

Préambule : Le résumé suivant est rédigé à partir de notes prises au vol. Des erreurs ou fautes de frappe sont possibles.

Voici le lien pour visualiser les visioconférences HUG-CHUV (nouveau) :

<https://mediaserver.unige.ch>

Une fois sur la page d'accueil, taper dans le champ de recherche « Visio » et choisissez la bonne année académique. Puis entrer les identifiants suivants :

user : visioR, password : 2020

Colloque de pédiatrie Lausanne-Genève du mardi 4 mai 2021

Nouveaux traitements modulateurs dans la mucoviscidose

Dre A. Mornand, HUG

La mucoviscidose est une maladie génétique monogénique rare, il y a environ 900 patients en Suisse. C'est une maladie multisystémique. Beaucoup de traitements ont été développés, qui permettent une amélioration importante de l'espérance de vie.

C'est en 1989 qu'a été découvert le gène de la mucoviscidose.

Un patient né en 2018 a actuellement une espérance de vie de 50 ans.

L'identification du gène a permis de mieux identifier les conséquences de la mutation de la protéine CFTR, impliquée dans la clairance mucociliaire. Elle est en interaction avec deux canaux de chlore et un canal de sodium. Lorsqu'il y a un défaut du CFTR, il y a une déshydratation des sécrétions.

Environ 2000 mutations sont décrites, 300 sont pathogènes. Parfois, la fréquence est extrêmement faible.

Les mutations entraînent 6 différentes classes de défauts de fonction de la protéine. La première est un défaut de production avec absence de fonction; c'est la forme la plus grave. Il existe cinq autres défauts pouvant toucher soit à la métabolisation, soit au transport intracellulaire, soit à la maturation ou la fonction de la protéine. Dans ces formes, il y a une fonction résiduelle.

La découverte du gène a amené beaucoup d'espoir. Un des premiers buts était de produire une protéine normale.

En 1999, la recherche s'est tournée vers des molécules permettant d'améliorer la fonction des protéines CFTR résiduelles. Ces médicaments ciblent un défaut en particulier. Plusieurs molécules ont été trouvées.

1) L'ivafactor intervient pour les mutations de classe III, la protéine est présente sur la membrane mais ne fonctionne pas. L'ivafactor va améliorer la fonction de la protéine résiduelle.

Il est observé une amélioration du chlore sudoral, une amélioration du VEMS.

Les patients concernés sont porteurs de la mutation G551D, qui représente 4% des mutations. Le traitement a été accepté et reconnu par les agences des médicaments.

Par extension, le médicament a été employé pour les autres mutations de classe III, et également en incluant des patients plus jeunes (dès deux ans en 2015, dès 6 mois en 2021). 38 mutations sont concernées, soit environ 15% des cas de mucoviscidose.

Par ailleurs, le médicament améliore même les formes graves. Et il y a un bénéfice pour une intervention précoce.

Actuellement, il y a 10 ans de recul pour ce médicament. Après cinq ans, on observe toujours une diminution du déclin du VEMS, un meilleur état nutritionnel, une diminution des exacerbations et des hospitalisations, et moins de colonisation avec le *Pseudomonas*.

Il faut néanmoins poursuivre le traitement général. Il y a une restauration d'environ 40% de la fonction de la protéine CFTR. Ceci encourage pour la recherche d'un médicament plus efficace.

- 2) Ensuite il a été recherché un médicament pour la mutation la plus fréquente, $\Delta F508$, concernant près de 50% des malades. Il s'agit d'un défaut de classe II avec une dégradation intracellulaire excessive.

Le traitement est une association lumacaftor/ivacaftor (Orkambi).

L'effet est une amélioration du VEMS de 2.8%, une diminution des exacerbations de 39% et une amélioration du BMI.

Dans les effets secondaires, il faut noter une gêne respiratoire (effet de bronchoconstriction).

L'effet de ce médicament est plus faible, mais concerne beaucoup plus de patients. Le médicament a été accepté dès l'âge de deux ans en 2018 pour les porteurs d'une double mutation $\Delta F508$.

La tolérance est globalement bonne, hormis les effets respiratoires indésirables.

Le médicament n'est pas efficace pour les porteurs d'une seule mutation $\Delta F508$, les patients doivent être homozygote $\Delta F508$.

- 3) Un autre médicament a été développé, pour améliorer l'effet correcteur en diminuant les effets secondaires. Le tezacaftor/ivacaftor (Syndeko) a moins d'effets secondaires, les mêmes résultats, mais est également efficace chez les patients porteurs d'une seule mutation $\Delta F508$ associée à une autre mutation.

4) une triple combinaison elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor a été développée. Il y a une amélioration de 10% du VEMS, une réduction du chlore sudoral de 45%, une bonne amélioration du score de qualité de vie, une bonne tolérance (effet secondaire céphalées, troubles digestifs, rash cutané). Il existe une interaction avec les cytochromes. Cette association restaure environ 40% de la fonction de la protéine CFTR. La posologie est 2 comprimés le matin, un le soir, ce qui est relativement simple.

Le médicament est remboursé en Suisse depuis février 2021

Une jeune fille de 17 ans porteuse d'une mutation $\Delta F508/425del9$ présente une atteinte respiratoire sévère, avec un VEMS à 45%, nécessite des hospitalisations multiples, est mise sur liste de transplantation pulmonaire. Le Trikafta est débuté en février 2020, et amène une amélioration du VEMS à 75%; elle ne doit plus être hospitalisée. Le test de sueur est en nette amélioration.

Autre exemple : Un jeune homme de 17 ans présente une atteinte pulmonaire modérée, un VEMS de 88 à 90%, un bon BMI. La maladie l'impacte donc peu. Le traitement est néanmoins débuté, et le jeune homme dit se sentir libre, avec une amélioration du VEMS de 10%.

Quel est l'effet à long terme du Trikafta ? Il y a une amélioration de la médiane de survie, et beaucoup moins de transplantation

Il faut signaler le coût très élevé de ces médicaments : Pour 28 jours, le Kalydeko (ivacaftor) coûte Fr. 17'915, l'Orkambi (lumacaftor/ivacaftor) Fr. 12'932, le Syndeko (tezacaftor/ivacaftor) Fr. 15'677, le Trikafta (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) Fr. 18'325.

En Suisse, ces médicaments doivent être prescrits par un médecin spécialiste, le patient doit être suivi au centre spécialisé et inscrit au registre, il y a une nécessité d'avoir l'accord de l'AI, et le médicament est délivré par une pharmacie spécialisée.

Les autres traitements (physiothérapie, nébulisation) sont poursuivis.

Actuellement, 90% des patients atteints de mucoviscidose peuvent bénéficier d'un traitement. D'autres molécules sont en développement (correcteur ou symptomatique). Il y a une évolution vers une médecine personnalisée, néanmoins 10% des patients n'ont pas de traitement correcteur à disposition.

Il est possible de faire des études sur des organoïdes, par exemple des cellules digestives rectales cultivées, et d'observer l'effet des différents médicaments.

Il est donc nécessaire de retravailler les différents standards de soins. Il faut également réfléchir à rendre les médicaments disponibles pour tous, même pour les pays pauvres.

Actuellement, 10% de patients atteints de mucoviscidose n'ont pas de traitement possible.

Ces avancées thérapeutiques donnent beaucoup d'espoir pour d'autres maladies génétiques graves.