

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 25/11/2022  
Par Mme DESPLANQUE Marie-Sarah**

---

**Place de la trithérapie éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®)  
dans la prise en charge de la mucoviscidose**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Carnoy Christophe, Professeur des Universités - Immunologie,  
Université de Lille

**Directeur, conseiller de thèse :** Simon Nicolas, Professeur des Universités -  
Praticien Hospitalier, Université de Lille, CHRU de Lille

**Assesseur :** Binauld Maude, Docteur en Pharmacie, Bruay-la-Buissière







**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 25/11/2022  
Par Mme DESPLANQUE Marie-Sarah**

---

**Place de la trithérapie éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®)  
dans la prise en charge de la mucoviscidose**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Carnoy Christophe, Professeur des Universités - Immunologie,  
Université de Lille

**Directeur, conseiller de thèse :** Simon Nicolas, Professeur des Universités -  
Praticien Hospitalier, Université de Lille, CHRU de Lille

**Assesseur :** Binauld Maude, Pharmacien d'officine, Bruay-la-Buissière



## Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille  
03 20 96 40 40  
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux  
opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont  
propres à leurs auteurs.**

**Faculté de Pharmacie de Lille**  
**3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille**  
**03 20 96 40 40**  
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

### Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens  
Vice-président Ressources humaines  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Etienne PEYRAT  
Christel BEAUCOURT  
Olivier COLOT  
Kathleen O'CONNOR  
Jérôme FONCEL  
Marie-Dominique SAVINA

### UFR3S

Doyen  
Premier Vice-Doyen  
Vice-Doyen Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoires-Partenariats  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen International et Communication  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Guillaume PENEL  
Éric BOULANGER  
Damien CUNY  
Sébastien D'HARANCY  
Hervé HUBERT  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Claire PINÇON  
Vincent SOBANSKI  
Dorian QUINZAIN

### Faculté de Pharmacie

Doyen  
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté  
Responsable des Services  
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE  
Benjamin BERTIN  
Stéphanie DELBAERE  
Anne GARAT  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE



### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

### Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86

M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82

Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86

Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86

M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87

Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

**Enseignant contractuel**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière





## Remerciements

**Je tiens à remercier l'ensemble des membres du jury,**

**Monsieur Christophe CARNOY,**

Professeur des universités en immunologie à l'Université de Lille

Je suis très honorée que vous ayez accepté de présider le jury de cette thèse.

**Monsieur Nicolas SIMON,**

Professeur des universités et pharmacien hospitalier au CHRU de Lille

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être mon directeur de thèse. Je vous remercie grandement pour tout ce temps consacré, votre disponibilité tout au long de mon travail, et pour vos conseils toujours précieux.

**Madame Binauld Maude,**

Docteur en pharmacie

Je tiens à te remercier d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse. Je suis très heureuse de partager ce moment avec toi, qui m'a transmis la passion que tu as pour notre métier.

**Je tiens également à remercier ma famille et mes amis,**

Mes parents qui m'encouragent depuis toujours à donner le meilleur de moi-même quel que soit les circonstances de la vie. Je ne pourrais assez vous remercier. Mes sœurs Pauline et Mazarine.

Merci à Louis pour ta relecture de ce travail, mais aussi ton écoute, ta patience, et ton soutien quotidien indéfectible depuis toutes ces années.

Merci également à mes amis de la fac « les 6 doigts de la main », Léa, Rémy, Anthony, Marion et Pierre pour avoir fait passer ces études à une vitesse folle grâce à tous nos bons moments partagés. Merci à Zakaria et Yasmine.

Merci à toute l'équipe de la Pharmacie Bot, pour m'avoir donné votre avis sur toutes mes idées de sujets de thèse, pour toutes les connaissances que vous m'avez apportées, et pour m'avoir aussi donné confiance en mes capacités professionnelles.



## Table des matières

Introduction	21
Première partie : la mucoviscidose	23
1. Epidémiologie	23
2. Mode de transmission	23
3. Le gène CFTR et ses mutations	25
4. Structure du canal	27
4.1. Ouverture et fermeture du canal CFTR	28
5. Diagnostic	29
5.1. Diagnostic prénatal	29
5.1.1. Diagnostic néonatal	30
5.1.2. Diagnostic clinique	31
6. Dysfonctionnement du CFTR : manifestations cliniques de la mucoviscidose	32
6.1. Manifestations pulmonaires	32
6.2. Manifestations digestives	33
6.2.1. Atteinte du pancréas	33
6.2.2. Atteinte hépato-biliaire	34
6.2.3. Atteinte intestinale	35
6.3. Autres complications	35
6.3.1. Ostéoporose, ostéopénie	35
6.3.2. Infertilité	36
7. Principes de la prise en charge thérapeutique	36
7.1. Prise en charge respiratoire	36
7.1.1. Thérapie respiratoire	36
7.1.2. Thérapie anti-obstructive et sécrétolytique	37
7.1.3. Thérapie anti-inflammatoire	37
7.1.4. Thérapie antibiotique et prévention	38
7.1.5. Nouvelles approches thérapeutiques	39
7.2. Prise en charge digestive	40
7.2.1. Insuffisance pancréatique exocrine	40
7.2.2. Insuffisance pancréatique endocrine	40
7.2.3. Prise en charge gastrique et intestinale	40
7.2.4. Prise en charge nutritionnelle	41
Deuxième partie : les thérapies ciblées de la mucoviscidose	42
1. Généralités sur les principes actifs cibles de la protéine CFTR	42
2. Les nouveaux modulateurs du CFTR	44
	15

2.1.	2012 : mise sur le marché d'ivacaftor	45
2.1.1.	Présentation	45
2.1.2.	Efficacité clinique	45
2.1.3.	Tolérance	47
2.1.4.	Place dans la stratégie thérapeutique	48
2.2.	2015 : mise sur le marché de l'association lumacaftor/ivacaftor	49
2.2.1.	Présentation	49
2.2.2.	Efficacité clinique	49
2.2.3.	Tolérance	51
2.2.4.	Place dans la stratégie thérapeutique	52
2.3.	2019 : mise sur le marché de l'association tézacaftor/ivacaftor	53
2.3.1.	Présentation	53
2.3.2.	Efficacité clinique	54
2.3.3.	Tolérance	55
2.3.4.	Place dans la stratégie thérapeutique	55
2.4.	Résumé de l'efficacité clinique de chaque thérapie (52,54,58)	56
Troisième partie : l'association ivacaftor-tézacaftor-éléxacaftor		58
1.	Présentation générale	58
2.	Etudes d'efficacité clinique	61
2.1.	Essai de phase 2 randomisé (5)	61
2.2.	Essai de phase 3 de la trithérapie éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor pendant 4 semaines chez des sujets atteints de mucoviscidose homozygotes pour le F508del (F/F)(62)	62
2.3.	Etude de phase 3 de la combinaison éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor pendant 24 semaines (6)	64
2.4.	Étude de phase 3 « PROMISE » de la triple combinaison éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor sur 6 mois (63)	65
2.6.	Essai de phase 3 de l'association éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor chez les patients porteurs d'une mutation F508del –Gating et/ou F508del à fonction minimale (65)	68
2.7.	Etude de phase 3 observationnelle de l'efficacité éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor en France sur des populations lourdement atteintes (66)	69
2.8.	Evaluation des critères d'éligibilité à la transplantation pulmonaire et de l'amélioration clinique après 12 mois de traitement par éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor (67)	71
3.	Rôle du pharmacien dans la dispensation du Kaftrio®	75
3.1.	Conditions de prescription et de délivrance	75
3.2.	Posologie	76
3.3.	Conseils au comptoir	76
3.4.	Effets indésirables	77

3.5. Interactions médicamenteuses	77
Discussion générale	79
Annexes	81
Bibliographie	82

## Listes des abréviations

ALAT : alanine aminotransférase  
AMM : autorisation de mise sur le marché  
AMPc : adénosine 3'5' monophosphate cyclique  
ASAT : aspartate aminotransférase  
ASMR : amélioration du service rendu  
ATP : adénosine triphosphate  
CFTR : *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*  
CFRD : *Cystic Fibrosis Related Diabetes*  
CRISPR/Cas9 : *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/CRISPR associated 9*  
DPI : dépistage pré-implantatoire  
DPN : dépistage prénatal  
ECBC : examen cytbactériologique des crachats  
EFR : exploration fonctionnelle respiratoire  
ELX : éléxacaftor  
EMA : agence européenne du médicament  
ICP : indice de clairance pulmonaire  
IMC : indice de masse corporelle (kg/m<sup>2</sup>)  
IPE : insuffisance pancréatique exocrine  
IPP : inhibiteur de la pompe à protons  
IVA : ivacaftor  
LSN : limite supérieure à la normale  
MF : fonction minimale  
NBD : *nucleotide-binding domain*  
OLD : oxygénothérapie longue durée  
PCR : *polymerase chain reaction*  
RGO : reflux gastro-œsophagien  
SMR : service médical rendu  
SOI : syndrome d'occlusion intestinale  
TZF : tézacaftor  
VEMS : volume expiratoire maximal par seconde  
VNI : ventilation non invasive

## Liste des figures

Figure 1 : Transmission autosomique récessive de la mucoviscidose. (7) .....	24
Figure 2 : Représentation des 6 classes de mutations décrites dans le gène CFTR (12).....	26
Figure 3 : Structure de la protéine CFTR (13) .....	27
Figure 4 : Algorithme actuel TIR-DNA en France.....	31
Figure 5 : niveau d'action des modulateurs CFTR(37).....	44
Figure 6 : Cibles des différentes classes de mutation sur CFTR et approches pharmacologiques actuelles (60) .....	59
Figure 7: Proportion de la population française âgée de 12 ans et plus éligible au traitement par modulateur CFTR en 2011, 2015 et 2021 (2). .....	61
Figure 8: Corrélation entre le pourcentage prédit de la VEMS et la variation de la concentration en ions chlorure dans la sueur (mmol/L). (63) .....	66
Figure 9 : Structure chimique de l'éléxacaftor (70).....	81
Figure 10: Structure chimique de l'ivacaftor (70).....	81
Figure 11: Structure chimique du tézacaftor (70) .....	81
Figure 12 : Structure chimique du lumacaftor (70).....	81
Tableau 1 : Antibiotiques dirigés contre le Pseudomonas aeruginosa dans la mucoviscidose (liste non exhaustive) (24).....	38
Tableau 2 : Efficacité clinique des modulateurs (Ivacaftor, Lumacaftor/Ivacaftor, Tezacaftor/Ivacaftor) selon les critères principaux et secondaires contre placebo .....	56
Tableau 3 : Modulateurs du CFTR approuvés et leurs indications.....	57
Tableau 4 : Efficacité clinique du KAFTRIO® RF= fonction résiduelle, FM = fonction minimale .....	74
Tableau 5 : Recommandations posologiques.....	76





## Introduction

La mucoviscidose ou fibrose kystique est la maladie génétique la plus fréquente en France, elle touche environ 7000 patients (1).

Cette pathologie autosomique récessive à répercussions multi-systémiques est liée à la mutation du gène CFTR (*Cystic Fibrosis transmembrane Conductance Regulator*) sur le chromosome 7 entraînant un défaut d'expression de la protéine CFTR (2). Cette protéine possède les caractéristiques d'un canal chlorure et est présente dans la membrane apicale de l'épithélium des glandes respiratoires, digestives, reproductrices et sudoripares.

Ainsi, les manifestations cliniques sont surtout pulmonaires et gastro-intestinales. L'altération du fonctionnement de la protéine CFTR cause un déséquilibre de la perméabilité ionique et une acidification du milieu, se traduisant notamment par une accumulation de mucus épais et une inflammation chronique des cellules épithéliales, entraînant une insuffisance respiratoire, ainsi que de nombreuses autres complications.

Ces symptômes invalidants et les complications infectieuses et fonctionnelles qui en découlent influencent l'espérance de vie des patients.

Malgré la prise en charge de plus en plus précoce grâce au dépistage néonatal systématique et la création de centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM), cette maladie reste toujours incurable. Au traitement des symptômes, respiratoires et digestifs notamment, s'ajoute désormais de nouvelles thérapeutiques : les thérapies avec une activité modulatrice, correctrice des altérations du CFTR.

Dès 2012, l'arrivée du premier médicament modulateur potentialiseur du CFTR, l'ivacaftor (KALYDECO®), a révolutionné la prise en charge de la pathologie (3). Ce principe actif est capable d'interagir directement avec les protéines CFTR et d'augmenter la capacité d'ouverture du canal CFTR. Plus tard, une bithérapie associant l'ivacaftor et le lumacaftor (ORKAMBI®) a été commercialisée, avec une activité correctrice du trafic de la protéine CFTR (4). Plusieurs autres correcteurs ont ensuite été développés comme l'association ivacaftor-tézacaftor (SYMKEVI®) ou encore l'association ivacaftor-tézacaftor-éléxacaftor (KAFTRIO®) (5). L'arrivée de cette nouvelle classe de médicament a donc enrichi l'arsenal thérapeutique, en améliorant la situation clinique des patients avec une augmentation de la fonction

respiratoire, une diminution des quantités de chlorure sudoral et un meilleur état nutritionnel. Il est désormais envisagé de pouvoir traiter 90% des patients (6).

L'objectif de ce travail est de mettre en évidence les avancées thérapeutiques liées à l'arrivée de ces nouveaux médicaments dans le schéma de prise en charge des patients atteints de mucoviscidose.

Dans un premier temps, nous aborderons les généralités sur la mucoviscidose afin de mieux comprendre sa physiopathologie, ses manifestations cliniques essentielles ainsi que les principales stratégies thérapeutiques.

Puis nous aborderons les nouvelles approches thérapeutiques depuis 2012 grâce aux progrès de la recherche.

Enfin, sera discutée la place dans la prise en charge actuelle de la mucoviscidose de l'association ivacaftor-tézacaftor-éléxacaftor.

## **Première partie : la mucoviscidose**

### **1. Epidémiologie**

La mucoviscidose est la maladie génétique la plus courante chez les caucasiens avec une fréquence de 1/3000 en Europe (7). Sa prévalence varie significativement selon les pays, allant de 1/1353 en Irlande à 1/25 000 en Finlande (8). Il y a très peu de cas en Afrique et en Asie. Elle touche autant les hommes que les femmes.

En France chaque année, on estime qu'il y a environ 200 nouveau-nés atteints de cette maladie. La France compterait 7 000 malades (2).

On retrouve des patients atteints de mucoviscidose sur tout le territoire français avec une prévalence plus importante dans le Nord, dans l'ouest ainsi qu'à la Réunion (7).

En 2020, en France, l'âge médian des patients est de 22 ans et l'âge médian au décès est de 33 ans (1).

La principale cause de décès est l'insuffisance respiratoire. Aujourd'hui, grâce à l'émergence de nouveaux traitements modulateurs de la protéine CFTR, et l'amélioration continue de la prise en charge notamment dans les centres de référence de la mucoviscidose (CRCM), l'espérance de vie moyenne d'un patient est comprise entre 40 et 50 ans alors qu'elle n'était que de 5 ans dans les années 1950 (1).

### **2. Mode de transmission**

La mucoviscidose est une maladie autosomique récessive, c'est-à-dire non liée au sexe et transmise par les deux parents.

Environ 1 français sur 30 serait porteur sain, soit environ 2 000 000 individus (9).

Il y a 3 possibilités de transmission du gène de la mucoviscidose avec deux parents hétérozygotes pour le gène muté :

- Si l'enfant a hérité des deux chromosomes de la paire 7 portant le gène muté, il est malade. L'enfant est alors homozygote pour le gène muté (1 risque sur 4),
- Si l'enfant n'a reçu qu'un seul des deux chromosomes de la paire 7 portant le gène muté, l'enfant est non malade mais peut transmettre la maladie (= porteur sain) (1 risque sur 2),
- Si l'enfant a reçu les deux chromosomes portant le gène normal (non muté), l'enfant est indemne et ne transmettra jamais la maladie (1 chance sur 4).

