche d'âge, on ne peut offrir aux enfants <6 ans que les modulateurs dits de première génération. Le premier modulateur admis a été l'Ivacaftor (Kalydeco®), un potentiateur, uniquement pour patients âgés de plus de 4 mois avec un trouble du gating du canal ou de la conductivité (classes III et IV), qui n'est présent que chez une minorité (environ 5%) des patients avec une mucoviscidose. Plusieurs études ont mis en évidence une amélioration de la fonction pulmonaire, de la concentration de chlore dans la sueur, de l'IMC, du nombre d'exacerbations et de la qualité de vie. Néan-

moins la fonction pulmonaire diminue avec le temps et le médicament semble moins efficace que le Trikafta®. La fonction pulmonaire des patients dont le traitement par Ivacaftor a été remplacé par le Trikafta®, s'est améliorée de 3,7% du VEMS⁽¹⁴⁾.

Le deuxième traitement par modulateur admis a été l'Orkambi®, une combinaison de Lumacaftor, un correcteur, et Ivacaftor, disponible maintenant pour les patients homozygotes pour F508del dès l'âge de 2 ans. Avec ce médicament l'amélioration moyenne de la fonction pulmonaire par rapport à la valeur de départ (VEMS 1 %prédit) se situe entre 2,6% et 4,0%, comparé aux 14,3% dans les études cliniques avec Trikafta®^(13,15). Par ailleurs on constate une grande variabilité dans la réponse au traitement, aussi chez les patients avec la même variante génétique, un phénomène pas entièrement compris⁽¹⁶⁾.

Indications au traitement par modulateurs

Les traitements par modulateurs admis en Suisse et les limites d'âge correspondantes sont résumés dans le *tableau 2*. En principe c'est toujours et encore un pneumologue d'un centre de mucoviscidose qui doit faire la demande de prise en charge des frais auprès de l'AI (jusqu'à 18 ans, ensuite assurance maladie).

Classification	Classe Ia	Classe Ib	Classe II	Classe III	Classe IV	Classe V	Classe VI
Défaut de CFTR	Pas de mRNA	Pas de protéine	Pas de transport	Trouble du gating	Diminution de la conductivité	Moins de protéine	Moins stable
Exemples de mutation	Dele2,3(21kb)	Gly542X	Phe508del	Gly551Asp	Arg11His	3272-26A-G	c.120del123
Traitement	N'est pas corrigible	Amélioration de la synthèse	Amélioration du transport	Activation du canal	Activation du canal	Correction du splicing	Amélioration de la stabilité
Correcteurs	Traitements par bypass	Correction de la synthèse	Correcteurs	Potentiateurs	Potentiateurs	Correcteurs, Potentiateurs	Stabilisateurs
Clinique	Maladie sévère				Maladie moins sévère		

Tableau 1. Classification des mutations de CFTR. Adapté d'après Marson et al, Classification of CFTR mutation classes, *The Lancet Respiratory Medicine*, 2016⁽⁶⁾.

Modulateur de CFTR	Fonction	Mutations	Âge admis
Kalydeco® (Ivacaftor)	Potentiateur	Mutations gating	> 4 mois
Symdeko® (Tezacaftor, Ivacaftor)	Correcteur et potentiateur	F508del/F508del F508del/FR	> 12 ans
Orkambi® (Lumacaftor, Ivacaftor)	Correcteur et potentiateur	F508del/F508del	> 2 ans
Trikafta® (Tezacaftor, Elexacaftor, Ivacaftor)	2 Correcteurs et 1 potentiateur	F508del/toutes	> 6 ans

Tableau 2. Indication et fonction des modulateurs de CFTR. FR: fonction résiduelle (mutations des classes IV-VI).

