

## Revue générale

# Thérapie protéique et mucoviscidose : un formidable espoir pour de nombreux patients

**RÉSUMÉ :** La mucoviscidose est une maladie génétique incurable et mortelle affectant en France 7 500 patients. Les mutations du gène *CFTR* conduisent à la production d'un mucus déshydraté et visqueux qui altère les fonctions respiratoire et digestive. Le dépistage néonatal, les traitements symptomatiques, jusqu'à la greffe pulmonaire, ont permis d'en améliorer peu à peu le pronostic. Depuis une douzaine d'années ont été développés des modulateurs du canal *CFTR*. En 2021, l'association de deux correcteurs et d'un potentiateur (Kaftrio) a été commercialisée en France. Elle permet, avec un bon profil de sécurité, d'améliorer spectaculairement fonction respiratoire et qualité de vie chez les patients porteurs d'une ou deux mutations *F508del* (83 % en France), dès l'âge de 6 ans. Leur impact sur l'espérance de vie suscite beaucoup d'espoir. Malheureusement, tous les patients ne sont pas éligibles à cette médecine de précision.



**P. FOUCAUD**  
Vice-président de l'association Vaincre la Mucoviscidose

**B**ien que rare, la mucoviscidose est la plus fréquente des maladies monogéniques graves de l'enfant dans les populations indo-européennes. Elle affecte en France un individu pour 4 400 naissances. La gravité de la maladie tient en quelques chiffres clés, tirés du registre national de la mucoviscidose : l'âge médian des 7 500 patients est de 23 ans, 62 % sont âgés de plus de 18 ans, et 960 d'entre eux ont bénéficié d'une greffe bipulmonaire, parfois combinée à une greffe du foie, des reins, ou des îlots pancréatiques [1].

Sa transmission est autosomique récessive, due à des mutations sur le gène *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*), localisé sur le bras long du chromosome 7. Il code pour une protéine éponyme, située au pôle apical des cellules épithéliales de l'organisme (poumons, sinus, intestin, pancréas exocrine, voies biliaires, trac-

tus génital, glandes sudorales). Il s'agit d'un canal ionique transmembranaire qui permet une sortie active des ions chlorures et bicarbonates de la cellule vers la lumière. Dans les voies aériennes, elle régule également le canal sodium apical ENaC qui provoque une entrée active de Na<sup>+</sup>. Celle-ci est corrélée à une entrée d'eau dans la cellule, assurant une hydratation correcte de la phase sol périciliaire du mucus. Les altérations de la protéine *CFTR* conduisent à la production d'un mucus déshydraté et visqueux, affectant tous les organes dont l'épithélium est concerné. La mucoviscidose constitue, à ce titre, un modèle d'exocrinopathie, avec une atteinte prépondérante des poumons et du pancréas [2].

Le dépistage néonatal généralisé, mis en place en 2002, a constitué une étape décisive. Afin de garantir fiabilité du diagnostic et optimisation de la prise en charge pour tout nouveau-né dépisté, les centres

## I Revues générales

de soins spécialisés ont été labélisés par le ministère de la Santé. C'est ainsi qu'ont été créés les Centres de ressources et de compétence pour la mucoviscidose, centres experts pluriprofessionnels au nombre de 47 (pédiatriques, mixtes et adultes), aujourd'hui coordonnés par le Centre national de référence et par la filière muco-CFTR, dans le cadre du plan national Maladies Rares.

### Une maladie complexe, dont le pronostic est essentiellement lié à l'atteinte pulmonaire

Les manifestations bronchopulmonaires impactent lourdement la morbi-mortalité de la maladie. Obstruction, inflammation et infection sont à l'origine de la détérioration progressive du tissu pulmonaire. Certaines interactions micro-organismes/hôte conduisent à des infections chroniques, comme avec *Pseudomonas aeruginosa* qui finit par s'organiser en biofilm le long des parois bronchiques. Le déclin inexorable de la fonction respiratoire, mesuré par le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), est d'environ 1 à 2 % par an. Des exacerbations respiratoires, le plus souvent d'origine infectieuse, viennent émailler l'évolution.