Ainsi, chaque fois que deux parents hétérozygotes "porteurs sains" d'une mutation du gène ont un enfant, il y a un risque élevé (1 sur 4) que celui-ci soit atteint de mucoviscidose.

*Ce risque est le même à chaque grossesse. Si un premier enfant est atteint, cela ne signifie donc pas que les enfants qui naîtront ultérieurement le seront également.*

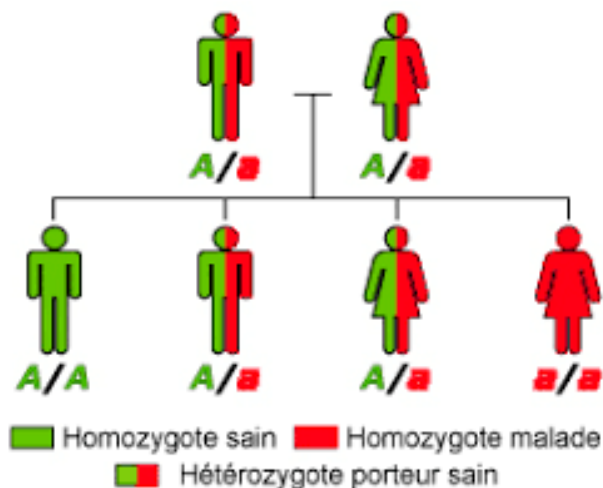


Figure 1 : Transmission autosomique récessive de la mucoviscidose. (7)

Si un parent est homozygote pour le gène muté (malade) et un parent hétérozygote, le risque est donc de 1 pour 2 d'avoir un enfant malade.

Le conseil génétique est proposé aux couples à risque porteurs de mutations de la mucoviscidose (identifiés par la naissance d'un enfant atteint de la maladie, le dépistage néonatal, la détection du statut de porteur ou les antécédents familiaux), visant à les informer que le risque d'avoir un enfant atteint à chaque grossesse est de 25 %.

### 3. Le gène CFTR et ses mutations

La mucoviscidose est donc une maladie autosomique récessive monogénique causée par des mutations codant pour la protéine CFTR.

Le gène CFTR, identifié en 1989, est situé sur le chromosome 7 (région q 31). Il est constitué de 27 exons et s'étend sur 250 kilobases. Aujourd'hui, plus de 2 000 mutations dispersées au sein des 27 exons du gène ont été répertoriées mais la mutation génétique la plus fréquemment à l'origine de la maladie est une délétion de l'acide aminé (phénylalanine) située en position 508 sur la protéine CFTR, communément notée « delta F 508 » ( $\Delta F508$ ). Cette dernière concerne en effet près de 70 % de tous les cas de mucoviscidose. La plupart des cas restants sont dus à 30 autres mutations qui sont principalement la mutation G551D (p.Gly551Asp), la mutation G542 (p.Gly542X), et la mutation W1282X (p.Trp1282stop) (10).

#### Les mutations du CFTR peuvent être groupées en 2 classifications :

- Selon le degré de pathogénicité en classe A, B, C et D.
  - o Les mutations A sont les formes classiques,
  - o Les mutations B sont associées à une dysfonction du CFTR, mais dont l'expression clinique ne correspond pas aux critères de diagnostic,
  - o Les mutations C dites « neutres » ont une pathogénicité indéterminée,
  - o Les mutations D ont un impact clinique inconnu.
  
- En 6 classes selon le type d'anomalie du gène, et leur défaut fonctionnel (11, Figure 2), De Boeck et Amaral suggère une 7<sup>ème</sup> classe additionnelle (12).

Dans les 3 premières classes, la protéine n'est pas exprimée à la surface du canal ou n'est pas fonctionnelle. Ils représentent la classe A selon le degré de pathogénicité, ce sont les *cystic fibrosis causing*, les plus graves.

- Les mutations de classe I affectent la production de la protéine et incluent surtout des mutations non-sens, causant une dégradation de l'ARNm de par son instabilité. La protéine n'est pas produite.
- Les mutations de classe II comprennent la délétion F508 et affectent le trafic des protéines CFTR en raison d'un mauvais repliement et une rétention au niveau du réticulum

endoplasmique. Les molécules dans les cellules que l'on appelle « protéines chaperonnes » détectent la non-conformité de la protéine et la dégradent. C'est la forme la plus fréquente (83,1%) (1).

- Les mutations de classe III entraînent une diminution de la conductance du canal CFTR, la protéine est produite normalement mais il existe un blocage au niveau du canal qui entraîne son dysfonctionnement. Le chlore ne peut pas sortir.

Dans les classes 4 à 7, le récepteur arrive à la surface mais il y a un défaut de production de chlore et donc un problème de fonctionnalité de ce canal. Il persiste une fonction partielle de CFTR. Ce sont les mutations équivalentes à la classe B de la première classification, appelées les « *CFTR related disorders* » (associés à des formes modérées ou tardives).

- Les mutations de classe IV correspondent à un défaut au niveau du canal chlore pour la libération du chlore, mais avec production de chlore.
- Les mutations de classe V entraînent une réduction des niveaux de protéine CFTR normale.
- Les mutations de classe VI correspondent à une instabilité de la protéine lorsqu'elle est dans la membrane soit en augmentant son endocytose ou en diminuant son recyclage vers la surface cellulaire, provoquant peu de libération de chlore.
- Enfin, les mutations de classe VII sont dites mutations irrécupérables, il n'y a pas d'ARNm.

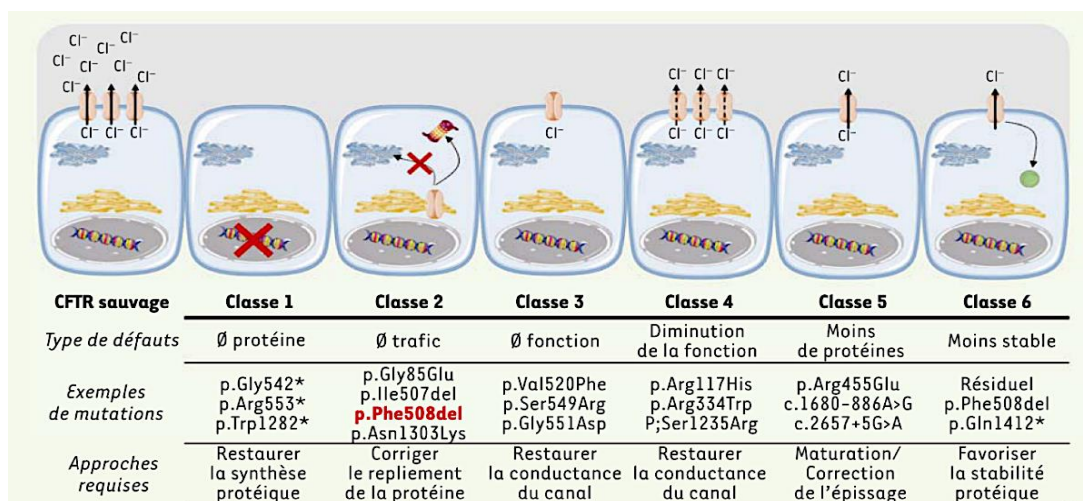


Figure 2 : Représentation des 6 classes de mutations décrites dans le gène CFTR (12)

\*Correspond à l'arrêt de la traduction du fait de la présence d'un codon stop à la place d'un codon codant la glycine (ou l'arginine ou le tryptophane pour les deux autres mutations indiquées)

On peut aussi diviser les mutations en fonction de la fonctionnalité de la protéine CFTR, soit en mutation à fonction minimale, soit à fonction résiduelle :

- Mutation à fonction minimale : protéine CFTR produite mais non fonctionnelle ou très peu
- Mutation à fonction résiduelle : protéine CFTR présente à la surface de la membrane cellulaire mais soit partiellement fonctionnelle, soit présente en quantité insuffisante.

La connaissance de ces mutations a permis de développer des traitements plus spécifiques.

#### 4. Structure du canal

Le canal CFTR du fait de sa structure, appartient à la superfamille des protéines *ATP-Binding cassette transporters* (i.e. ABC), transporteurs d'ions qui font intervenir l'adénine triphosphate (ATP).

Légende :  
 R: domaine régulateur  
 NBD : domaine de fixation aux nucléotides  
 MSD : domaine transmembranaire

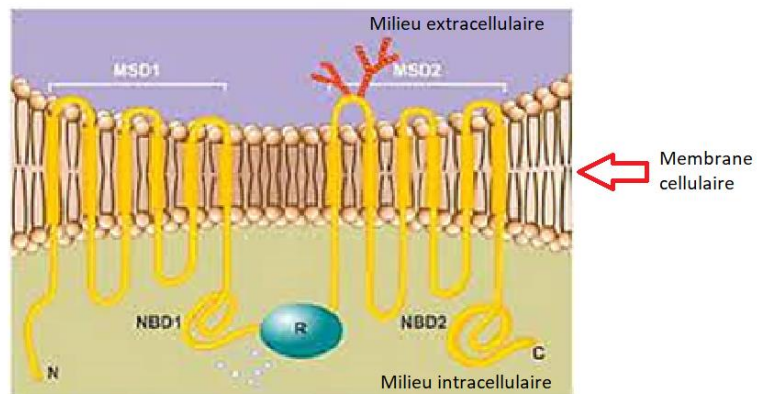


Figure 3 : Structure de la protéine CFTR (13)

Cette glycoprotéine de 1480 acides aminés comprend 5 domaines :

- Deux domaines hydrophobes dits transmembranaires, représentés en hélice (TMD), qui servent à l'ancrage de la protéine dans la membrane plasmique ou des compartiments intracellulaires. Chacun de ces domaines transmembranaires contient 6 domaines qui traversent la membrane.
- Un domaine régulateur « R » contenant un site de phosphorylation des protéines kinases PKA située dans le cytoplasme. Le domaine R a pour fonction de réguler l'ouverture du canal pour transporter du chlore et du bicarbonate à l'extérieur de la cellule.

- Deux domaines de liaison aux nucléotides ou « *nucleotide-binding domain* » (NBD) : ce sont ces domaines qui fixent l'ATP, fournissant l'énergie nécessaire pour le transport du soluté.

#### 4.1. Ouverture et fermeture du canal CFTR

Le cycle de l'hydrolyse de l'ATP est corrélé avec le cycle d'ouverture et de fermeture de CFTR. Lors de l'augmentation de la concentration en adénosine 3'5' monophosphate cyclique (AMP cyclique ou AMPc) au niveau intracellulaire, le domaine de régulation R se fait phosphoryler par les protéines kinases PKA. La liaison de molécules d'ATP au niveau des domaines NBD1 et 2 entraîne l'ouverture du canal. L'hydrolyse d'ATP par NBD2 ferme le canal.

Pour fonctionner, le canal CFTR a donc besoin d'énergie sous forme d'ATP. Dans la mucoviscidose, sa régulation est rendue inhabituelle par l'action de l'ATP sur les deux domaines NBD (13).

La protéine CFTR agit comme un canal sélectif aux ions chlorure ( $\text{Cl}^-$ ). Elle s'exprime au niveau du pôle apical des épithéliums des canaux pancréatiques et biliaires, de l'arbre bronchique, des cryptes intestinales, des glandes sudoripares et des tubes séminifères, ce qui fait de la mucoviscidose une exocrinopathie généralisée.

Aux membranes apicales des cellules épithéliales, la CFTR régule un canal sodique responsable de l'absorption de sodium ( $\text{Na}^+$ ), et les canaux chlorures non-AMPc-dépendants. Elle a également pour fonction de contrôler les échanges  $\text{Cl}^-$  et  $\text{HCO}_3^-$  sous stimulation hormonale. Les équilibres acido-basique et hydro-électrique de la cellule ainsi que de ses sécrétions sont donc largement dépendants du bon fonctionnement de cette protéine.

Les protéines CFTR saines contribuent ainsi au fonctionnement correct des organes exocrines, notamment des poumons et du pancréas.

À l'inverse, le dysfonctionnement de ce canal empêche le rôle de régulation qu'il a sur les autres protéines et sur les membranes cytoplasmiques. L'homéostasie électrolytique cellulaire est compromise par l'augmentation des absorptions de sodium (canal ENaC, *Epithelial Na<sup>+</sup> Channel*), une diminution de celles de chlore (canal ORCC, *outwardly rectifying*



*chloride channel*), et par mécanisme osmotique, une absorption d'eau supplémentaire (liée au gradient électrique entre les membranes apicale et basale).

Ces variations osmolaires déshydratent les sécrétions de certaines muqueuses, l'eau étant « piégée » dans la cellule.

Pour résultante, les cellules épithéliales bronchiques ainsi que celles des autres organes exocrines sont riches en ions chlorure et en eau alors que le mucus en est pauvre, mais à l'inverse, le cytoplasme des cellules sudoripares est pauvre en ions et en eau, alors que la sécrétion sudorale est, elle, très concentrée en minéraux.

La viscosité induite de tous les mucus les rend difficilement évacuables et cause alors des troubles obstructifs pulmonaires chroniques, une obstruction intestinale, un syndrome de malabsorption, une insuffisance pancréatique, des infections bactériennes pulmonaires et une infertilité masculine.

Enfin, la protéine CFTR a de nombreuses autres fonctions, et régule notamment le transport de cytokines pro- et anti-inflammatoires, la sécrétion de glycoprotéines et de mucines.

## **5. Diagnostic**

En France, il existe environ 2 millions de « porteurs sains » d'une mutation du gène CFTR. La maladie ne se déclare pas mais, en l'ignorant, ces « porteurs sains » sont susceptibles de transmettre ce gène responsable à leurs enfants. (Vaincre la mucoviscidose 2021).

### **5.1. Diagnostic prénatal**

Lors d'une grossesse, un diagnostic prénatal (DPN) est proposé aux parents d'un premier enfant malade ou devant des signes d'appel échographiques.

Une amniocentèse (ponction de liquide amniotique) ou une choriocentèse (prélèvement de villosités placentaires) permettent l'analyse génétique du fœtus. Si cet examen met en évidence la présence de la mutation à l'état homozygote, une interruption médicale de grossesse peut être pratiquée à tout moment jusqu'au terme de la grossesse. Dans le cas d'une fécondation *in vitro*, un diagnostic pré-implantatoire (DPI), qui est la forme la plus

précoce de DPN, peut également être proposé après conseil génétique. Un globule polaire ou un blastomère est prélevé par micromanipulation afin de réaliser une étude génétique, seuls les embryons indemnes de l'affection sont transférés *in utero*.

### **5.1.1. Diagnostic néonatal**

Depuis 2002, le dépistage néonatal a été rendu obligatoire en France. Il aide à prévenir les manifestations et les complications liées à la maladie.

En 2020, parmi 168 nouveaux patients diagnostiqués, 108 l'ont été grâce au dépistage néonatal (1).

L'algorithme de dépistage fait appel au dosage Trypsine immun réactive (TIR) au 3<sup>ème</sup> jour après la naissance, et à la recherche des mutations CFTR les plus fréquentes (2).

Le dosage TIR est aussi appelé « test de Guthrie ». Il consiste à recueillir quelques gouttes de sang au talon du nouveau-né qui seront déposées sur un papier buvard. La trypsine immuno-réactive est une enzyme pancréatique dont un taux élevé reflète une souffrance pancréatique.

Le seuil de positivité du dosage est 65 µg/L. S'il est supérieur, un test génétique à partir du sang séché recueilli au moment du "test de Guthrie" est réalisé. Jusqu'à 29 gènes sont testés en même temps par PCR multiplex (amplification en chaîne par polymérase) ; puis une amplification de plusieurs séquences d'ADN par électrophorèse en gel d'agarose ([www.cftr2.org](http://www.cftr2.org)).

- Si une ou deux mutations sont retrouvées, un test de la sueur est effectué.
- Si aucune mutation n'est retrouvée, le dosage TIR est renouvelé vers les 21 jours de vie et si ce dernier est positif un test à la sueur est aussi effectué (figure 4).
- Dans le cas où les parents auraient refusé de donner leur consentement lors du premier dépistage du TIR positif, un autre dosage est également effectué au 21<sup>ème</sup> jour de vie.
  - o Dans l'éventualité où ce dernier est toujours supérieur au seuil, une étude des gènes est réalisée, même en l'absence de consentement.