Pour Trikafta® il n'y a plus de limitations entre 6 et 12 ans, le seul critère étant la combinaison de la mutation F508del avec une autre mutation. Dès 12 ans sont en vigueur les limitations suivantes (Liste des spécialités OFSP):

- Au moins une mutation F508del ET
- conseil diététique avant le début du traitement ET physiothérapie respiratoire en cours et poursuivie et traitement par inhalation ET
- VEMS <90% avant le début du traitement OU
- plusieurs exacerbations pulmonaires par année OU
- traitements antibiotiques réguliers OU
- atteinte pulmonaire documentée par imagerie (IRM ou CT-scan) avant le début du traitement.
- Lors d'un changement de traitement pour le Trikafta® chez des patients traités pendant plusieurs mois avec Kalydeco®, Orkambi® ou Symdeko® selon les limitations de la Liste des spécialités OFSP, les critères susnommés ne doivent pas être redocumentés.

Les demandes de prise en charge des frais doivent être renouvelées annuellement en mentionnant les critères d'efficacité (fonction pulmonaire, test à la sueur, amélioration radiologique, diminution des exacerbations). L'indication pour les patients ayant les critères exigés pour le traitement avec Trikafta® mais dont l'évolution est pauvre en symptômes, est controversée.

Contrôles cliniques lors d'un traitement par modulateurs

En raison de la possible augmentation des transaminases sous Trikafta®, des contrôles devraient être effectués tous les trois mois pendant la première année de traitement et ensuite annuellement. On devrait également pratiquer un test à la sueur avant et après le début du traitement afin de vérifier l'amélioration du CFTR. À cause du risque de cataracte on recommande d'effectuer un contrôle ophtalmologique avant d'instaurer le traitement et régulièrement par la suite.

Traitements d'appoint lors du traitement par modulateurs

Avant l'ère des modulateurs de CFTR, les inhalations quotidiennes de solutions salines pour mobiliser les sécrétions, la physiothérapie régulière, éventuellement l'administration de rhDNAse (Pulmozyme®), la substitution pancréatique (Creon®) et en vitamines ainsi que les traitements antibiotiques réguliers pour éradiquer les germes pathogènes, étaient l'approche

standard. La réduction massive des symptômes fait que ces traitements sont de plus en plus remis en question, aussi de la part des patients. Il n'existe pas encore de données claires et de consensus concernant l'utilité ultérieure de ces traitements. Néanmoins la décision de supprimer les thérapies comme les inhalations et la physiothérapie, devrait tenir compte de la sévérité des symptômes du patient. Pour les patients avec une atteinte pulmonaire déjà avancée, il sera probablement nécessaire de poursuivre les inhalations et la physiothérapie à vie, alors que pour de jeunes patients sans atteinte pulmonaire prouvée, il sera difficile de trouver des arguments en faveur de ces traitements d'appoint. Les antibiothérapies sont moins nécessaires du fait que grâce à la meilleure clearance mucociliaire se répandent moins de germes pathogènes. Lorsqu'on met en évidence des germes pathogènes, il vaut néanmoins la peine d'évaluer l'indication d'un traitement antibiotique, tout en tenant compte de la clinique et de la fonction pulmonaire. La substitution pancréatique et en vitamines sera également décidée individuellement. Si la fonction pancréatique et l'IMC se normalisent, respectivement si on devait constater un rattrapage des percentiles de croissance, l'administration d'enzymes pancréatiques peut se discuter. Pour pouvoir formuler des recommandations basées sur des données solides concernant les traitements d'appoint sous traitement par modulateurs, seront néanmoins nécessaires des études longitudinales clarifiant quels traitements sont toujours utiles pour quel patient.