Les traitements à visée respiratoire, essentiellement symptomatiques jusqu'à l'avènement des modulateurs de CFTR, associent mesures barrières, vaccination antigrippale, kinésithérapie respiratoire, anti-inflammatoire, recours répétés à l'antibiothérapie orale et nébulisée, cures antibiotiques intra-veineuses séquentielles, nébulisations de fluidifiants bronchiques. Ils sont particulièrement contraignants, surtout lorsqu'ils doivent évoluer vers les supports nutritionnels sur gastrostomie, l'insulinothérapie, l'oxygénothérapie.

La greffe bipulmonaire s'adresse aux insuffisants respiratoires sévères en impasse thérapeutique. La procédure de super-urgence et la réhabilitation *ex vivo*

des greffons ont très sensiblement réduit les délais d'attente. À 1 an post-opératoire, la fonction respiratoire est restaurée pour de nombreux patients. Mais les manifestations de rejet chronique (des retransplantations sont possibles) et le surrisque de cancer constituent une menace à moyen ou long terme.

Globalement, la structuration organisationnelle du parcours de soins et les progrès du traitement symptomatique ont permis une amélioration du pronostic. L'âge médian au décès est passé de 28 à 33 ans entre 2010 et 2020. Mais les retombées psychologiques d'une maladie lourde, grave et complexe, le temps consacré quotidiennement aux soins (les patients voient leurs journées rythmées par la prise d'une vingtaine de médicaments) affectent la qualité de vie et dégradent souvent l'observance.

### De la découverte du gène à la thérapie protéique

L'identification du gène *CFTR* et de sa mutation la plus fréquente F508del date de 1989 [3]. Plus de 2 100 variants du gène ont été caractérisés depuis, à l'origine d'un défaut quantitatif et/ou fonctionnel de la protéine. Ces mutations sont classées en six classes selon leur mécanisme moléculaire [4]:

- les mutations non-sens et certaines mutations d'épissage sont responsables d'une absence totale de protéine CFTR (classe I);
- les mutations faux-sens, comme la mutation majoritaire F508del (83 % des patients français sont homozygotes ou hétérozygotes composites), conduisent à la production d'une protéine mal conformée qui est détruite par le protéasome cellulaire et au mieux très faiblement exprimée au pôle apical de la cellule épithéliale (classe II).
- enfin, les mutations des classes III à VI produisent une protéine CFTR qui peut atteindre la surface apicale de la cellule épithéliale mais est peu fonctionnelle par divers mécanismes:

- diminution de la probabilité d'ouverture du canal (mutations dites *gating*, de classe III, dont la mutation *G551D*);
- diminution de la conductance ionique (classe IV);
- diminution de la densité des canaux CFTR (classe V);
- diminution du temps de résidence apicale des canaux CFTR (classe VI).

Les mutations de classes IV, V et VI sont généralement responsables de formes plus modérées de la maladie.

En pratique clinique, on regroupe ces six classes de défauts génétiques en quatre catégories:

- les mutations sans activité CFTR;
- les mutations à activité CFTR minimales;
- les mutations *gating*;
- et les mutations résiduelles.

Les corrélations entre génotype et phénotype cliniques sont suffisamment dispersées pour ne pouvoir supporter un pronostic individuel.

D'autres facteurs interviennent: environnement (tabac, pollution...), gènes dits "modificateurs" notamment impliqués dans la réponse inflammatoire ou anti-infectieuse, observance du traitement, déterminants sociaux.

La découverte du gène et de son produit, à la fin des années 80, a permis un recentrage des travaux de recherche.

Dans un premier temps, il s'est agi de comprendre le rôle de la protéine CFTR, jusque-là inconnue. Très vite, la thérapie génique est apparue comme une hypothèse thérapeutique crédible. Sur lignées cellulaires respiratoires exprimant diverses mutations CFTR, la transfection par un vecteur adénoviral de la copie saine du gène codant a fait la preuve d'une restauration significative de la fonction CFTR. Le passage à l'étape clinique s'est fait sur des patients volontaires, le gène sain, toujours véhiculé par un adénovirus recombinant, étant administré par voie d'aérosol.

## I Revues générales

Mais les difficultés sont vite apparues : les taux de transduction, dans diverses études, se sont avérés faibles, et la nécessaire montée en concentration des vecteurs adénoviraux s'est soldée par d'importantes réactions inflammatoires pulmonaires. Plus tard, le passage aux vecteurs inertes, liposomes essentiellement, toujours par aérosols, n'a pas permis des niveaux de transfection suffisants, malgré des effets secondaires beaucoup moins marqués.