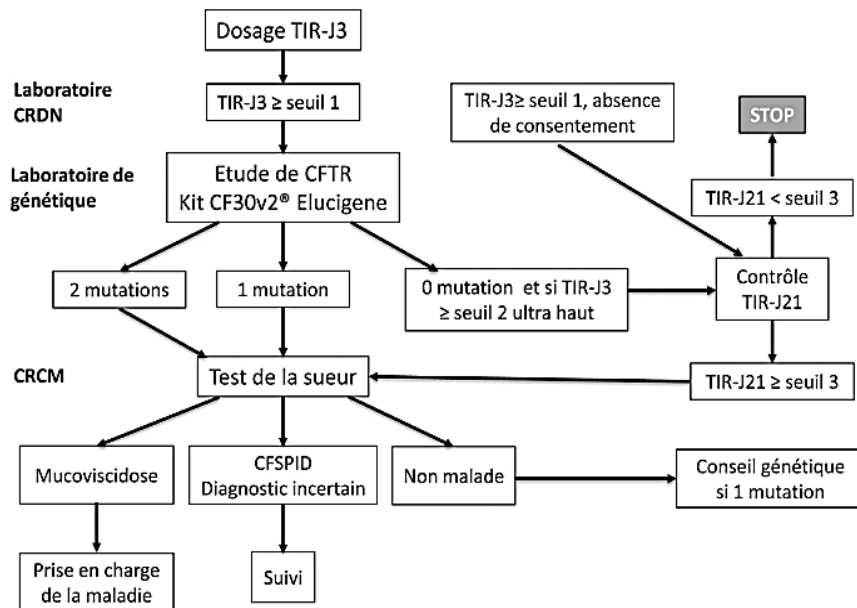


Figure 4 : Algorithme actuel TIR-DNA en France.

CRCM : Centre de ressources et de compétence de la mucoviscidose, TIR : trypsine immun réactive, dosée à trois jours (j3) et à trois semaines de vie (j21), TS : test de la sueur.

Le diagnostic est établi sur l'étude du gène (identification d'au moins 2 gènes) et le test de la sueur. Le test de la sueur consiste à stimuler les glandes sudoripares par iontophorèse à la pilocarpine (2 électrodes placées de part et d'autre de la zone stimulée avec un courant électrique permettant de faire circuler la pilocarpine), puis la sueur est recueillie et les ions chlorure dosés. Un résultat est considéré comme positif si la quantité de chlorures dans la sueur est supérieure ou égale à 60 mmol/L.

### 5.1.2. Diagnostic clinique

Le diagnostic est posé le plus souvent lors du dépistage néonatal, mais il peut être évoqué à un âge plus avancé devant la présence de certains signes cliniques.

A la naissance, le poumon est normal et fonctionnel, tandis que les fonctions pancréatique et intestinale sont immédiatement altérées.

Les symptômes apparaissant précocement sont l'iléus méconial, des diarrhées chroniques, une bronchopathie chronique, une hypotrophie intestinale, un prolapsus rectal, une atteinte hépatobiliaire (stéatose hépatique, cirrhose, lithiase biliaire), une polypose nasale, déshydratation, une pancréatite aiguë récurrente, une hypofertilité masculine (14)...

Ces symptômes ne permettent que d'évoquer la maladie, des examens complémentaires sont menés en fonction du contexte clinique afin d'établir le diagnostic avec certitude.

## **6. Dysfonctionnement du CFTR : manifestations cliniques de la mucoviscidose**

La mucoviscidose est une maladie poly-viscérale. Les manifestations cliniques sont nombreuses et sont accompagnées de très nombreuses comorbidités.

### **6.1. Manifestations pulmonaires**

Très tôt dans l'histoire de la maladie, des symptômes respiratoires apparaissent et dominant le tableau clinique. 75% des nouveau-nés atteints de mucoviscidose sont symptomatiques dès la 1<sup>ère</sup> année de vie (15).

Au niveau bronchique, l'augmentation de la viscosité du liquide de surface, à laquelle s'associe une inflammation précoce, est caractéristique. Ceci altère les processus locaux de défense. Ce mucus épaissi diminue la clairance muco-ciliaire, impactant la stagnation des germes et le développement de colonisations bactériennes et mycotiques très précoces (*Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*) ainsi que l'ensemble du tableau clinique respiratoire qui est décrit ci-après. La colonisation à *Pseudomonas aeruginosa*, souvent plus tardive, représente un tournant péjoratif de l'histoire de la maladie (16).

Les signes cliniques respiratoires classiques associent dès la naissance des bronchiolites récidivantes, des bronchites « asthmatiformes » et un encombrement bronchique persistant. Le patient présente une toux grasse chronique (parfois sèche et quinteuse) conséquence de la bronchorrhée, une respiration parfois sifflante, puis, une bronchopathie chronique obstructive et une dystrophie thoracique (cyphose dorsale et thorax en carène).

D'un point de vue ORL, on retrouve aussi souvent une sinusite chronique, et une polypose nasale (11).

En sus de ces manifestations chroniques, l'histoire de la maladie est marquée par des surinfections broncho-pulmonaires récurrentes (définies par la majoration en volume et en purulence des expectorations, parfois associées à une altération de l'état général, une

hyperthermie et/ou à une majoration de dyspnée). Ces épisodes de surinfections se répétant participent à la dégradation de la fonction respiratoire (15).

Elles sont à l'origine de séquelles chroniques avec sur le plan anatomique des dilatations des bronches et leurs complications (notamment l'hémoptysie), et sur le plan fonctionnel une majoration de l'obstruction bronchique, de la dyspnée et une altération de l'hématose avec une hypoxémie puis plus tardivement une hypercapnie. Un hippocratisme digital est presque toujours présent lors du stade de l'insuffisance respiratoire chronique.

L'atteinte respiratoire conditionne le pronostic de la maladie, puisqu'elle est responsable de 90% de la morbi-mortalité (17).

D'un point de vue paraclinique, il est retrouvé fréquemment :

- Sur les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR), une obstruction bronchique, caractérisée par une diminution du volume maximal d'air expiré en une seconde (VEMS) contrastant avec maintien d'une capacité vitale (CV) normale (dans les premiers stades de la maladie). Les EFR sont régulièrement effectuées pour évaluer le flux expiratoire.
- Sur le scanner thoracique, la sémiologie peut-être très variée : on note surtout un syndrome bronchique avec bronchectasies (voire bronchocèles), des impactions mucoïdes, des micronodules de distribution broncho-centrée, branchés en « arbres à bourgeons ».

## **6.2. Manifestations digestives**

Si l'atteinte pulmonaire est la première cause de morbi-mortalité, les manifestations digestives ont également un impact majeur sur la qualité de vie des patients. Elles sont généralement de trois ordres : une insuffisance pancréatique exocrine ou endocrine, une atteinte gastro-intestinale et une atteinte hépatobiliaire. En effet, la protéine CFTR est exprimée tout le long du tractus digestif, son dysfonctionnement entraîne des conséquences dès la vie fœtale.

### **6.2.1. Atteinte du pancréas**

En ce qui concerne le pancréas, le dysfonctionnement de la protéine CFTR provoque une diminution de la quantité d'ions bicarbonates ( $\text{HCO}_3^-$ ) sécrétée dans le suc digestif et donc

influence son pH. En conséquence, il se produit une baisse de la teneur en H<sub>2</sub>O dans les sécrétions pancréatiques (18). Tout ceci entraîne donc une précipitation enzymatique, une accumulation de mucus et l'augmentation de sa viscosité. Ce dysfonctionnement mène à l'obstruction puis à la destruction des cellules sécrétrices du pancréas (19). Une inflammation, une formation de kystes et une fibrose peuvent apparaître, d'où la dénomination « fibrose kystique du pancréas » pour la mucoviscidose toujours utilisé dans les pays anglo-saxons (*Cystic fibrosis*) (15).

Chez 90% des personnes atteintes de mucoviscidose, il existe une insuffisance pancréatique exocrine (IPE) et ce, dès la naissance. Cette IPE entraîne un syndrome de malabsorption des graisses ainsi qu'en vitamine liposolubles (A, D, E et K) (20). Les principaux symptômes permettant d'établir le diagnostic clinique d'IPE sont une stéatorrhée, une mauvaise digestion des graisses, une carence en vitamines, en acides gras, un retard de croissance. L'atteinte exocrine du pancréas est fortement suspectée devant la présence d'une stéatorrhée. Le diagnostic peut être confirmé par la mesure du taux d'élastase fécal (21).

Chez 20% des patients, le diabète complique la maladie avant l'âge de 30 ans. Les îlots de Langerhans sont les cellules endocrines du pancréas et sont composées de cellules  $\beta$  qui sécrètent de l'insuline. L'IPE, causant une fibrose, endommage progressivement les cellules  $\beta$ . Lorsque les *insulae* sont atteints, la fonction endocrine est altérée, causant à terme un diabète secondaire, propre à la mucoviscidose, appelée CFRD (*Cystic Fibrosis Related Diabetes*). Le CFRD rassemble des caractéristiques à la fois du diabète de type I et à la fois du diabète de type II, c'est à dire un déficit insulino-sécrétoire lié à la fibrose du pancréas qui détruit les îlots et une insulino-résistance induite par l'inflammation et la prise de corticoïdes. (20)

### **6.2.2. Atteinte hépato-biliaire**

Comme pour le pancréas, la diminution du transport des ions amène à une diminution du pH, favorisant la précipitation des acides biliaires. La bile ainsi formée obstrue les canaux biliaires, associés à un processus inflammatoire, ces changements entraînent une fibrose. Le foie ne peut plus exercer son rôle dans la synthèse et la sécrétion de la bile, la détoxification, la solubilisation des graisses (15)...

A terme, il existe un risque de cholestase, de cirrhose biliaire (stade avancé de la fibrose), qui peut se compliquer d'une hypertension portale et enfin d'une insuffisance hépatocellulaire pouvant conduire au décès.

### **6.2.3. Atteinte intestinale**

L'atteinte intestinale peut toucher le nouveau-né malade, l'iléus méconial est diagnostiqué chez 20% d'entre eux (22). Il est l'un des symptômes les plus précoces, participant au diagnostic clinique. Il correspond à un syndrome d'obstruction intestinale distale, dû à un épaissement du mucus sécrété par les glandes intestinales ralentissant la progression du chyme gastrique. Dès la naissance, le nouveau-né souffre de ballonnements abdominaux et est sujet à des vomissements bilieux (23). L'iléus méconial est souvent associé à l'IPE.

Chez les adolescents et l'adulte, l'obstruction intestinale est nommée syndrome d'occlusion intestinale distale (SOID), évoluant jusqu'à une obstruction intestinale complète. Il touche 20% des malades (24) et cause des douleurs abdominales, des problèmes de transit voire des vomissements.

D'autre part, le reflux gastro-œsophagien (RGO) est fréquent. Il peut aggraver l'état pulmonaire en contribuant à une hyperactivité bronchique se traduisant par la toux ainsi que par le biais de micro-inhalation du contenu de l'estomac dans les poumons.

## **6.3. Autres complications**

### **6.3.1. Ostéoporose, ostéopénie**

Chez l'adulte, la prévalence de l'ostéopénie est de 85% et celle de l'ostéoporose comprise entre 20 et 34% (3). Les étiologies principales sont l'insuffisance pancréatique, la dénutrition, le retard de croissance et pubertaire, les carences en vitamine D, l'inflammation et/ou l'infection chronique, ou encore la diminution de l'activité physique.

L'ostéopénie et l'ostéoporose sont dues à une carence en vitamine D et à une inflammation chronique, entre autres. Elles entraînent généralement des fractures des côtes et du corps vertébral.

### **6.3.2. Infertilité**

Plus de 95% des hommes souffrent également d'infertilité liée à une azoospermie obstructive par atrésie bilatérale des canaux déférents et des composants de l'épididyme (25).

Chez la femme, on observe un épaissement de la glaire cervicale bloquant ainsi l'entrée des spermatozoïdes au niveau du col de l'utérus.

## **7. Principes de la prise en charge thérapeutique**

La prise en charge se doit d'être multidisciplinaire, et coordonnée. Dès le diagnostic, les patients ont un suivi régulier dans les CRCM où collaborent des pneumologues, des oto-rhino-laryngologistes, des diététiciens, des gastro-entérologues, des kinésithérapeutes, des psychologues... Un suivi régulier en ville est également indispensable. L'objectif est d'améliorer la fonction respiratoire ou ralentir sa dégradation, de maintenir une qualité des soins et d'accroître l'espérance et la qualité de vie des patients.

### **7.1. Prise en charge respiratoire**

#### **7.1.1. Thérapie respiratoire**

Les principaux objectifs du traitement sont d'améliorer la clairance muociliaire altérée par le défaut sous-jacent de la maladie.

La diminution de l'encombrement bronchique est assurée dès le diagnostic par la kinésithérapie respiratoire spécifique de façon progressive, pluri-hebdomadaire, globale et à vie. Elle vise à maintenir une bonne capacité respiratoire et à prévenir les troubles musculosquelettiques (bonne posture, bonne mobilité thoracique) (26). La ventilation non invasive (VNI) peut venir assister ou suppléer le travail respiratoire lorsque le patient ne parvient plus à générer une force musculaire respiratoire suffisante pour assurer une ventilation minimale. Elle consiste à délivrer de l'air pressurisé grâce à un respirateur sans recourir à l'abord endotrachéal.



Les patients sont aussi incités à pratiquer une activité physique adaptée pour maintenir un capital respiratoire et lutter contre l'ostéopénie.

Une oxygénothérapie longue durée est indiquée au stade de l'insuffisance respiratoire chronique.

En dernier recours, une transplantation pulmonaire est envisagée dans le traitement de l'insuffisance respiratoire chronique sévère (24). De tous les paramètres de la fonction pulmonaire, la capacité vitale forcée (CVF) a la plus grande signification pronostique. Les critères pouvant amener un patient à la greffe pulmonaire sont un Volume Expiratoire Maximal par Seconde (V.E.M.S.) inférieur à 30%, une fréquence des exacerbations importantes, des pneumothorax, des hémoptysies et la perte rapide de la fonction pulmonaire ou une dépendance à l'oxygène. Le taux de survie à 5 ans après une transplantation pulmonaire est de 60% (27).

#### **7.1.2. Thérapie anti-obstructive et sécrétolytique**

Pour dégager les voies respiratoires on utilise l'aérosolthérapie : fluidifiants (sérum salé hypertonique 6-7% ; rhDNase (Pulmozyme®), bronchodilatateurs agonistes  $\beta_2$ -adrénergiques et corticoïdes inhalés visent à faciliter l'élimination des sécrétions, diminuant la viscosité du mucus ou en augmentant sa teneur en eau.

#### **7.1.3. Thérapie anti-inflammatoire**

La corticothérapie par voie orale ou intraveineuse est indiquée en complément d'une antibiothérapie en cas d'exacerbations sévères ou en cas d'absence d'amélioration clinique. Leur utilisation prolongée est limitée par les effets secondaires, elle est au maximum de 2 semaines.

Il a été démontré que les corticostéroïdes inhalés en cas d'asthme, l'ibuprofène et les macrolides tels que l'azithromycine (au long cours, à faible dose) ralentissent la progression de la maladie pulmonaire (24). L'utilisation de l'ibuprofène à haute dose est limitée par les risques d'effets secondaires (rénaux, gastriques).

#### 7.1.4. Thérapie antibiotique et prévention

Le traitement des infections est une des pierres angulaires de la prise en charge. Essentiellement respiratoires, elles nécessitent des prélèvements cyto bactériologiques des crachats (ECBC) avec antibiogramme dès les premiers signes de surinfections bronchiques, permettant la réalisation de « cures d'antibiotiques séquentielles » adaptées. Par ailleurs, des ECBC sont aussi réalisés de façon systématique tous les 3 mois. Le but étant de détecter les primo-colonisations et de les traiter de façon précoce.