Perspectives

Pour une partie des patients avec une mucoviscidose les modulateurs de CFTR permettent un traitement causal qui améliore massivement l'évolution clinique de la maladie. On peut donc supposer que les patients qui ont débuté tôt le traitement par modulateurs, verront leur espérance de vie se normaliser et pourront mener une vie sans traitements d'appoint réguliers. L'utilité de ces thérapies et la fréquence des contrôles cliniques doivent être repensées. Des études longitudinales apporteront des réponses, aussi concernant les effets (indésirables) à long terme du traitement par modulateurs. Apparaîtront peut-être aussi de nouveaux aspects inimaginables jusqu'ici, comme le surpoids de patients avec une mucoviscidose. Il apparaîtra aussi quelle sera l'adhérence des patients au traitement par modulateurs et si se révéleront de nouveaux problèmes liés à la compliance. Problématique est aussi l'aspect économique : en Suisse le traitement par Trikafta® coûte annuellement environ 200 000 Francs et il n'est actuellement pas clair, si le Trikafta® devra être pris à vie. Pour un système de santé en difficulté, le financement de traitements spécifiques chers représente un défi. Dans cette discussion on devrait néanmoins considérer que l'évolution clinique des patients bénéficiant tôt du traitement par modulateurs est massivement meilleure et qu'ils occasionnent nettement moins de coûts de santé. En outre ils pourront exercer une activité lucrative

Formation continue

normale, alors que sans modulateurs ils sont très souvent dépendants d'une rente AI à vie.

Dans l'euphorie autour des modulateurs de CFTR, on ne devrait pas oublier que pour les patients avec des mutations ne remplissant pas les conditions pour le traitement par modulateurs, une approche causale n'est toujours pas possible. Ces patients présenteront toujours le tableau clinique classique de la mucoviscidose, avec les limitations de la qualité de vie et le suivi thérapeutique et clinique nécessaire. Sont néanmoins en cours des projets de recherche afin d'offrir un traitement causal aussi à ces patients⁽¹⁷⁾. Dans le cadre d'un projet de recherche (hitcf.org) on propose le prélèvement de tissus pour des cultures d'organoïdes qui permettront de poser l'indication au traitement par un modulateur.

Vécu d'une patiente

C'est comme un miracle ...

Le 19 novembre 2020 ma vie a radicalement changé. Même aujourd'hui j'ai de la peine à le croire – jamais je n'aurais osé rêver qu'un médicament pouvait m'apporter un tel changement, à moi, à ma famille, à ma santé, ma vie et mon avenir !

Depuis la naissance mon poids et ma croissance étaient un souci récurrent. Malgré tous mes efforts pour avaler des repas riches en calories, je restais trop légère, ne prenais pas de poids et ne grandissais que très lentement. Les médecins mentionnaient de plus en plus souvent l'alimentation artificielle la nuit. Pour moi et mes parents c'était très lourd et bouleversant.

À cause de mes mauvais paramètres, le 19 novembre 2020 j'ai pu commencer avec le Trikafta®. Le médicament eut l'effet d'une bombe : après un ou deux jours j'ai toussé et sorti d'énormes quantités de mucus de mes poumons. Je n'avais aucune idée d'où pouvaient venir toutes ces glaires ! Après une ou deux semaines tout le mucus était dehors et je n'avais plus besoin de tousser. C'était nouveau pour moi et un énorme soulagement ! Pour la première fois dans ma vie je n'avais plus besoin de tousser, ma famille ne pouvait presque pas le croire et a dû s'habituer à cette nouvelle situation. Nous avons tous l'impression qu'une nuit ça changerait à nouveau ... mais cette nouvelle, merveilleuse sensation et la vie sans toux ont duré ! Petit à petit d'autres changements positifs sont intervenus. Lors du contrôle de la fonction pulmonaire suivant, les paramètres pulmonaires s'étaient déjà massivement améliorés, presque comme chez un enfant en bonne santé. On n'a plus jamais trouvé de pseudomonas et de moisissures, alors qu'auparavant mes poumons étaient chroniquement colonisés par les pseudomonas. Le poids et la taille se sont aussi modifiés positivement. J'ai pris du poids et j'ai grandi. Mon poids n'a plus jamais été un sujet de préoccupation lors des consultations. Je dois encore prendre le Creon® lors des repas, sinon j'ai,

comme avant le Trikafta®, des coliques et des selles claires et liquides.