Cette désillusion allait conduire, au début des années 2000, à un changement radical de paradigme. Faute de pouvoir corriger *in vivo* les défauts génétiques, la réparation de la protéine, dont les relations structure-fonctions avaient été clarifiées [5], allait devenir le nouveau défi. Ce nouveau chantier va s'avérer une voie particulièrement prometteuse.

### Les modulateurs pharmacologiques du canal CFTR, une révolution thérapeutique

Dans un premier temps, des études de criblage moléculaire à grande échelle ont permis d'identifier quelques composés capables de corriger partiellement la fonction CFTR [6]. Le laboratoire américain *Vertex Pharmaceuticals*, à l'origine start up soutenue par la *Cystic Fibrosis Foundation*, s'impose rapidement. Tous les modulateurs CFTR aujourd'hui commercialisés, administrés par voie orale, sont issus de leurs travaux, largement inspirés par la recherche fondamentale internationale. Ils vont vite développer deux principaux groupes de molécules : les potentiateurs, qui activent la fonction du canal à la surface cellulaire et les correcteurs qui libèrent ou facilitent le trafic intracytoplasmique de la protéine vers la surface cellulaire. La découverte de leur action possiblement synergique allait être déterminante.

Le premier modulateur testé a été un potentiateur de la fonction CFTR rési-

## POINTS FORTS

- Malgré les progrès du traitement symptomatique, jusqu'à la greffe bipulmonaire, l'âge médian au décès des patients atteints de mucoviscidose était de 33 ans en 2020 (registre national).
- Les désillusions de la thérapie génique *in vivo* par aérosols ont conduit à s'orienter peu à peu vers la correction du produit du gène, la protéine CFTR. Ainsi ont été développés les modulateurs CFTR (correcteurs et potentiateurs, administrés par voie orale).
- Les premiers résultats, obtenus en 2012 avec un potentiateur, ont été d'emblée spectaculaires, mais visaient une classe de mutations concernant moins de 3 % des patients.
- Pour cibler la mutation F508del (83 % des patients français), il a fallu concevoir une combinaison de correcteurs et de potentiateurs. Une trithérapie commercialisée en 2021, pouvant désormais être prescrite dès l'âge de 6 ans, s'est avérée très efficace et bien tolérée, laissant espérer un impact fort sur l'espérance de vie.
- Les patients greffés ou porteurs de mutations non-sens ne sont pas concernés par cette trithérapie. De nouvelles recherches s'engagent pour eux.

duelle : l'ivacaftor (Kalydeco) pour la mutation *G551D*, puis d'autres mutations de classe III dites *gating*. En 2011, le premier essai clinique randomisé contre placebo montrait, chez des patients de plus de 12 ans porteurs de la mutation *G551D*, que la prise orale de 150 mg d'ivacaftor toutes les 12 heures durant près d'1 an améliorait significativement leur état de santé : progression de 10 points du VEMS, réduction de 55 % des surinfections pulmonaires, gain pondéral de 3 kg, amélioration très nette du score de qualité de vie [7].

Le médicament est commercialisé en 2012. Ces données allaient être confortées deux ans plus tard par une étude comparable, qui montrait, pour la première fois, une normalisation de la concentration du chlorure sudoral, témoignant de l'effet systémique du médicament. Les études ultérieures ont permis d'élargir l'indication de ce potentiateur à d'autres mutations *gating* et à des enfants de plus en plus jeunes

(avec, pour certains, préservation de la fonction pancréatique), sous couvert d'ajustements galéniques et posologiques. L'ivacaftor peut désormais être administré dès l'âge de 4 mois. Le développement de ce premier modulateur constituait donc un indéniable succès. Les résultats obtenus étaient remarquables, les effets secondaires limités (possible augmentation des transaminases hépatiques). Une seule ombre au tableau : il n'était destiné qu'à un nombre très réduit de patients (2,7 % en France).

Poursuivre sur cette voie allait donc nécessiter de cibler la mutation majoritaire, de classe II (F508del). Corriger le défaut de la protéine canal supposait alors une combinaison de correcteurs et de potentiateurs. Une première bithérapie associant un correcteur et un potentiateur allait être testée chez les patients homozygotes F508del : lumacaftor-ivacaftor (Orkambi). Deux essais cliniques randomisés contre placebo, chez des patients de plus de 12 ans homozygotes

## I Revues générales

F508del (1 108 au total), vont s'avérer probants, mais avec des résultats respiratoires sensiblement moindres qu'avec le Kalydeco : gain du VEMS de 2,6 à 4 points en chiffre absolu, avec une différence relative de 4,3 à 6,7 %, diminution des exacerbations respiratoires (- 40 %) et du recours à l'antibiothérapie, réduction des hospitalisations [8].