Les simples colonisations à *Pseudomonas aeruginosa* sont traitées systématiquement.

Par voie intraveineuse, les antibiotiques les plus largement administrés sont les bêta lactamines associés ou non à un inhibiteur enzymatique bactérien (ceftazidime, les pénèmes dont le méropénème, la pipéracilline associée au tazobactam) ou encore les aminosides (tobramycine, amikacine) (16) (tableau 1). Selon l'antibiogramme, des antibiotiques d'exception (colistine, doripénème) ou récents (ceftazidime + avibactam, ceftolozane + tazobactam) sont recommandés (16).

L'antibiothérapie peut être aussi inhalée. Des antibiotiques tels que tobramycine, colistine, aztréonam sont utilisés.

Tableau 1 : Antibiotiques dirigés contre le *Pseudomonas aeruginosa* dans la mucoviscidose (liste non exhaustive) (24)

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	β-lactamines ± inhibiteur de bêta lactamases	Pénicillines	Pipéracilline (+ tazobactam) Ticarcilline
		Céphalosporines	Ceftazidime
		« Nouvelles » céphalosporines de 3 <sup>ème</sup> génération	Ceftazolane +Tazobactam Ceftazidime + Avibactam
	Carbapénèmes	Méropénème, Doripénème	
	Aminosides	Tobramycine, Amikacine	
	Polypeptides	Colimycine	

Les infections à *Staphylococcus aureus* (SA) sont souvent rencontrées. Elles ont été retrouvées chez près de 61% des patients en 2020 selon le Registre National de la Mucoviscidose en France, essentiellement méti-S (57,9%) et péni-R (SAMS) (2). En fonction de l'antibiogramme, les principaux médicaments utilisés sont l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique pour les méti-S, le sulfaméthoxazole/triméthoprime, l'acide fusidique, la rifampicine, les cyclines, le linézolide, la ciprofloxacine. Contrairement au *Pseudomonas aeruginosa*, il n'y a pas de recommandation pour un traitement systématique du portage. Lors d'exacerbations sévères, ou de tableaux cliniques systémiques une bithérapie avec un aminoside par voie intraveineuse est recommandée.

D'autres germes pathogènes sont également retrouvés sur les ECBC, les plus fréquents étant *Achromobacter spp*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* ou encore *Stenotrophomonas maltophilia*. Les infections par ces germes sont traitées selon l'antibiogramme et la clinique (24).

Des infections mycobactériennes, aspergillaires sont recherchées au moins 4 fois par an, la corticothérapie peut être utilisée, ainsi que les antifongiques comme les dérivés azolés (itraconazole, voriconazole), et les échinocandines (caspofungine, micafungine).

Par ailleurs, la vaccination est essentielle chez le sujet atteint de mucoviscidose. Les vaccinations anti-pneumocoque, antigrippale et contre la Covid-19 sont obligatoires. On conseille aussi le vaccin contre l'hépatite A et B, et le vaccin anti varicelle-zona (VZV) (en l'absence d'antécédents) (28).

Malgré tout ceci, la colonisation des voies respiratoires inférieures reste un problème important, entraînant des lésions pulmonaires progressives et un traitement antibiotique fréquent voir chronique par nébulisation ou par voie systémique.

#### **7.1.5. Nouvelles approches thérapeutiques**

Actuellement, un nouveau groupe de médicaments appelé modulateurs de CFTR est disponible. Quatre sont indiqués dans le traitement de fond de la mucoviscidose, en complément des traitements symptomatiques. Il s'agit de l'ivacaftor (KALYDECO®) apparu en 2012, l'association lumacaftor/ivacaftor (ORKAMBI®) en 2015, l'association

éléxacaftor/ivacaftor/tézacaftor (KAFTRIO®) et l'association tézacaftor/ivacaftor (SYMKEVI®) en 2021, en France. Dès le plus jeune âge, l'utilisation des mucomodulateurs sélectifs vise à restaurer la fonction de la protéine CFTR défectueuse. Elle pourrait ainsi limiter les dommages structuraux occasionnés sur les organes par la maladie pour les patients éligibles selon les critères génétiques de la maladie.

## **7.2. Prise en charge digestive**

### **7.2.1. Insuffisance pancréatique exocrine**

Les enzymes pancréatiques sont utilisées en cas d'insuffisance pancréatique exocrine, ce qui représente environ 8 patients sur 10. Elles sont utilisées à doses élevées, parfois à des posologies hors AMM. Prises avant ou pendant les repas, avec ajouts éventuels de lipides plus digestibles, des compléments nutritionnels oraux. Par exemple la pancréatine (CREON®), ou la poudre de pancréas de porc (EUROBIOL®) se présentent sous forme de gélules gastro-résistantes. Ils sont à prendre au moins 3 fois par jour et plus selon les collations. Le dosage doit être adapté en fonction de l'âge et de la teneur en graisses des aliments, ce qui nécessite une éducation thérapeutique et un suivi régulier par un professionnel de santé.

### **7.2.2. Insuffisance pancréatique endocrine**

Quand le patient est au stade d'intolérance au glucose une surveillance est indiquée et des conseils diététiques sont prodigués. Lorsque le patient est au stade du diabète, une insulinothérapie est initiée avec un régime alimentaire adapté (régime hypercalorique riche en graisse mais équilibré), une surveillance de l'hémoglobine glyquée et le suivi du dépistage des complications microvasculaires (24).

Le traitement standard du CFRD est l'insulinothérapie adaptée à un régime hypercalorique riche en graisses mais équilibré, du fait de la dénutrition souvent présente. Il est recommandé de réaliser un dépistage du diabète tous les ans (24).

### **7.2.3. Prise en charge gastrique et intestinale**

Le syndrome d'obstruction intestinale distale (SOID) peut être prévenu ou traité par une réhydratation orale et des laxatifs osmotiques, tel que le macrogol (FORLAX®, MOVICOL®,

TRANSIPEG®) si le blocage est incomplet. Si le blocage est complet, l'hospitalisation s'impose, des lavements hyperosmolaires à base de amidotrizoates de sodium et de méglumine (Gastrografine®) seront effectués (29).

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) peut être soulagé par des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) à dose standard pour une durée de 4 à 8 semaines 15 min avant le repas du matin.

#### **7.2.4. *Prise en charge nutritionnelle***

Un état nutritionnel normal est positivement associé à une meilleure fonction pulmonaire (30).

Un régime hypercalorique est communément recommandé, ainsi que l'apport de nutriments spécifiques selon les besoins (acides gras essentiels, acides gras polyinsaturés, acide docosahexaénoïque...) (15). En cas de dénutrition, il est parfois mis en place une alimentation entérale.

Pour pallier les carences on ajoute généralement des vitamines liposolubles (A, D, E, K), du bêta-carotène, des oligo-éléments et du magnésium. Une supplémentation en sel est recommandée surtout en cas de fortes chaleurs pour lutter contre le risque de déshydratation aiguë hyposodée en été.

## Deuxième partie : les thérapies ciblées de la mucoviscidose

### 1. Généralités sur les principes actifs cibles de la protéine CFTR

Bien que l'apparition de la maladie soit très ancienne selon les estimations (31), son origine est longtemps restée méconnue. Il faut attendre 1946 pour que le Docteur Fanconi réalise une première description clinique de la maladie. Andersen démontre la même année que la mucoviscidose suit un mode de transmission autosomal récessif (32).

Une des premières grandes avancées fut la découverte en 1985 par Lap-Chee Tsui de la localisation du gène *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR) sur le chromosome 7 (locus 7q31.2). En 1989, la connaissance du gène responsable de la maladie représente un tournant majeur dans la prise en charge des patients. Tsui, Riordan et Collins ont été les premiers à l'identifier par clonage positionnel et à mettre en évidence la mutation F508del qui est présente chez approximativement 70 % des patients (33). Jusque-là, les traitements proposés aux patients restent alors uniquement à visée symptomatique.

Dans les années 90, la dornase alpha (Pulmozyme®) est la première thérapie développée spécifiquement pour la mucoviscidose. Elle hydrolyse sélectivement l'ADN du mucus ce qui permet de diminuer la viscosité des expectorations des malades et de gagner 5% de VEMS (34)..

La découverte du gène a permis d'ouvrir de nouveaux champs de recherche vers des thérapies ciblant le gène et sa fonction.

Des projets de thérapie génique ont ainsi vu le jour. Des essais de phase I/II sur l'utilisation de vecteurs viraux (adénovirus, lentivirus) ou non viraux (liposomes) ont montré une tolérance correcte du transgène, mais les essais de phase III ne se sont pas montrés concluants puisque les vecteurs viraux ont induit des réactions inflammatoires et les gènes médicaments ne se sont pas intégrés dans la cellule cible. Les vecteurs non viraux quant à eux ne conduisent pas à des réactions immunogènes mais présentent une efficacité insuffisante (35).

D'autres travaux utilisant l'édition de l'ADN représentent une piste de recherche prometteuse. Le système *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/CRISPR associated 9* (CRISPR-Cas 9) permet la modification (insertion, remplacement, retrait) de l'ADN sur des sites spécifiques. Cette approche utilise un ARN guide, possédant une région complémentaire à la séquence d'ADN mutée pour indiquer la zone à couper par la nucléase Cas9. Après la rupture de l'ADN, une recombinaison homologe avec le gène de type sauvage est effectuée grâce aux mécanismes de réparation de l'ADN endogène, à l'endroit de la coupure. La preuve de correction de plusieurs mutations du gène CFTR a été apportée mais comme pour la thérapie génique, les limites sont identiques car son utilisation nécessite des vecteurs (viraux ou non) (36).

D'autres stratégies thérapeutiques ont été développées. Elles visent à rétablir la fonction de la protéine CFTR. Il existe plusieurs types de modulateurs mais seuls les potentiateurs et les correcteurs sont aujourd'hui commercialisés.

- Les potentiateurs : ils ciblent les mutations de classe III de la protéine CFTR, en particulier la mutation G551D, et augmentent la probabilité d'ouverture du canal CFTR. Le chef de file est l'ivacaftor (KALYDECO®).
- Les correcteurs de la protéine CFTR améliorent le repliement défectueux des protéines et favorisent leur cheminement vers la membrane essentiellement chez les patients porteurs de mutations de classe II. Le premier commercialisé est le lumacaftor, associé à l'ivacaftor sous le nom commercial de ORKAMBI®, puis l'éléxacaftor (associé à l'ivacaftor et au tézacaftor sous le nom commercial de KAFTRIO®).
- Les amplificateurs augmentent la production de protéines CFTR en améliorant la traduction des ARNm au niveau du réticulum endoplasmique.
- Les stabilisateurs prolongent la durée de vie de la protéine à la surface cellulaire.
- Les agents de translecture permettent d'aboutir à une protéine fonctionnelle.

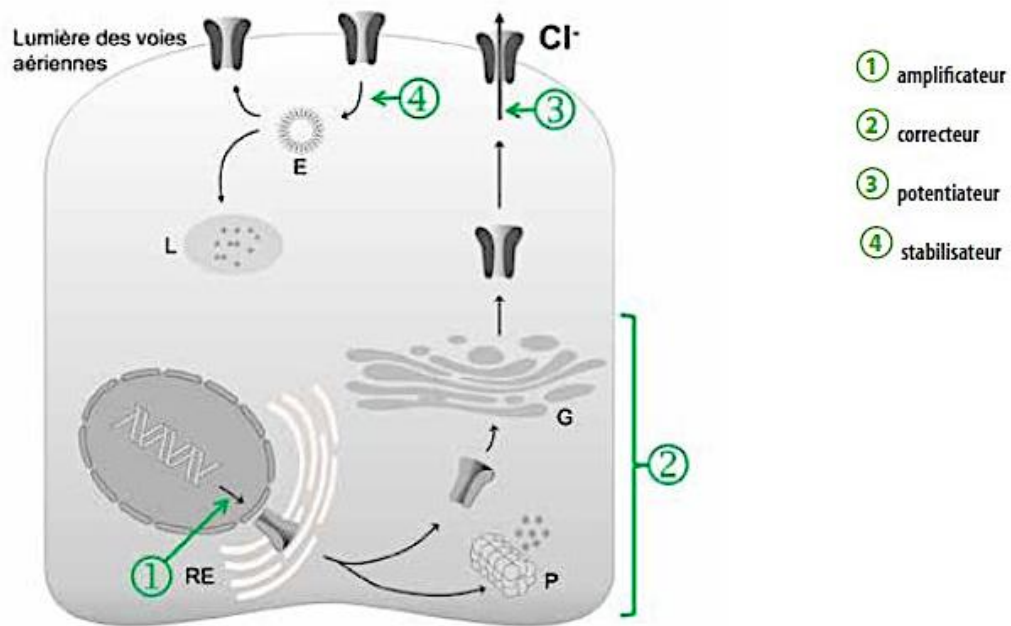


Figure 5 : niveau d'action des modulateurs CFTR(37)

RE= réticulum endoplasmique ; L= lysosome ; G= appareil de Golgi ; E= endosome ; P= protéasome

## 2. Les nouveaux modulateurs du CFTR

De nombreuses études ont permis de mettre en lumière l'efficacité des nouvelles thérapies dans la mucoviscidose. Cette efficacité est recherchée en se basant sur plusieurs critères de jugement :

- **Le VEMS** entre le groupe traité et le groupe placebo, très souvent le critère de jugement principal, il permet d'apprécier objectivement la fonction respiratoire et est le paramètre le mieux corrélé à la mortalité.
- **Le nombre d'exacerbations pulmonaires** : elles se définissent par une dégradation de la symptomatologie respiratoire nécessitant le recours, ou un changement de traitement spécifique à visée respiratoire (antibiotiques, bronchodilatateurs...). La dégradation est objectivable spirométriquement. La réduction de la fréquence de ces exacerbations est primordiale puisque 25% d'entre elles s'accompagnent d'une baisse irréversible du VEMS(38).
- **L'évolution du poids (kg) ou de l'indice de masse corporelle (kg/m<sup>2</sup>)** : la mucoviscidose étant associée fréquemment à une dénutrition protéino-énergétique, le suivi de l'état nutritionnel par ces données anthropométriques est particulièrement pertinent.



- **La concentration en ions chlorure dans la sueur** : il s'agit d'un critère biologique qui est pertinent en recherche clinique puisqu'il est le reflet du fonctionnement de la protéine CFTR.
- **Le score du domaine respiratoire *Cystic fibrosis Questionnaire* (CFQ-R)** est un outil validé pour mesurer l'impact des modulateurs du canal CFTR sur l'état de santé générale, la vie quotidienne, le bien-être perçu et les symptômes des patients. Il reflète l'amélioration de la qualité de vie (39). Le CFQ-R est un score composite de 0 à 100, on considère une amélioration significative de la qualité de vie à partir d'une différence de 4 points.

L'ensemble de ces critères objectifs et subjectifs, cliniques, fonctionnels et biologiques, constituent donc des marqueurs clés de l'efficacité des thérapies utilisées dans la mucoviscidose.

## **2.1. 2012 : mise sur le marché d'ivacaftor**

### **2.1.1. Présentation**

Ivacaftor est le premier potentiateur du CFTR disponible, développé par les laboratoires Vertex. Il agit en se liant directement sur le canal CFTR, en augmentant la probabilité d'ouverture du canal CFTR, et donc améliore le transport des ions chlorure (3). *In vitro*, l'ivacaftor augmente par un facteur 4 le courant transépithélial (une mesure de la sécrétion de chlore) dans des cellules de rongeurs exprimant le G551D CFTR humain et d'environ 10 fois dans l'épithélium bronchique humain (HBE) isolées d'un patient atteint de mucoviscidose avec les deux mutations G551D et F508del (40).

### **2.1.2. Efficacité clinique**

Au sein de quatre études principales auprès de patients atteints de mucoviscidose et porteurs de diverses mutations, ivacaftor s'est avéré efficace sur le critère de la fonction pulmonaire. Le critère primaire d'efficacité dans le cadre de ces études était l'amélioration du VEMS.