La physiothérapie respiratoire aussi a changé. Au début, quand j'ai commencé le Trikafta®, j'ai continué à inhaler deux fois par jour et à faire ensuite soigneusement ma thérapie respiratoire. Comme j'allais bien, je suis devenue négligente. Maintenant je ne fais des inhalations que quand je suis enrhumée. La thérapie chez le physio, c'est aussi terminé. Je n'ai des rendez-vous chez le physio que lors des consultations mucoviscidose officielles.

Depuis que je prends le Trikafta® je ne dois plus non plus suivre des traitements antibiotiques intraveineux. Avant le Trikafta® je passais pratiquement chaque année 15 jours à la Clinique pédiatrique parce que mes paramètres pulmonaires étaient mauvais.

Du point de vue activité physique (sport) je n'étais pas très limitée par ma maladie. Le Trikafta® a par contre amené un changement remarquable au chant. Ma maîtresse de chant constata que j'avais fait d'énormes progrès – ma voix était devenue beaucoup plus libre et claire. Elle ne savait pas que je prenais un nouveau médicament très efficace. Je constate aussi un énorme changement lors des camps scolaires. Avant je devais toujours prendre avec moi beaucoup de médicaments, et tout le matériel pour le rinçage du nez et les inhalations. Souvent aussi des antibiotiques qui devaient être gardés au frais. Le matin et le soir je quittais la classe pour faire les inhalations et la physiothérapie respiratoire. Aujourd'hui j'ai beaucoup moins de bagages, je ne dois plus me lever plus tôt que mes camarades et je peux passer tout le temps avec ma classe.

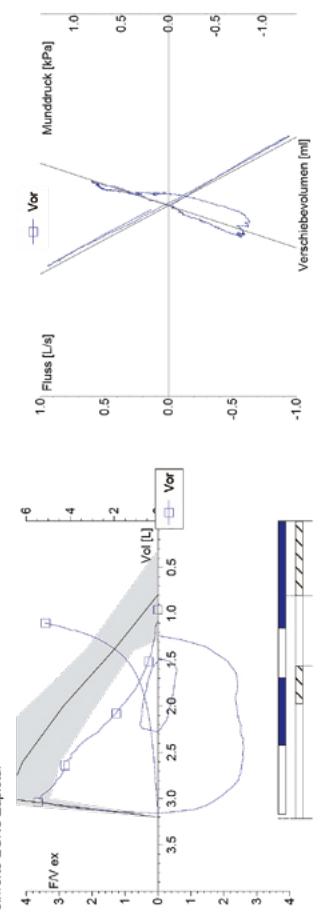
Depuis que je suis en bonne santé j'ai aussi le droit de me baigner dans des piscines privées. Ce fut une grande joie car des fois c'était assez brutal de voir en été mes amies barboter dans la piscine alors que moi je ne pouvais que les regarder depuis le bord.

Je suis incroyablement heureuse et reconnaissante de recevoir le Trikafta®. Ma qualité de vie a été énormément améliorée par ce nouveau médicament. Le plus grand changement pour moi est d'avoir plus de temps libre, ce que j'apprécie beaucoup ! Maintenant je peux, comme mes amies, planifier mon avenir et l'aborder avec beaucoup moins d'inquiétude. Pour ma famille aussi c'est un énorme soulagement, pour la première fois depuis que je suis au monde, ils ne doivent plus se faire de gros soucis pour moi. Je me réjouis énormément de mon avenir et de mon futur parcours de vie !

Pour la bibliographie, veuillez consulter notre version en ligne de l'article.