Toutefois, la tolérance de cette combinaison médicamenteuse était relativement médiocre, surtout en vraie vie, avec notamment des troubles digestifs et/ou hépatiques. Sur les 845 premiers patients français traités, 18 % ont dû arrêter définitivement le médicament, malgré une amélioration de l'état général et respiratoire [9]. Une bithérapie de deuxième génération par tezacaftor/ivacaftor (Symkevi) a été évaluée chez des patients de plus de 12 ans dans deux essais cliniques randomisés contre placebo, le premier chez des patients homozygotes F508del [10], et le deuxième chez des hétérozygotes composites F508del/mutation résiduelle [11]. Pour les patients homozygotes, les résultats étaient à peu près comparables à ceux obtenus avec l'Orkambi, mais avec un meilleur profil de sécurité (seuls 2,9 % des patients arrêtaient le traitement pour effets indésirables). Chez les patients de plus de 12 ans F508del/mutation résiduelle, l'association tezacaftor/ivacaftor améliorait significativement la fonction pulmonaire (gain de VEMS de 6,8 points), la qualité de vie, et était bien tolérée. Ces mêmes résultats étaient ensuite obtenus chez des enfants de 6 à 12 ans. Après plusieurs années de prescriptions dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte accessible à une majorité de patients, Orkambi et Symkevi ont été commercialisés respectivement en 2019 et 2022.

Mais c'est une triple association (un potentiateur et deux correcteurs : ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor, Kaftrio) qui va s'avérer remarquablement efficace sur la mutation F508del. Chez les

malades de plus de 12 ans, un premier essai contrôlé publié en 2019, mené chez plus de 400 patients F508del/mutation minimale, est d'emblée concluant : le gain de VEMS est de 13,8 points dès 4 semaines de traitement et le taux d'exacerbations pulmonaires réduit de 63 %. L'amélioration de la qualité de vie est très significative et la concentration en chlorure est diminuée de 42 mmol/L dans la sueur [12]. Le deuxième essai cible les homozygotes F508del et compare pour la première fois trithérapie et bithérapie de seconde génération. Le résultat est sans appel : le VEMS est significativement amélioré de dix points, la concentration en chlorure sudoral diminue de 45 mmol/L [13]. Le troisième essai s'adresse aux patients F508del/fonction résiduelle et compare dans une étude contrôlée la trithérapie à l'ivacaftor seul ou au tezacaftor-ivacaftor. La triple association, efficace et bien tolérée, apporte clairement un bénéfice supplémentaire par rapport au traitement de référence, tant sur le VEMS que sur le chlorure sudoral. Des résultats de même nature ont été documentés chez des enfants de 6 à 11 ans, porteurs d'au moins une F508del.

Près de 480 patients sévèrement atteints ont pu accéder en France au Kaftrio, dans le cadre d'une ATU nominative, entre décembre 2019 et juillet 2021 (date de son inscription au remboursement). Le solde en est une réduction spectaculaire du nombre de premières greffes pulmonaires pour mucoviscidose qui est passé, en 2 ans, de 80 à moins de 10 par an [14]. Globalement, les effets secondaires recensés, tant dans les essais de phase III qu'en vraie vie, témoignent d'un bon profil de sécurité. Les interruptions de traitement pour événements indésirables graves sont rares (1 à 2 %), le plus souvent rapportés à une toxicité hépatique ou à des troubles anxio-dépressifs sévères. D'autres effets secondaires sont transitoires ou s'estompent avec un ajustement des posologies : rash cutanés, troubles du sommeil, acné, céphalées, arthralgies, maux de ventre...