Deux études de phase III, menées en double aveugle contre placebo d'une durée de 48 semaines chez 167 patients randomisés de plus de 12 ans (STRIVE) et chez 52 patients de 6 à 11 ans (ENVISION) ont été menées pour évaluer l'efficacité clinique de l'ivacaftor dans le

traitement de la mucoviscidose. Il était administré 150 mg d'ivacaftor toutes les 12h, en complément des thérapies existantes. Les patients inclus avaient un VEMS initial supérieur à 40%.

Les différentes études ont retrouvé une amélioration absolue de la fonction pulmonaire (VEMS) de 10,6 points de pourcentage à la 24<sup>ème</sup> semaine (critère principal) par rapport à la valeur prédite chez les patients traités par ivacaftor par rapport au placebo ( $p < 0,001$ ). Les modifications de la fonction pulmonaire à la 24<sup>ème</sup> semaine représentent une amélioration moyenne relative de 16,7 points par rapport aux valeurs de référence et au placebo. À la 48<sup>ème</sup> semaine, l'amélioration de la VEMS des patients traités par ivacaftor était de 10,5 points par rapport au placebo ( $p < 0,001$ ) (3).

Des résultats similaires ont été observés chez les patients âgés de 6 à 11 ans, chez lesquels le traitement par ivacaftor a provoqué une amélioration absolue du VEMS de 12,5 points par rapport aux patients sous placebo ( $p < 0,001$ ) (41).

Une troisième étude a été menée auprès de 39 patients âgés de 6 ans et plus atteints de mucoviscidose porteurs de mutations autres que la G551D. Après 8 semaines de traitement, les patients traités par ivacaftor montraient une amélioration moyenne du VEMS de 10,7 points par rapport aux patients sous placebo (42).

Finalement, une quatrième étude a été réalisée auprès de 69 patients âgés de 6 ans et plus atteints de mucoviscidose et porteurs de la mutation R117H. Chez les patients âgés de 18 ans et plus traités par ivacaftor une amélioration moyenne du VEMS d'environ 5 points par rapport aux patients prenant le placebo a été constatée.

Une réduction significative du risque d'exacerbations pulmonaires par rapport au placebo de 60% à 24 semaines ( $p < 0,0016$ ) (43) et de 55 % à 48 semaines ( $p = 0,001$ ) (3).

De plus, selon une étude rétrospective anglaise, la prévalence des infections à *Pseudomonas aeruginosa* a diminué de 32% après 3 ans d'utilisation d'ivacaftor (44). Il est possible que l'ivacaftor ait une activité antibactérienne. Premièrement par la présence d'un cycle quinolone dans la structure chimique de la molécule. Deuxièmement, par son mécanisme d'action visant à restaurer le flux ionique, des changements dans le

microenvironnement pulmonaire peuvent influencer la capacité des bactéries à survivre ou non dans les poumons (45).

Dans l'étude STRIVE, les patients traités par ivacaftor ont pris du poids pendant toute la durée de l'étude et à la 48<sup>ème</sup> semaine pesaient, en moyenne, 3,1 kg de plus qu'au moment de l'inclusion dans l'étude contre une prise de poids de 0,4 kg durant la même période dans le groupe placebo ( $p < 0,001$ ) (3).

Chez les patients porteurs de la mutation R117H, les résultats des critères d'efficacité secondaires étaient contradictoires, il n'a pas été observé de différences entre le traitement par ivacaftor et le placebo pour la variation absolue de l'IMC à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement par rapport à la valeur initiale ou pour le nombre de jours avant la première exacerbation pulmonaire.

Les patients traités ont eu une diminution significative de la concentration en ions chlorure dans la sueur. Deux semaines seulement après la première dose administrée, les patients traités par ivacaftor ont enregistré une réduction moyenne du chlorure d'environ 45 mmol/L. Cette diminution parmi ces patients s'est maintenue à la 48<sup>ème</sup> semaine, à l'issue de laquelle le niveau moyen était de 50,4 mmol/L ( $p < 0,001$ ) (39).

L'amélioration absolue moyenne du chlorure dans la sueur chez les patients traités par ivacaftor était de 48,1 mmol/L à la 48<sup>ème</sup> semaine, par rapport au groupe placebo ( $p < 0,001$ ). Les personnes traitées par placebo avaient maintenu des niveaux moyens de chlorure d'environ 100 mmol/L à la 48<sup>ème</sup> semaine (taux normal  $< 40$  mmol/L).

Une amélioration significative de 8 points du CFQ-R a été signalée parmi les patients traités par ivacaftor, par rapport à ceux du groupe placebo ( $p < 0,001$ ) (46).

En conclusion, ivacaftor a une efficacité majeure, en termes d'amélioration nette du VEMS à court et moyen termes, sur l'état nutritionnel et la concentration sudorale en sodium.

### **2.1.3. Tolérance**

Les effets indésirables les plus courants parmi les patients traités par ivacaftor par rapport au placebo sont : maux de tête, infections des voies respiratoires supérieures, congestion

nasale, éruption cutanée, vertige et présence de bactéries dans les expectorations ; aucun n'étant considéré comme grave ou nécessitant l'interruption du traitement. Le profil de tolérance est donc satisfaisant

Les effets graves les plus courants sont : exacerbation pulmonaire (13% dans le groupe ivacaftor contre 33% dans le groupe placebo), hémoptysie et expectoration sanglante (1% dans le groupe ivacaftor contre 5% dans le groupe placebo) et hypoglycémie (2% dans le groupe ivacaftor et nul dans le groupe placebo) (3).

#### **2.1.4. Place dans la stratégie thérapeutique**

Ce médicament était initialement disponible pour les patients âgés de 6 ans et plus, porteurs de la mutation G551D du gène CFTR (mutation CFTR-G551D), ce qui représente environ 5% des patients aux Etats-Unis et en Europe (16).

Mais l'ivacaftor peut potentialiser les canaux CFTR chez des patients porteurs de mutations autres que G551D, selon des données *in vitro*. Par exemple, des cellules de rongeurs exprimant différentes mutations telles que G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R rendent dysfonctionnel le canal avec une probabilité d'ouverture de celui-ci inférieure à 5%. Cette probabilité est multipliée par un facteur de 10 à 20 en présence d'ivacaftor (47).

Ainsi en 2014, l'AMM a été étendue au traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R. La posologie recommandée est de 150 mg toutes les 12h au cours d'un repas riche en graisses.

Dans la stratégie thérapeutique, l'ivacaftor se place alors comme un traitement de fond de la maladie. Il doit être prescrit d'emblée chez les patients de 6 ans et plus porteurs de la mutation G551D du gène CFTR (48).

La commission de la transparence a émis en 2012 un avis favorable à l'inscription de KALYDECO<sup>®</sup> sur la liste des spécialités remboursables avec un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans l'indication de l'AMM.

De nouveaux modulateurs en association avec l'ivacaftor ont été développés afin d'élargir l'accès aux traitements à des patients porteurs d'autres mutations.

## **2.2. 2015 : mise sur le marché de l'association lumacaftor/ivacaftor**

### **2.2.1. Présentation**

Le lumacaftor est un correcteur du canal CFTR qui agit directement sur cette protéine pour améliorer sa maturation et son trafic intracellulaire, en augmentant ainsi la quantité de protéines CFTR fonctionnelles à la surface cellulaire. L'ivacaftor potentialise l'activité de la protéine et améliore le transport des ions chlorure en augmentant la probabilité d'ouverture (ou de régulation) de ce canal à la surface cellulaire. L'effet de cette combinaison, également commercialisée par les laboratoires Vertex, est une augmentation de la quantité et de l'activité des protéines F508del-CFTR à la surface cellulaire, ce qui entraîne une augmentation du transport des ions chlorure (49).

### **2.2.2. Efficacité clinique**

Deux essais de phase III, randomisés, en double aveugle, de conception similaire, connus sous le nom de TRAFFIC et TRANSPORT (4) évaluent sur 24 semaines l'efficacité de l'association lumacaftor/ivacaftor. Ces études multinationales étudient le lumacaftor (400 mg toutes les 12h ou 600 mg une fois par jour) combiné à l'ivacaftor (250 mg toutes les 12 h) en plus du traitement existant chez les patients (âgés de plus de 12 ans) atteints de mucoviscidose homozygote pour la mutation F508del-CFTR (population étudiée totale = 1108 patients). L'ivacaftor a une posologie supérieure à celle approuvée pour l'ivacaftor en monothérapie (soit plus de 150 mg tous les 12h).

Pour être inclus dans cette étude les patients devaient avoir un état pathologique stable et un VEMS de 40 à 90 % de la valeur théorique, bien que 81 patients eussent finalement un VEMS initial inférieur à 40 % c'est-à-dire un état respiratoire sévèrement amputé. Les patients ont continué à prendre leurs médicaments antérieurs à l'étude, à condition qu'il y n'ait eu aucun changement au cours des 4 dernières semaines.

Les participants aux études TRAFFIC et TRANSPORT ont ensuite été éligibles pour recevoir l'association lumacaftor/ivacaftor en plus de leur traitement existant pendant 72 semaines supplémentaires (96 semaines au total) dans un essai multicentrique de phase III (PROGRESS) (50).

Sur 24 semaines de traitement, une augmentation statistiquement significative entre 2,6 et 4,8 de point de VEMS, mais assez faible, est observée avec l'association lumacaftor/ivacaftor par rapport au placebo ( $p < 0,001$ ).

À la semaine 24, le pourcentage de patients qui restaient sans exacerbations pulmonaires était significativement plus élevé chez les patients traités par l'association lumacaftor/ivacaftor que chez ceux qui recevaient le placebo (251 exacerbations chez le placebo contre 152 chez les patients traités)(51). Dans l'analyse regroupant les deux études, la réduction d'exacerbation jusqu'à la semaine 24 chez les patients traités par lumacaftor/ivacaftor était de 39% par rapport au placebo. Ceci constitue un bénéfice en termes de qualité de vie mais aussi d'évolution de l'atteinte pulmonaire puisqu'un lien est établi entre la fréquence des exacerbations et la vitesse de déclin du VEMS. Il est estimé que 25% des exacerbations entraînent une baisse irréversible du VEMS (38).

Quel que soit le VEMS du patient avant le traitement, la combinaison lumacaftor/ivacaftor n'a généralement eu aucun bénéfice significatif par rapport au placebo sur les symptômes respiratoires. Le CFQ-R ne s'est pas amélioré significativement avec l'association lumacaftor/ivacaftor par rapport au placebo sur 24 semaines.

L'association lumacaftor/ivacaftor a également amélioré l'IMC de manière significative par rapport au placebo dans l'étude TRANSPORT mais pas dans l'étude TRAFFIC, avec une augmentation moyenne par rapport au départ de 0,43 contre 0,07 kg/m<sup>2</sup> et 0,32 versus 0,19 kg/m<sup>2</sup> dans les essais respectifs (l'IMC moyen à l'inclusion des patients était de 21 kg/m<sup>2</sup> dans les deux études).

Les patients traités par l'association lumacaftor/ivacaftor dans les études TRAFFIC et TRANSPORT ont présenté un effet maintenu par rapport à l'inclusion après 96 semaines supplémentaires dans l'étude PROGRESS. À plus long terme, les patients de chacun de ces groupes ont conservé une amélioration du VEMS. Chaque groupe de patients a conservé un

faible taux annuel d'exacerbations pulmonaires et avait un taux significatif d'amélioration de l'IMC après 96 semaines de traitement (50).

Les résultats de ces 2 traitements restent cependant en deçà de ceux des études menées sur l'ivacaftor seul avec les mutations de classe III.

### **2.2.3. Tolérance**

La proportion de patients qui ont abandonné le traitement prématurément en raison d'événements indésirables était de 5 % pour les patients traités par lumacaftor/ivacaftor et de 2 % pour les patients du groupe placebo (39).

Les principaux effets indésirables observés étaient une dyspnée (13%), des diarrhées (12%), des nausées (13%) et des infections des voies respiratoires supérieures (10%), ils n'entraînent donc pas un surrisque d'arrêt du traitement. L'incidence globale des effets indésirables respiratoires au cours des 24 semaines d'essai clinique était 1,6 fois plus élevée avec lumacaftor/ivacaftor qu'avec le placebo (22 vs. 14 %), 18% des cas d'effets indésirables étaient des atteintes respiratoires.

Durant l'étude de prolongation PROGRESS, le profil d'effets indésirables est resté cohérent avec le profil observé dans les études contrôlées par placebo.

Des événements indésirables graves se sont produits chez 17,3% des patients traités par lumacaftor/ivacaftor contre 22,8% des patients du groupe placebo. Les effets secondaires graves les plus fréquents chez les patients traités par lumacaftor/ivacaftor comprenaient la pneumonie, l'hémoptysie, la toux, l'augmentation de la créatine phosphokinase et des transaminases. Au cours de l'étude PROGRESS, trois décès sont survenus, attribués à des complications de la mucoviscidose, mais aucun n'est attribué à l'étude (4).

Cependant, 17 patients ont arrêté le traitement par lumacaftor/ivacaftor, dont presque la moitié à cause de problèmes respiratoires, notamment des personnes avec une fonction respiratoire faible, non incluses dans les essais de phase III normalement.

Une surveillance supplémentaire pendant l'initiation du lumacaftor/ivacaftor est recommandée chez les patients avec un VEMS inférieur à 40 %.

Une surveillance de la fonction hépatique est recommandée à l'initiation, ainsi que durant le traitement par lumacaftor/ivacaftor. Dans l'analyse groupée, certains patients atteints de mucoviscidose et d'une maladie hépatique avancée ont connu une aggravation de leur fonction hépatique pendant le traitement par lumacaftor/ivacaftor (51). La fonction hépatique d'un des six patients traités par lumacaftor/ivacaftor avec une cirrhose préexistante et/ou une hypertension portale s'est aggravée (avec encéphalopathie hépatique et augmentation des ALAT, ASAT et bilirubine) dans les 5 premiers jours de traitement et s'est résolue après l'arrêt du traitement. Si les avantages du traitement l'emportent sur les risques, l'association lumacaftor/ivacaftor peut être utilisée avec prudence à une dose plus faible et avec une surveillance chez les patients atteints d'une maladie hépatique avancée (52).

Une surveillance périodique de la tension artérielle (TA) est également recommandée chez les patients traités avec lumacaftor/ivacaftor.

En outre d'après les études *in vitro*, une forte induction du cytochrome P450 3A4 par le lumacaftor pourrait diminuer l'activité correctrice du lumacaftor et de l'ivacaftor chez les homozygotes de la mutation sensible à l'ivacaftor. Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire lors de la mise en route d'un traitement par des médicaments inhibiteurs du CYP3A4 chez les patients en cours de traitement par lumacaftor/ivacaftor. En revanche, avec l'association lumacaftor/ivacaftor, il faut veiller à l'usage concomitant d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 et des substrats sensibles ou des substrats à marge thérapeutique étroite de ce CYP3A4 (39).

#### **2.2.4. Place dans la stratégie thérapeutique**

La spécialité ORKAMBI® (lumacaftor/ivacaftor) a été approuvée pour la première fois par l'agence européenne du médicament (EMA) en 2015 (51). ORKAMBI® 200 mg/125 mg a l'AMM pour le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR. En 2018, l'AMM d'ORKAMBI® 100 mg/125 mg a été étendue pour les patients âgés de 6 ans et plus dans la même indication. En 2019, l'indication a été étendue aux enfants âgés de deux ans et plus homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR.

La commission de la transparence a estimé que le SMR est important et l'ASMR IV (mineure) compte tenu de son profil de tolérance, de l'efficacité modeste en terme de VEMS



et de l'absence d'alternative agissant directement sur le mécanisme physiopathologique de la mucoviscidose (52). L'association lumacaftor/ivacaftor (ORKAMBI®) se place alors comme traitement de fond devant être prescrit d'emblée chez les patients homozygotes CFTR F508del-F508del.

La prise est de 2 comprimés matin et soir. Il est recommandé de le prendre au cours d'un repas riche en graisse pour augmenter sa disponibilité.