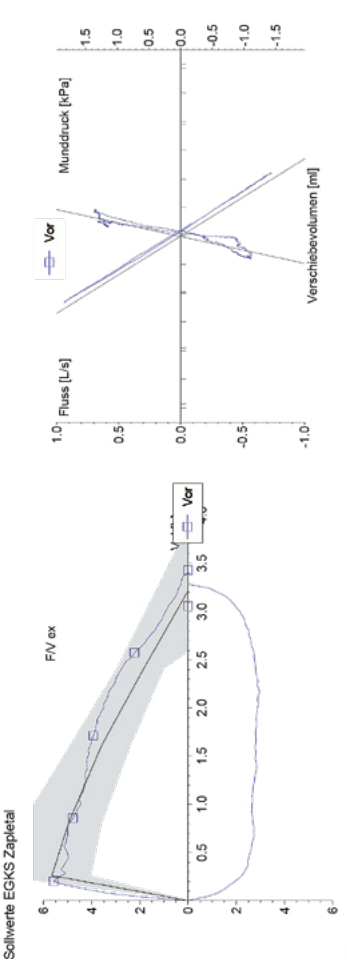
a)

Testdatum	Soll	Vor	%Ist/S	Z-Score ₋₃	Z-Score ₋₂	Z-Score ₋₁	Nach	%Ist/2	Z-Score ₁	Z-Score ₂	Z-Score ₃	D%2/1
Testzeit		18.12.19										
Testzeit		09.13										
Substanz												
Dosis												
FVC	L	2.41	2.18	91	-0.80							
FEV1	L	2.16	1.58	74	-2.23							
FEV75	L	1.36										
FEV1%FVC	%	89.71	72.61	81	-2.32							
F75FVC	%	66.39										
MFEF	L/s	2.87	1.10	38	-3.13							
FEF75	L/s	1.35	0.40	29	-3.07							
Sollwerte Quanjer GLI-2012 Weiß												
VC MAX	L	2.41	2.18	91								
PEF	L/s	4.59	3.64	79								
TLC	L	3.14	3.17	101								
FRCpl	L	1.54	1.69	110								
ERV	L	0.76	0.54	70								
RV	L	0.81	1.16	144								
RV%TLC	%	25.17	36.56	145								
R eff kPa/(L/s)		0.33	0.56	169								
sR eff kPa*s		0.51	1.14	225								
Sollwerte EGKS Zapletal												



b)

	Soll	Vor	%Ist/S	Z-Score	Nach	%Ist/2	Z-Score	Z-Score	%2/1
Testdatum		15.02.23							
Testzeit		09:16							
Substanz									
Dosis									
FVC	L	3.21	3.43	107	0.55				
FEV1	L	2.88	3.06	106	0.53				
FEV75	L		2.77						
FEV1%FVC	%	90.13	89.20	99	-0.16				
F75FVC	%		81.64						
MFEF	L/s	3.58	3.68	103	0.14				
FEF75	L/s	1.83	2.28	125	0.72				
Sollwerte Quanjer GLI-2012 Weiss									
VC MAX	L	3.21	3.43	107					
PEF	L/s	5.64	5.58	99					
TLC	L	3.95	4.24	108					
FRCpl	L	1.94	2.16	111					
ERV	L	0.96	1.14	118					
RV	L	0.99	1.02	103					
RV%TLC	%	24.29	24.04	99					
R eff kPa/(L/s)		0.26	0.25	97					
sR eff kPa*s		0.51	0.66	130					