## ■ Conclusion

L'efficacité et la tolérance de l'ivacaftor ou de la combinaison ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor représentent un formidable espoir pour les patients atteints de mucoviscidose concernés [15]. Reste maintenant à s'assurer de l'efficacité à long terme de cette trithérapie sur l'espérance de vie, ainsi que sa tolérance après de longues durées d'exposition, notamment sur le plan hépatique, le traitement devant être pris à vie. L'impact sur la qualité de vie est déjà tangible par la réduction du temps consacré aux soins, les protocoles de traitement et de suivi devant être revisités. L'espoir de voir l'avenir d'une majorité de patients se réenchanter vient soutenir le concept d'une véritable révolution thérapeutique. Mais il ne s'agit pas de médicaments miracles, et les patients concernés ne sont pas guéris. Des complications respiratoires de la maladie peuvent encore survenir (exacerbations infectieuses, hémoptysies...), les symptômes digestifs répondent globalement moins bien au traitement, et la spectaculaire rapidité d'action est corrélée à une réapparition quasi immédiate des symptômes devant toute interruption de traitement.

Aux États-Unis puis en Grande-Bretagne, une extension d'AMM de la trithérapie à des patients non porteurs de la F508del a été autorisée pour 177 mutations rares (en dehors des mutations de classe I) sur des données *in vitro*. En France a été mis en place en mai 2022 un accès compassionnel au Kaftrio pour des patients sévères non F508del, permettant de documenter de nouveaux variants répondant au traitement [16]. Parallèlement, de nouvelles combinaisons de correcteurs/potentiateurs sont en développement.

Mais près de 2 000 patients ne sont pas éligibles aux modulateurs CFTR, contrepartie de cette médecine personnalisée. Il s'agit, d'une part, des patients greffés pulmonaires chez lesquels le traite-

ment n'est pas recommandé (absence de bénéfice respiratoire, antagonisme entre trithérapie et médicaments anti-rejets), d'autre part, de ceux qui ne sont pas génétiquement éligibles, notamment en cas d'absence totale de production de protéine CFTR liée aux mutations de classe I. Leur permettre d'accéder à un traitement efficace constitue un nouveau défi.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Registre français de la mucoviscidose. Bilan des données 2021. <https://www.registredelamuco.org> Vaincre la mucoviscidose. Paris, août 2022.
2. SHTEINBERG M, HAQ IJ, POLINENI D *et al.* Cystic fibrosis. *Lancet*, 2021; 397: 2195-2211.
3. ROMMENS JM, IANNUZZI MC, KEREM BS *et al.* Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*, 1989; 245:1059-1065.
4. WELSH MJ, SMITH AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell*, 1993;73:1251-1254.
5. FAHY JV, DICKEY DF. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med*, 2010; 363:2233-2247.
6. BOYLE MP, DE BOECK K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir Med*, 2013;1:158-163.
7. RAMSEY BW, DAVIES J, MC ELVANEY NG *et al.* A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*, 2011; 365:1663-1672.
8. WAINWRIGHT CE, ELBORN JS, RAMSEY BW *et al.* for the TRAFFIC and TRANSPORT Study Groups, Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*, 2015; 373:220-231.
9. BURGEL PR, MUNCK A, DURIEU I *et al.* For the french cystic fibrosis reference network study group. Real-life safety and effectiveness of lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020; 201:188-197.
10. TAYLOR-COUSAR JL, MUNCK A, MCKONE EF *et al.* Tezacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. *N Engl J Med*, 2017;377:2013-2023.
11. ROWE SM, DAINES C, RIGSHAUSEN FC *et al.* Tezacaftor-Ivacaftor in residual-function heterozygotes with cystic fibrosis. *N Engl J Med*, 2017;377:2024-2035.
12. MIDDLETON PG, MALL MA, DREVINECK P *et al.* for the VX17-445-102 Group. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N Engl J Med*, 2019; 381:1809-1819.
13. HEIJERMAN HGM, MCKONE EF, DOWNEY DG *et al.* On behalf of the VX-17-445-103 Trial Group. 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; 394:1940-1948.
14. MARTIN C, LECEAI C, REGARD L *et al.* Major decrease in lung transplantation for patients with cystic fibrosis in France. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022;205:584-586.
15. MERCIER JC, FOUCAUD P. Modulateurs pharmacologiques du canal CFTR: une révolution thérapeutique dans la mucoviscidose. *Bull Acad Natl Med*, 2022;206:775-786.
16. BURGEL PR, SERMET-GAUDELUS I, DURIEU I *et al.* The french compassionate program of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis with advanced lung disease and no F508del CFTR variant. *Eur Respir J*, 2023;16:2202437.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.