L'association lumacaftor/ivacaftor a montré une amélioration de la fonction pulmonaire et du statut nutritionnel pour les patients qui ont toléré le traitement. ORKAMBI® avait généralement un profil acceptable d'effets indésirables. Les patients ayant dû arrêter la prise de ce médicament à cause des effets indésirables étaient à plus haut risque de détérioration clinique (53).

La combinaison d'un correcteur CFTR et d'un potentialisateur peut bénéficier aux patients homozygotes pour la mutation F508del CFTR. Cela représente une étape importante pour 45 % de patients atteints de mucoviscidose et porteurs homozygotes de cette mutation.

Pour améliorer la tolérance et l'efficacité, un autre principe actif avec le même mécanisme a été développé : le tézacaftor.

## **2.3. 2019 : mise sur le marché de l'association tézacaftor/ivacaftor**

### **2.3.1. Présentation**

L'association tézacaftor/ivacaftor (SYMKEVI®) a été développée par les laboratoires Vertex. Ce médicament agit en améliorant l'activité du CFTR dans les poumons. Le tézacaftor, comme le lumacaftor, est un correcteur sélectif de la protéine CFTR. Il se lie au premier domaine transmembranaire MSD-1 (*Membrane Spanning Domain*). Il facilite la maturation cellulaire de la protéine CFTR et son trafic afin d'augmenter la quantité de protéines CFTR amenée à la surface des cellules. L'ivacaftor est un potentialisateur améliorant la fonction du CFTR.

L'association tézacaftor/ivacaftor cible la protéine CFTR anormale en augmentant la quantité de protéines CFTR et en augmentant par conséquent leur présence à la surface des cellules et leur fonctionnement. L'association permet ainsi une augmentation du poids du

liquide de surface des voies respiratoires et la fréquence de battements ciliaires *in vitro* dans des cellules d'épithélium bronchique humain (HBE) provenant de patients atteints de mucoviscidose homozygotes pour la mutation F508del (54).

### **2.3.2. Efficacité clinique**

L'efficacité de l'association tézacaftor/ivacaftor a été évaluée dans deux essais de phase III randomisés. L'étude EVOLVE pendant 24 semaines, contrôlée par placebo, chez 504 patients. L'étude EXPAND-2, étude de supériorité randomisée en double aveugle pendant 8 semaines chez 244 patients, étude croisée évaluant l'association, ainsi que l'ivacaftor seul (si mutation G551D), par rapport au placebo. Les participants recevaient 100 mg de tézacaftor le matin et 150 mg d'ivacaftor le matin et le soir ou un placebo.

L'étude EVOLVE implique des patients âgés de 12 ans ou plus atteints de mucoviscidose qui étaient homozygotes pour la mutation F508del CFTR. EXPAND étudie l'association tézacaftor/ivacaftor chez des patients hétérozygotes pour la mutation F508del avec une autre mutation associée à la fonction CFTR résiduelle (55).

À la fin de l'essai, les patients ont eu la possibilité de participer à une étude de prolongation pour 72 semaines supplémentaires (96 au total).

L'utilisation de l'association tézacaftor/ivacaftor a entraîné un gain significatif du VEMS par rapport au placebo de 4 points de pourcentage par rapport à la valeur prédite au bout de 24 semaines ( $p < 0,001$ ).

Le taux d'exacerbation a été réduit de 35% dans le groupe tézacaftor/ivacaftor, par rapport à sa valeur initiale.

La variation de l'indice de clairance pulmonaire ICP<sub>2,5</sub> moyenne jusqu'à la semaine 8 a été de -0,51, c'est une variation significative (56). L'ICP permet d'analyser l'inhomogénéité de ventilation pulmonaire et donc de détecter de manière sensible une atteinte pulmonaire débutante (57).

Aucune différence significative de l'IMC à la semaine 24 n'a été notée entre le groupe tézacaftor/ivacaftor et le groupe placebo.

Le score de CFQ-R a augmenté significativement de 5 points.

L'utilisation de tézacaftor/ivacaftor a entraîné une réduction (indiquant une amélioration de la fonction CFTR) de la concentration de chlorure dans la sueur, avec une différence entre les groupes de -10,1 mmol/L (56).

### **2.3.3. Tolérance**

Dans une étude d'innocuité, les arrêts en raison d'un événement indésirable étaient similaires entre les médicaments à l'étude et le placebo (1,6 % contre 2 %). Les événements indésirables qui étaient plus nombreux avec l'association tézacaftor/ivacaftor comparativement au placebo étaient les céphalées (13,7 % contre 11,3 %), la rhinopharyngite (11,5 % contre 9,7 %), les nausées (7,7 % contre 6,7 %), la congestion des sinus (3,4 % contre 2,2 %) et étourdissements (3 % contre 2 %) (56).

Il y a donc une meilleure tolérance que pour l'association lumacaftor/ivacaftor (ORKAMBI®).

### **2.3.4. Place dans la stratégie thérapeutique**

L'association tézacaftor/ivacaftor s'est avérée efficace et sûre chez les patients de 12 ans ou plus atteints de mucoviscidose, homozygotes ou hétérozygotes pour la mutation CFTR Phe508del.

SYMKEVI® a obtenu une première AMM par l'Agence européenne du médicament (EMA) en 2018, chez l'enfant de 12 ans et plus, et chez l'adulte. Puis l'AMM a été étendue chez l'enfant dès l'âge de 6 ans en 2020. La commission de la transparence a émis un avis favorable au remboursement de SYMKEVI® chez les patients âgés de 6 ans et plus, homozygotes pour la mutation F508del ou hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs d'une mutation du gène CFTR spécifiée dans l'AMM. Le SMR est considéré important.

Compte tenu d'une efficacité considérée modérée de l'indice de clairance pulmonaire (ICP 2,5), du profil de tolérance acceptable et malgré les résultats sur les paramètres biologiques, de croissance staturo-pondérale, paramètres symptomatiques et sur la qualité de vie de SYMKEVI® (tézacaftor/ivacaftor) en association à KALYDECO® (ivacaftor) l'ASMR est considérée mineure (IV) (57).

Il s'agit d'un traitement de première intention chez les patients homozygotes et hétérozygotes pour la mutation F508del.

Le comprimé d'association à dose fixe doit être pris le matin et le comprimé d'ivacaftor doit être pris le soir (à 12 heures d'intervalle), tous deux avec des aliments riches en graisses.

La bithérapie, appelée SYMKEVI®, se place au même rang que l'ORKAMBI® en termes d'indications (11). Jusqu'à présent, aucune spécialité n'existait pour les patients hétérozygotes pour la mutation Phe508del et porteur d'une mutation de fonctions résiduelles.

## 2.4. Résumé de l'efficacité clinique de chaque thérapie (52,54,58)

Tableau 2 : Efficacité clinique des modulateurs (Ivacaftor, Lumacaftor/Ivacaftor, Tezacaftor/Ivacaftor) selon les critères principaux et secondaires contre placebo

Médicaments Population cible	Critère principal [IC 95%]	Critères secondaires [IC à 95%]				
		Différence absolue du VEMS	Nombre d'exacerbations pulmonaires/an (Odds ratio= OR)	Variation de la concentration en ions chlorure dans la sueur	Evolution du poids (kg/m <sup>2</sup> )	CFQ-R En points
<b>Ivacaftor (Kalydeco®) 150 mg 2x/jour (vs placebo)</b>	Mutation G551D-CFTR et patients de plus de 12 ans	+ 10,6 [8,6 ; 12,6]	0,39 [0,23 ; 0,71]	-47,93 mmol/L [-51,34 ; 44,52]	+ 2,75 [1,76 ; 3,74]	+ 8,08 (p<0,0001) [4,73 ; 11,42]
	Mutations G551D-CFTR et patients de 6 à 11 ans	+12,45 [6,56 ; 18,34]		-54,32 mmol/L [-61,83 ; -46,82]	+1,90	+ 6,06 [-1,41 ; 13,53] NS
<b>Lumacaftor 600 mg/ Ivacaftor 500 mg</b>	Homozygotes pour mutation F508del	+3,32 [2,31 ; 4,33] p<0,001	0,70 [0,56 ; 0,87] -35,5%		+ 0,28 [0,15 ; 0,41]	
<b>Lumacaftor 800 mg/ Ivacaftor 500 mg</b>	Hétérozygotes pour mutation F508del	+ 2,81 [1,80 ; 3,82] p<0,001	0,61 [0,49 ; 0,76] -36,8%		+0,24 [0,11 ; 0,37]	
<b>Tézacaftor 100 mg/ Ivacaftor 600 mg</b>	Homozygotes pour mutation F508del	+6,3 [5,3 ; 8,3]	0,65 [0,48 ; 0,88]	-10,1 mmol/L [ 61,4; -8,8]	+0,18 [-0,08 ; 0,19] NS*	
	Hétérozygotes pour mutation F508del	+11,4% [9,6 ; 13,2]	0,54 [0,26 ; 1,13]	-9,5 mmol/l [-11,7 ; -7,3%]		

\*NS = non significatif

Tableau 3 : Modulateurs du CFTR approuvés et leurs indications

Modulateur	Année Approbation	Age de l'indication	Mutations cibles
<b>Ivacaftor KALYDECO®</b>	2012	6 ans et plus	Au moins une mutation G551D
	2014		
	2016	2 ans et plus	Au moins une mutation de classe III : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N or S549R
	2019	1 an et plus	
	2020	6 mois et plus	
2021	4 mois et plus	Au moins une mutation de classe III : G1244E, G1349D, G178R, G551D, S1251N, S1255P, S549N, S549R or G970R Ou au moins une mutation R117H	
<b>Lumacaftor/Ivacaftor ORKAMBI®</b>	2016	12 ans et plus	Homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR
	2018	6 ans et plus	
	2019	2 ans et plus	
	2020	12 ans et plus	
<b>Tézacaftor/Ivacaftor SYMKEVI®</b>	2021	6 ans et plus	Homozygotes pour la mutation F508del Hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène CFTR : P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A->G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G->A, 3272-26A->G et 3849+10kbC->T

## Troisième partie : l'association ivacaftor-tézacaftor-éléxacaftor

### 1. Présentation générale

Durant les dix dernières années, de nouveaux médicaments améliorant la fonction de la protéine CFTR ont donc vu le jour.

L'ivacaftor a été le premier modulateur augmentant la probabilité d'ouverture du canal CFTR, et donc améliorant le transport des ions chlorure chez les patients porteurs de certaines mutations de classe III ou une mutation R117H. Son efficacité limitée pour les sujets homozygotes F508del a conduit à la recherche de nouveaux principes actifs.

Pour améliorer la fonction des F508del-CFTR, un deuxième modulateur agissant selon un mécanisme d'action complémentaire a été utilisé pour restaurer plus efficacement la maturation et le trafic intracellulaire de la protéine F508del-CFTR (Figure 6).

Ainsi, en 2015 et 2018 les combinaisons lumacaftor/ivacaftor et tézacaftor/ivacaftor ont été respectivement approuvées par l'EMA, pour la mutation F508del (lumacaftor/ivacaftor : ORKAMBI®), hétérozygotes pour F508del associée à une mutation à fonction minimale (tézacaftor/ivacaftor : SYMKEVI®) ou porteurs d'au moins une mutation F508del (ivacaftor : KAFTRIO®). Les études sur l'association lumacaftor/ivacaftor et l'association tézacaftor/ivacaftor ont montré des améliorations de la fonction pulmonaire de 2,6% à 4% du VEMS, ainsi qu'une diminution du taux d'exacerbations pulmonaires de l'ordre de 35 % à 39 % chez les homozygotes pour F508del-CFTR (4,56). Ils offrent donc des avantages à court et à long terme.

Cependant, une efficacité limitée de ces combinaisons chez les patients hétérozygotes F508del porteurs d'une mutation à fonction minimale (FM) est décrite. Ces mutations à fonction minimale sont appelées ainsi de par l'absence totale de production de protéines ou du manque de réactivité *in vitro* à l'ivacaftor et à l'association tézacaftor/ivacaftor. Pour ces patients, l'absence de traitement adapté a motivé le développement d'un modulateur CFTR de nouvelle génération (55).

La première triple thérapie a ainsi été mise sur le marché. Elle associe deux correcteurs et un potentialisateur du canal : tézacaftor/éléxacaftor/ivacaftor (KAFTRIO®) (59).

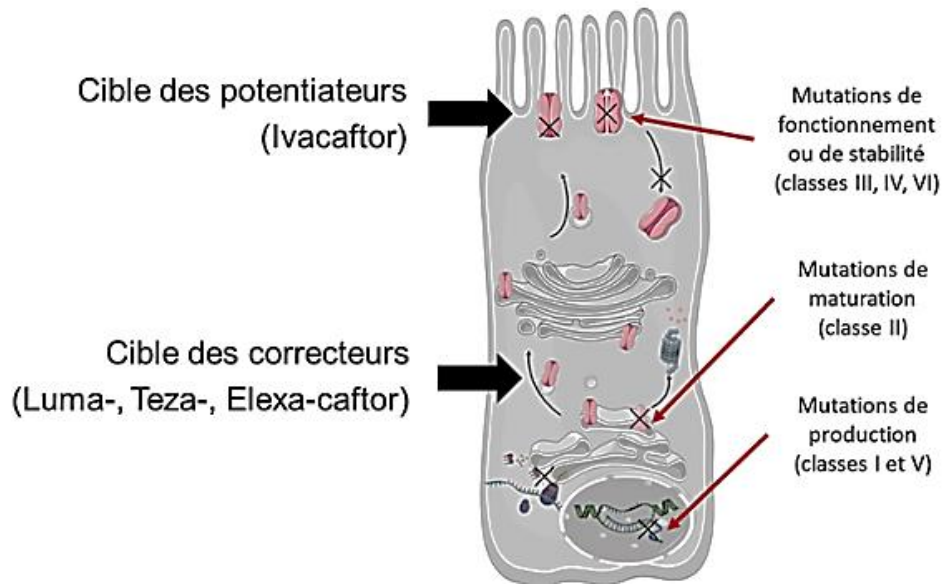


Figure 6 : Cibles des différentes classes de mutation sur CFTR et approches pharmacologiques actuelles (60)

Pour rappel :

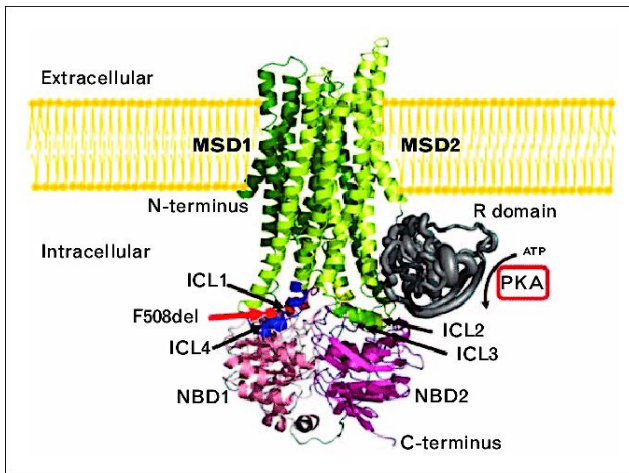
- Les potentialisateurs comme l'ivacaftor améliorent le flux d'ions à travers le canal CFTR déjà exprimé sur la membrane apicale en le maintenant dans un état ouvert, efficace chez les patients porteurs de mutations de classe III et IV, VI.
- Les correcteurs, comme tézacaftor, facilitent le repliement, la maturation et le transport des protéines vers la surface cellulaire, efficaces chez les patients présentant des mutations de classe II.

Éléxacaftor est également considéré comme un correcteur CFTR de nouvelle génération : il possède une structure (cf page 81 ) et un mécanisme d'action différents par rapport aux autres correcteurs. Il agit en augmentant la quantité de protéines CFTR matures à la surface cellulaire et, par conséquent, améliore le transport des ions et la symptomatologie de la mucoviscidose.