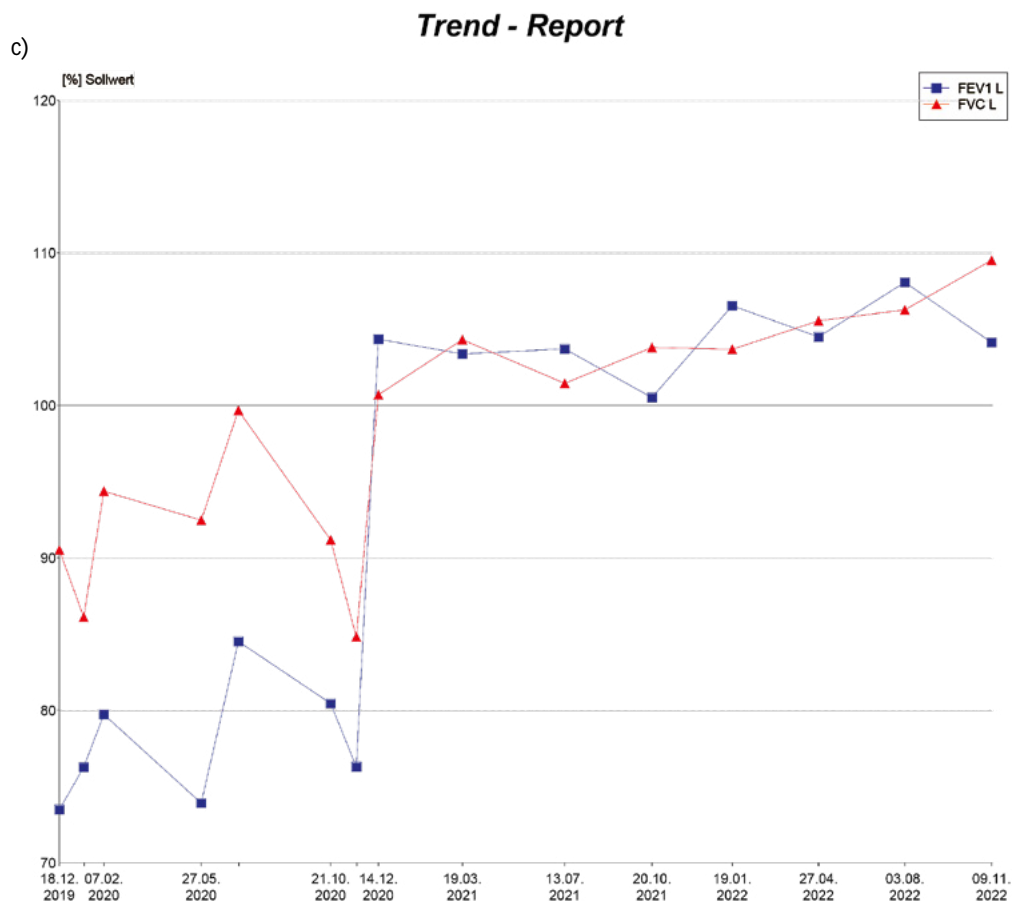


Figure 1. Fonction pulmonaire de la patiente âgée actuellement de 15 6/12 ans,
a) avant Trikafta® (12/2019) et
b) actuellement (02/2023). Amélioration impressionnante de la VEMS de 74%prédit à 106%prédit, de MEF75% de 35% à 125% ainsi qu'une réduction massive de l'inhomogénéité ventilatoire et une baisse du Lung Clearance Index (LCI) de 11.58 à 6.43,
c) évolution (début de Trikafta® 11/2020).

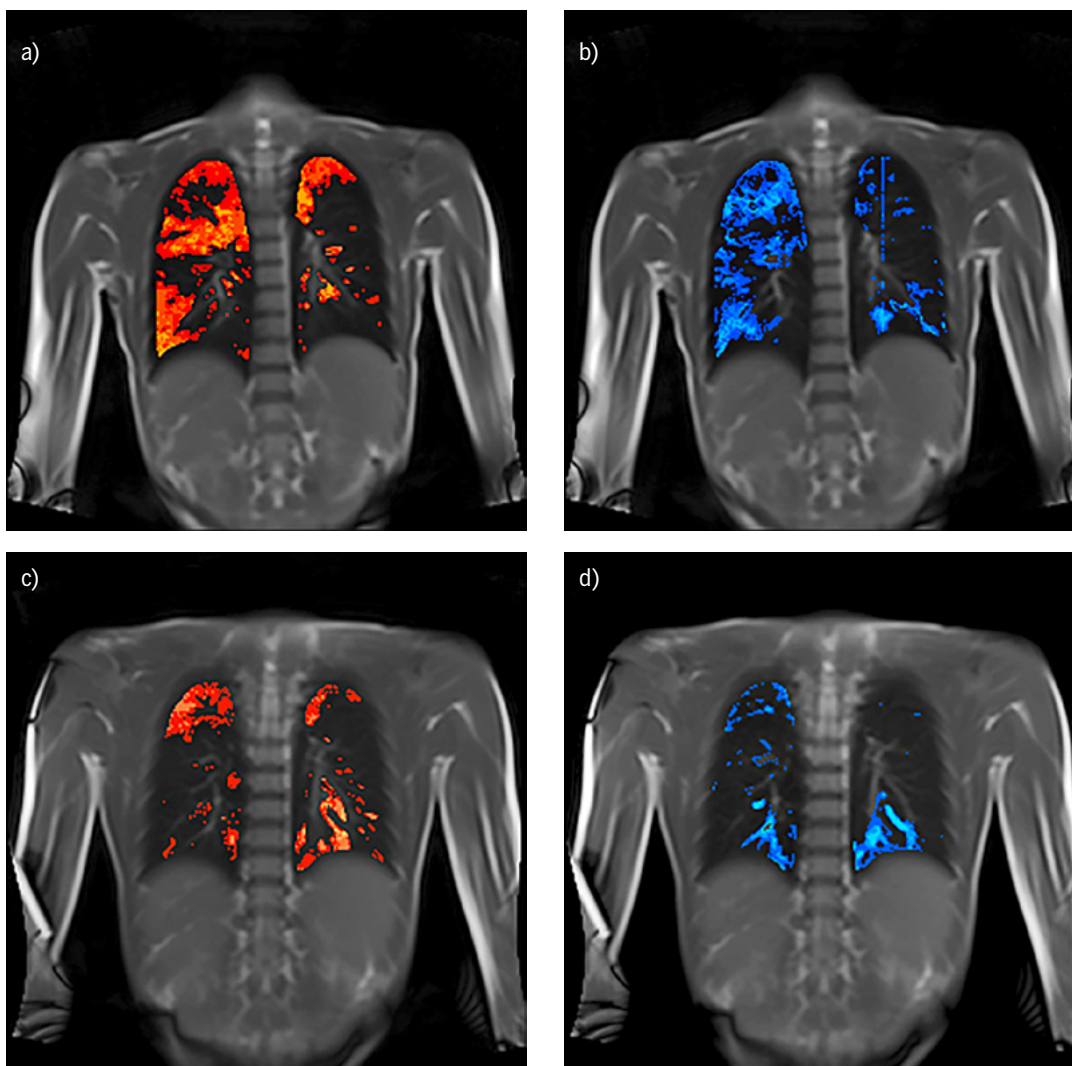


Figure 2. Images d'IRM fonctionnelle de la patiente âgée actuellement de 15 6/12 ans. Avant Trikafta® (12/2019) bronchiectasies avec épaississement des parois bronchiques dans les deux lobes inférieurs, le lobe moyen à droite et les deux lobes supérieurs, avec encombrement par du mucus dans le lobe supérieur droit. Après le début de traitement par Trikafta® (11/2020, images du 03/2021) disparition des bronchiectasies, uniquement discret épaississement des parois bronchiques du lobe supérieur gauche, sans encombrement par du mucus.

a) en rouge les plages avec perfusion réduite avant Trikafta® (28,25%);

b) en bleu les plages avec perfusion réduite avant Trikafta® (28,5%);

c) en rouge les plages avec perfusion réduite après Trikafta® (16%);

d) en bleu les plages avec perfusion réduite après Trikafta® (14,2%);

Auteurs

Dr. med. Bettina Frauchiger, Abteilung für pädiatrische Atemwegsmedizin und Allergologie, Abteilung für Pädiatrie, Inselspital, Universitätsspital Bern,

Dr med. Clara Fernandez Elviro, Hôpital de l'enfance de Lausanne, Lausanne

Les auteures n'ont déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article.