En association avec le tézacaftor, ils se lient à des sites distincts sur la protéine F508del CFTR et agissent en synergie :

Le résidu phénylalanine (Figure 7 ci-dessous) se place à proximité d'ICL4 et déstabilise l'interface ICL1 : NBD1. Le tézacaftor se fixe à la protéine F508del- CFTR et répare l'interface aberrante ICL : NBD1, facilitant le traitement intracellulaire et le trafic du gène CFTR normal et de plusieurs formes mutantes du CFTR (y compris F508del), augmentant ainsi la quantité

de protéine CFTR fonctionnelle à la surface des cellules et améliorant le transport d'ions chlorure.



Légende :

MSD : Membrane Spanning Domain

ICL : Intracellular loop

PKA : Protéine Kinase A

NBD : nucleotide-binding domain

R domain : regulatory domain

Figure 7 : Structure de la protéine CFTR (64)

L'ivacaftor seul ne restaure pas la fonction F508del-CFTR (61). Il traite le défaut de déclenchement en potentialisant la probabilité d'ouverture ou de régulation du canal CFTR présentant certaines mutations de classe III ou de classe IV (R117H).

L'effet combiné de ces trois principes actifs permet une augmentation de la quantité de protéines F508del-CFTR fonctionnelles à la surface cellulaire, permettant ainsi une hausse de l'activité des canaux CFTR (mesurée par le transport des ions chlorure par le canal).

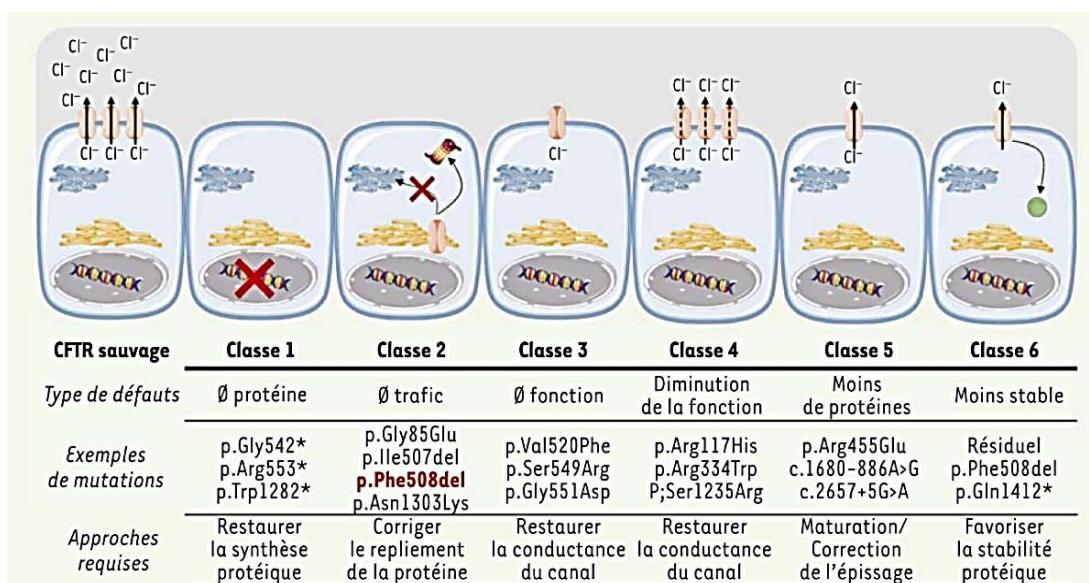


Figure 8 : Représentation des 6 classes de mutations décrites dans le gène CFTR (12)\*Correspond à l'arrêt de la traduction du fait de la présence d'un codon stop à la place d'un codon codant la glycine (ou l'arginine ou le tryptophane pour les deux autres mutations indiquées).



L'éléxacaftor a donc été développé pour répondre au besoin d'un traitement efficace de la mucoviscidose pour les patients ne produisant pas de protéines (classe I) ou des protéines CFTR résistantes à l'ivacaftor et/ou au tézacaftor. Elle cible non seulement les patients F508del-CFTR porteurs d'une ou de deux copies de la mutation F508del (classes I, II et III) mais également les patients hétérozygotes porteurs d'un allèle F508del et d'une autre mutation, et dont la protéine CFTR a conservé une fonction minimale (FM = classe IV et V, VI).

En 2011, 3% des patients souffrant de mucoviscidose étaient éligibles à l'ivacaftor. En 2015, presque la moitié des sujets atteints de mucoviscidose pouvaient bénéficier des modulateurs du CFTR (ivacaftor-lumacaftor-tézacaftor).

Avec la nouvelle association éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor, au total, 90% des patients atteints de mucoviscidose pourraient bénéficier d'un modulateur du canal CFTR. Environ 5000 sur les 7500 patients atteints de mucoviscidose seraient éligibles au KAFTRIO® en France. (1)

Cela représente donc un très grand espoir dans la prise en charge de la mucoviscidose.

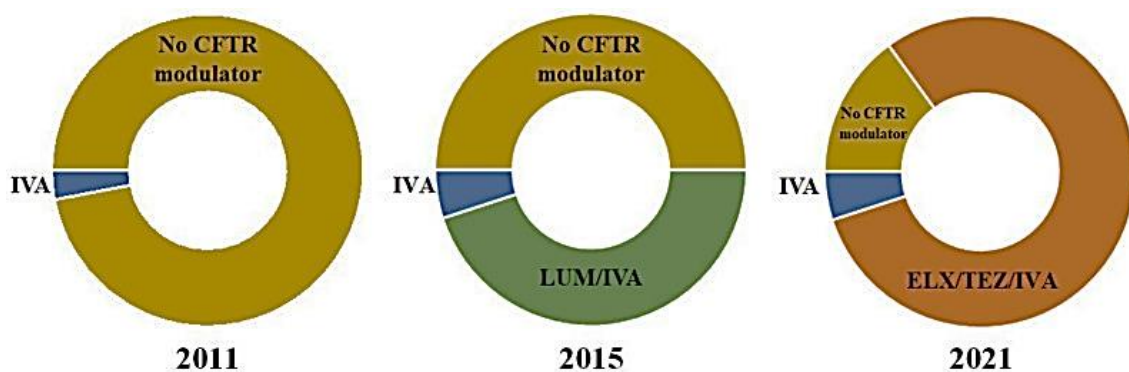


Figure 7: Proportion de la population française âgée de 12 ans et plus éligible au traitement par modulateur CFTR en 2011, 2015 et 2021 (2).

## 2. Etudes d'efficacité clinique

### 2.1. Essai de phase 2 randomisé (5)

Les effets *in vitro* de l'éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) sur le traitement, le trafic et le transport du chlorure de la protéine F508del CFTR ont été évalués dans les cellules épithéliales bronchiques humaines. Ces études *in vitro* ont fourni la justification moléculaire

et biologique de l'étude de cette triple association chez les patients atteints de mucoviscidose avec les génotypes F508del–MF ou homozygotes pour la mutation F508del.

L'essai de phase 2 a été mené sur 48 sites aux États-Unis, au Royaume-Uni, en Irlande et en Israël d'août 2017 à février 2018. Il s'agissait d'un essai randomisé, contrôlé par placebo, en double aveugle avec plusieurs niveaux de doses chez des patients de 18 ans ou plus atteints de mucoviscidose et de génotypes F508del–MF ou F508del–F508del *CFTR*.

Les principaux critères d'évaluation étaient l'innocuité et la variation absolue du pourcentage du VEMS.

Le traitement était associé à une augmentation du VEMS jusqu'à 13,8 points de la valeur prédite dans le groupe F508del–MF ( $p < 0,001$ ). Chez les patients homozygotes F508del, qui recevaient déjà l'association tézacaftor/ivacaftor, l'ajout de éléxacaftor a entraîné une augmentation de 11 points de VEMS ( $p < 0,001$ ). Dans les deux groupes, il y avait une diminution des concentrations de chlorure dans la sueur jusqu'à 39,1 mmol/L et une amélioration du domaine respiratoire du score CFQ-R jusqu'à 25,7 points.

À la suite de ces résultats prometteurs, un essai de phase 3 a été mené par l'équipe d'Heijerman et al.

## **2.2. Essai de phase 3 de la trithérapie éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor pendant 4 semaines chez des sujets atteints de mucoviscidose homozygotes pour le F508del (F/F)(62)**

Un essai de phase 3, multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé par substance active, d'éléxacaftor en association avec tézacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) chez 107 patients homozygotes âgés d'au moins 12 ans et porteurs d'une mutation *F508del* a été mené durant 4 semaines. Le VEMS théorique à l'inclusion était supérieur ou égal à 40%. Il a été mené dans 4 pays (Belgique, Pays-Bas, Royaume-Uni et États-Unis) en 2018.

L'objectif principal de l'essai était d'évaluer l'efficacité d'ELX en triple association avec TEZ/IVA, en comparaison avec TEZ/IVA seul, chez des patients homozygotes pour la mutation *F508del*.

Le critère d'évaluation principal était le changement absolu du VEMS à la 4<sup>ème</sup> semaine. Les principaux critères secondaires d'évaluation étaient la baisse du chlorure sudoral et l'amélioration du score de qualité de vie CFQ-R.

Les résultats ont montré une amélioration de 10,4 du VEMS théorique et de 0,4 pour le bras TEZ/IVA ( $p < 0,001$ ).

Parmi les critères de jugement secondaires mesurés, la variation d'ions chlorure dans la sueur à la semaine 4 était de -43,4 mmol/L dans le groupe de traitement contre 1,7 mmol/L dans le groupe TEZ/IVA seul ( $p < 0,001$ ).

Le CFQ-R a augmenté de 16 points chez les personnes recevant la trithérapie et a diminué de 1,4 points dans le groupe placebo ( $p < 0,001$ ).

Les avantages d'ELX/TEZ/IVA ont également été observés sur d'autres paramètres importants, y compris sur l'état nutritionnel. Bien que la durée du traitement dans cet essai n'ait été que de 4 semaines, il y a eu une augmentation de l'IMC et du poids dans le groupe ELX/TEZ/IVA par rapport à ceux qui ont reçu TEZ/IVA seul. Aucune amélioration du poids et de l'IMC n'a été observée dans une étude de 24 semaines sur TEZ/IVA dans la même population (56).

Pour rappel, une augmentation du taux d'exacerbations pulmonaires est associée à un déclin de la fonction pulmonaire (38). Dans cet essai de 4 semaines, on relève une réduction des exacerbations pulmonaires infectieuses de l'ordre de 63% dans le groupe ELX/TEZ/IVA par rapport au groupe TEZ/IVA (6).

La plupart des événements indésirables étaient légers ou modérés. Des événements indésirables graves sont survenus chez 4 % des participants recevant ELX/TEZ/IVA et 2 % recevant TEZ/IVA. Les événements indésirables les plus courants, ceux qui se sont produits chez > 10 % des participants dans l'un ou l'autre des groupes de traitement, étaient la toux et l'exacerbation pulmonaire. La toux est survenue plus fréquemment dans le groupe ELX/TEZ/IVA (15 % contre 8 %), tandis que l'exacerbation pulmonaire est survenue plus souvent dans le groupe TEZ/IVA (2 % contre 12 %).

En conclusion, cette étude a montré un avantage clinique, fonctionnel, et biologique robuste du ELX/TEZ/IVA par rapport à TEZ/IVA seul, et avec un profil d'innocuité favorable, chez les patients homozygotes F508del confirmant la capacité de cette combinaison à restaurer la fonction F508del-CFTR.

La limite de cette étude est sa durée limitée à seulement 4 semaines par rapport à la majorité des essais de phase 3 évaluant l'efficacité des modulateurs sur 24 semaines (3,4,56).

Mais comme démontré ci-après les effets prouvés à 4 semaines ont été maintenus dans l'essai de 24 semaines.

### **2.3. Etude de phase 3 de la combinaison éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor pendant 24 semaines (6)**

Un essai de phase 3 d'une durée de 24 semaines, randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo pour confirmer l'efficacité et l'innocuité de ELX/TEZ/IVA chez des patients âgés de 12 ans ou plus atteints de mucoviscidose avec des génotypes F508del à fonction minimale. Le critère d'évaluation principal était le changement absolu du VEMS par rapport à la valeur de base. Cette étude a été financée par les laboratoires Vertex.

Au total, 403 patients ont été randomisés et ont reçu au moins une dose de traitement actif ou un placebo. La triple combinaison éléxacaftor-tézacaftor-ivacaftor, par rapport au placebo, a entraîné une augmentation de 13,8 points du VEMS prédit à 4 semaines et de 14,3 points à 24 semaines. Un taux d'exacerbations pulmonaires réduit de 63 %, un score du domaine respiratoire sur le CFQ-R supérieure de 20,2 points et une concentration d'ions chlorure dans la sueur inférieure de 41,8 mmol/L ont été observés. L'IMC s'est également amélioré de manière significative ( $p < 0,001$  pour toutes les comparaisons). Les effets observés au cours du premier mois de traitement (62) se sont maintenus à 24 semaines. Le profil d'effets indésirables de la triple combinaison a été jugé acceptable. La plupart des effets indésirables étaient légers ou modérés. Des événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement à l'essai sont survenus chez 1 % des patients du groupe éléxacaftor-tézacaftor-ivacaftor.

L'association triple éléxacaftor-tézacaftor-ivacaftor a été efficace chez les patients atteints de mucoviscidose avec des génotypes à fonction minimale F508del, chez lesquels les schémas thérapeutiques antérieurs avec le modulateur CFTR étaient inefficaces.

#### **2.4. Étude de phase 3 « PROMISE » de la triple combinaison éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor sur 6 mois (63)**

L'efficacité de l'association éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor a été évaluée dans l'étude PROMISE entre novembre 2019 et mai 2020. Cette étude observationnelle prospective de 6 mois portait sur 487 patients âgés de 12 ans et plus ayant au moins une délétion F508. Parmi ces patients, 215 homozygotes pour la délétion F508 avaient recours à la combinaison tézacaftor/ivacaftor ou la combinaison lumacaftor/ivacaftor avant l'étude et 33 patients porteurs de l'allèle G551D recevaient l'ivacaftor.

Au bout de 6 mois, le VEMS s'est amélioré en moyenne de 9,76 points (IC à 95 %, 8,8 à 10,8 points). Ceux qui ne recevaient au préalable aucun modulateur ont eu l'amélioration la plus importante avec une augmentation du VEMS de 10,8 points (IC à 95 %, 9,3 à 12,4). A titre de comparaison, l'amélioration moyenne du VEMS après 6 mois d'utilisation d'ivacaftor chez une population porteuse de la mutation G551D (étude GOAL) était de 6,7 points (64). Les patients utilisant une bithérapie avant l'étude ont eu une augmentation de 9,2 points (IC à 95 %, 7,8 à 10,7) et ceux sous ivacaftor seul une augmentation moyenne de 6,1 points (IC à 95 %, 3,3 à 8,9).

Le CFQ-R a augmenté de 20,4 points contre 7,4 points dans l'étude GOAL précédemment citée. L'IMC a augmenté de 1,2 kg/m<sup>2</sup>.

La concentration d'ions chlorure dans la sueur a diminué de 41,7 mmol/L. Dans cette étude une corrélation entre l'augmentation du VEMS et la diminution de la concentration de chlorures dans la sueur a été observée par un test de Pearson ( $r = -0,19$  ;  $p < 0,005$ ). En effet une diminution de 10 mmol/L de chlorures était associée à une augmentation de 0,89% du VEMS (Figure 8). Le lien entre la restauration de la fonction CFTR et la clinique (amélioration du VEMS entre autres) laisse espérer qu'un bénéfice clinique durable est associé à la modulation de la fonction CFTR.

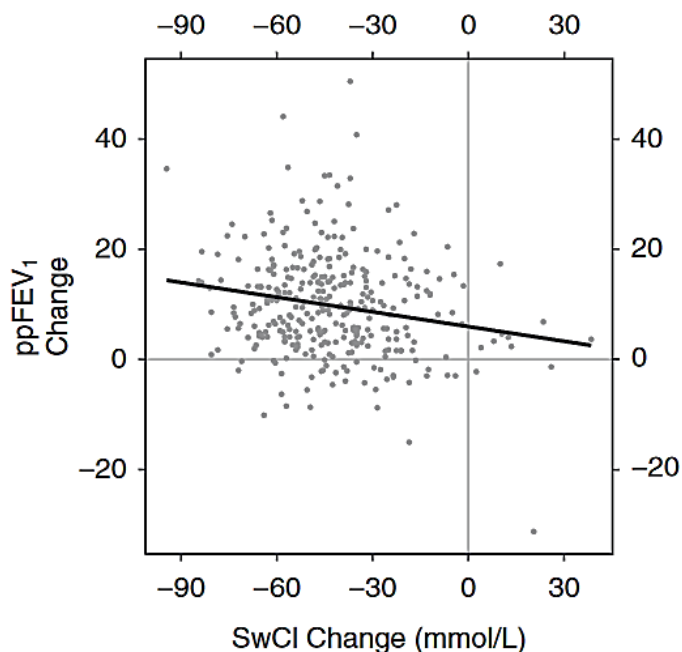


Figure 8: Corrélation entre le pourcentage prédit de la VEMS et la variation de la concentration en ions chlorure dans la sueur (mmol/L). (63)

Dans le contexte de pandémie au SARS-CoV-2, le taux d'exacerbations pulmonaires n'a pas été analysé à cause de l'impact potentiel de la distanciation sociale sur le résultat.

Lors de la visite de 6 mois, la proportion d'utilisateurs utilisant la dornase alfa (PULMOZYME®) a diminué de 6 % ( $p < 0,005$ ), la solution saline hypertonique de 9,8 % ( $p < 0,005$ ), l'azithromycine de 9,1 % ( $p < 0,01$ ) et les antibiotiques inhalés de 34 % par rapport au départ ( $p < 0,005$ ).

### 2.5. Évaluation de l'association éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor chez des sujets atteints de mucoviscidose âgés de 6 à 11 ans (69)

Compte tenu des fortes améliorations cliniques observées avec le traitement ELX/TEZ/IVA chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de  $\geq 12$  ans et le besoin d'un traitement efficace chez les patients les plus jeunes, un essai a évalué la pharmacocinétique, l'innocuité, la tolérance, l'efficacité et l'effet pharmacodynamique de la combinaison ELX/TEZ/IVA chez des enfants âgés de 6 à 11 ans.

L'étude a inclus 66 patients jusqu'en août 2020, homozygotes ou hétérozygotes pour la mutation F508del, avec un VEMS  $\geq 40$  % de la moyenne prédite et les a suivi sur 24 semaines.

Au bout de ces 24 semaines, le VEMS a augmenté de 10,2% (IC à 95% 7,9 à 12,6) pour l'ensemble des patients. Le CFQ-R s'est significativement amélioré de 7 points (IC à 95% 4,7 à 9,2). La concentration en chlorures dans la sueur a diminué de façon plus importante chez les patients du génotype F508del/F508del que chez les F508del/MF (-70,4 mmol/L contre -55,1 mmol/L). L'IMC a augmenté pendant les 24 semaines par rapport à la valeur à l'inclusion.

Soixante-cinq enfants (98,5 %) ont rapporté des effets indésirables, qui pour la plupart étaient de gravité légère (54,5 %) ou modérée (42,4 %) et généralement compatibles avec des manifestations de mucoviscidose ou d'infections infantiles courantes. Les plus fréquemment signalés comprenaient la toux, les maux de tête et la fièvre. Un seul enfant a présenté des effets indésirables graves dans l'étude. Il s'agissait d'événements concomitants d'infections à rhinovirus, à métag pneumovirus et de pneumonies (résolus grâce à une antibiothérapie parentérale).

Des taux élevés d'alanine aminotransférase (ALAT) et/ou d'aspartate aminotransférase supérieurs (ASAT) à trois fois la limite supérieure de la plage normale spécifique à l'âge sont survenus chez sept enfants (10,6 %). Parmi ceux-ci, un seul enfant (1,5 %) avait une élévation supérieure à cinq fois la limite supérieure. Au total sept enfants ont présenté des EI d'élévation des transaminases, tous d'intensité légère ou modérée. Il n'y a eu aucune interruption ou arrêt du médicament à l'étude en raison d'une perturbation du bilan hépatique.

Seize enfants (24,2%) ont présenté des éruptions cutanées, d'intensité légère ou modérée ; se résolvant dans la plupart des cas sans modification de la posologie du traitement. Aucun enfant n'avait des niveaux de créatine kinase supérieurs à cinq fois la limite supérieure de la plage normale spécifique à l'âge. Aucun effet indésirable lié à la tension artérielle n'a été signalé.

L'analyse préliminaire des données de la pharmacocinétique a confirmé le schéma posologique prévu :

- Enfant de < 30 kg : ELX 100 mg une fois par jour, TEZ 50 mg une fois par jour, et IVA 75 mg toutes les 12 h.
- Enfant de ≥ 30 kg reçoivent la dose complète adulte : ELX 200 mg une fois par jour, TEZ 100 mg une fois par jour et IVA 150 mg toutes 12 h.

L'aire sous la courbe des valeurs de concentrations en fonction du temps (ASC) pour ELX, TEZ et IVA se situait dans la plage d'exposition précédemment observée chez les enfants âgés de plus de 12 ans, tout comme les concentrations minimales et maximales observées moyennes. Ces simulations pharmacocinétiques ont confirmé que 30 kg était le seuil de poids optimal pour la transition de 50 % de la dose quotidienne adulte à la dose quotidienne adulte complète d'ELX/TEZ/IVA.

Ces résultats montrent donc une sécurité d'utilisation et une efficacité chez les enfants de 6 à 11 ans avec au moins une mutation F508del, encourageant son autorisation dans cette population.

### **2.6. Essai de phase 3 de l'association éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor chez les patients porteurs d'une mutation F508del –Gating et/ou F508del à fonction minimale (65)**

C'est une étude de phase 3, en double aveugle, randomisée et contrôlée par traitement actif auprès de 132 patients âgés de 12 ans ou plus atteints de mucoviscidose et de génotypes Phe508del-gating (mutation de classe III) ou Phe508del-fonction résiduelle. Après une période de 4 semaines avec l'ivacaftor ou l'association tézacaftor-ivacaftor, les patients ont été randomisés pour recevoir la triple association éléxacaftor-tézacaftor-ivacaftor ou un contrôle actif pendant 8 semaines. Le critère d'évaluation principal était le changement absolu du pourcentage du VEMS.

La trithérapie a permis une augmentation du VEMS de 3,7 points qui était supérieur de 3,7 points de pourcentage (IC à 95 % : 2,8 à 4,6) par rapport à la valeur initiale et supérieure de 3,5 points de pourcentage (IC à 95 % : 2,2 à 4,7) par rapport au contrôle actif et une concentration de chlorure dans la sueur plus faible de 22,3 mmol/L (IC à 95 % : 20,2 à 24,5 mM) comparativement au début de l'étude est de 23,1 mmol/L (IC à 95 % : 20,1 à 26,1) par rapport au contrôle actif ( $p < 0,001$  pour toutes les comparaisons).

Après 8 semaines de trithérapie, 50% des patients avaient des concentrations de chlorure dans la sueur inférieures à 30 mmol/L (contre 60 mmol/L avant la trithérapie) tandis que seulement 17,6 % des patients qui ont reçu le contrôle actif avaient des concentrations de chlorure dans la sueur inférieures à 30 mmol/L. Ce résultat reflète l'amélioration de la fonction CFTR avec le traitement éléxacaftor-tézacaftor-ivacaftor. Le CFQ-R sous l'ELX/TEZ/IVA était



de +10,3 points (IC à 95 % : 8,0 à 12,7) et avec le contrôle actif de +1,6 point (IC à 95 % : -0,8 à 4,1). L'incidence des événements indésirables était similaire dans les deux groupes.

### **2.7. Etude de phase 3 observationnelle de l'efficacité éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor en France sur des populations lourdement atteintes (66)**

Les essais cliniques de phase 3 publiés ont montré que la trithérapie améliore la fonction pulmonaire, l'état nutritionnel, le taux d'exacerbations pulmonaires chez les patients porteurs d'au moins une mutation F508del (6,62,63). Cependant dans les études cliniques précédemment citées, les patients atteints le plus sévèrement n'étaient pas inclus.

Une étude observationnelle de phase 3 prospective a été menée dans 47 CRCM chez ces patients en 2019. La trithérapie éléxacaftor-tézacaftor-ivacaftor était alors disponible en France par le programme d'accès anticipé, autorisation d'accès compassionnel ou précoce pour les patients atteints de mucoviscidose. Les critères d'octroi de l'accès précoce étaient : être âgé de 12 ans ou plus, avoir au moins une mutation F508del et une maladie respiratoire avancée caractérisée (VEMS < 40%) ou être en attente de transplantation pulmonaire. Ces patients atteints d'une maladie pulmonaire avancée sont à risque élevé d'effets indésirables et de complications liés aux médicaments.

Au total, 245 patients ont été traités par la trithérapie. Parmi eux, 187 patients n'avaient jamais reçu de modulateur du CFTR (76%), 41 avaient reçu et arrêté la combinaison lumacaftor/ivacaftor pour événement indésirable ou manque d'efficacité, 59 patients avaient un traitement modulateur du CFTR en cours.

Le principal critère de jugement était l'incidence sur la transplantation pulmonaire et le décès. Les critères secondaires d'efficacité étaient l'amélioration de la fonction pulmonaire et du poids chez les patients qui n'avaient pas été traités avec un modulateur du CFTR par rapport à ceux traités avec un autre modulateur CFTR (ivacaftor, lumacaftor-ivacaftor, ou tézacaftor-ivacaftor) au moment de l'initiation de l'éléxacaftor-tézacaftor-ivacaftor.

Les données sur les patients ont été recueillies à 1 mois et à 3 mois de traitement, puis ont été mises en commun.

L'augmentation absolue du VEMS était de 15,1 points ( $p < 0,001$ ).

Les analyses en sous-groupes ont montré que ceux qui n'ont pas été traités par un modulateur CFTR à l'initiation ont montré une augmentation absolue moyenne de 15,3 points ( $p < 0,001$ ) contre 14,6 points pour ceux traités par un modulateur ( $p < 0,001$ ). Il n'y a pas de différence significative entre les patients traités par un modulateur et ceux qui ne l'étaient pas. Pour les patients qui n'étaient pas insuffisants respiratoires chroniques à l'inclusion ( $n = 136$ ); traités avec de l'oxygène et/ou de la ventilation non-invasive (VNI); le VEMS a augmenté en moyenne de +16,2 points (+14,5 à +17,9;  $p < 0,0001$ ) et de +13,6 points (+11,6 à +15,7;  $p = 0,001$ ) chez les autres. Cette différence d'augmentation de la fonction respiratoire dans ces deux sous-groupes était significative ( $p = 0,004$ ) et montrait donc un gain fonctionnel plus marqué chez les patients non-insuffisants respiratoires.

L'augmentation moyenne (IC à 95 %) du poids était de 4,2 kg (3,9 à 4,6;  $p = 0,001$ ) dans l'ensemble et de 4,5 kg (4,1 à 4,9;  $p = 0,001$ ) chez les patients non traités avec un modulateur CFTR à l'initiation. Il était de 3,4 kg (2,7–14,0;  $p < 0,001$ ) chez ceux qui ont changé de traitement modulateur CFTR ( $n = 57$ ). L'augmentation de poids était plus importante chez les patients qui n'avaient pas été traités par un modulateur du CFTR auparavant ( $p = 0,02$ ). Aucune différence dans la prise de poids n'a été observée en comparant les sous-groupes insuffisants respiratoires et non insuffisants respiratoires ( $p = 0,43$ ).

À l'initiation de l'éléxacaftor–tézacaftor–ivacaftor, 43,4% des patients étaient traités par oxygénothérapie longue durée (OLD), 28,1 % par VNI et 18,2 % bénéficiaient d'une alimentation entérale. Ces différentes proportions ont diminué progressivement après l'introduction du traitement et à la fin du suivi. A 1 mois, le nombre de patient bénéficiant d'OLD est passé de 102 à 63 et enfin à 39 à 3 mois. A la fin du suivi (3 mois) la proportion des patients traités par OLD et par nutrition entérale avait diminué d'environ 50 % ( $p < 0,001$ ), et pour ceux sous VNI, la diminution était de 30 % ( $p = 0,001$ ).

Ces éléments montrent que la combinaison ELX/TEZ/IVA est associée à une amélioration clinique rapide également chez les patients atteints d'une maladie respiratoire plus avancée, permettant le sevrage de la ventilation non-invasive et/ou de l'oxygénothérapie, et donc dans certains cas le retrait des listes de transplantation pulmonaire.

En effet, à l'initiation, 16 patients étaient en cours d'évaluation pour une transplantation pulmonaire et 37 patients étaient candidats à une greffe rapide (dans les 3 prochains mois). A la fin de la période de suivi, seuls deux patients avaient finalement bénéficié d'une greffe de poumons. L'un avait été sur la liste pendant 112 jours avant initiation de la trithérapie éléxacaftor-tézacaftor-ivacaftor et a été greffé 5 jours plus tard. L'autre patient a reçu 9 jours de trithérapie avant d'être inscrit sur la liste d'attente et de bénéficier à son tour d'une greffe après deux jours d'attente. Onze des 15 patients qui étaient sur liste d'attente à l'initiation du traitement ont été retirés de la liste des candidats, et 36 sur 37 de ceux en cours d'évaluation pour inclusion ne répondaient plus aux critères de gravité clinique pour être candidats à la transplantation.

Les événements indésirables les plus fréquents comprenaient une éruption cutanée localisée chez 7,2 % des patients, une éruption cutanée généralisée (3,8%), un mal de tête (4,2 %), des symptômes gastro-intestinaux (10,2%) et des myalgies (4,7%).

Le profil de tolérance clinique était superposable à celui des précédentes études. Une augmentation de l'ALAT supérieure à trois fois la limite supérieure de normale (LSN) est survenue chez 2,5 % des patients, dont deux avec des résultats > 5 fois la LSN. Aucun des patients avec des enzymes hépatiques élevées n'avait de cirrhose du foie préexistante.

Une augmentation de la bilirubine > 3 LSN s'est produite dans 4,7% des patients dont 3 patients avec une cirrhose préexistante. Les niveaux de créatine phosphokinase ont augmenté (> 3 fois LSN) chez 3,4% des patients.

Tous ont pu continuer le traitement.

## **2.8. Evaluation des critères d'éligibilité à la transplantation pulmonaire et de l'amélioration clinique après 12 mois de traitement par éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor (67)**

Bien que ces résultats soient très encourageants, une incertitude persiste sur les résultats sur une période plus longue. Cette autre étude avait pour objectif de décrire l'évolution du patient vis-à-vis de la transplantation pulmonaire et son évolution clinique sur une période de suivi d'un an (clôture le 20 juillet 2021).

Les critères d'éligibilité sont les mêmes que pour la précédente étude (61).

A la fin de l'étude, la base de données du programme d'accès précoce ELX/TEX/IVA comprenait 331 patients avancées dans la maladie. Parmi ceux-ci, 65 patients ont été identifiés comme candidats à une greffe de poumon au moment de la mise en route du traitement : 17 patients étaient inscrits pour transplantation pulmonaire et 48 étaient en fin de bilan pré-transplantation et étaient considérés comme admissible à la liste de transplantation dans les trois prochains mois.

- 63 patients sont restés sans transplantation pulmonaire un an après le début du traitement.
- Seuls deux d'entre eux ont été transplantés : un est resté sur la liste pendant l'année complète, l'autre a été retiré pendant 6 mois et mis sur liste d'attente à nouveau en raison d'une amélioration clinique insuffisante.
- 61 patients ne répondaient plus aux critères de gravité clinique pour la transplantation.

Chez les patients traités par la trithérapie éléxacaftor-tézacaftor-ivacaftor qui n'étaient pas candidats à la greffe à l'entrée dans l'étude (n = 266), un décès sans greffe est survenu chez un patient atteint d'une maladie pulmonaire avancée et contre indiqué à la transplantation.

Au début du traitement, le VEMS a augmenté en moyenne de 13,4% (IC à 95 % : 10,3–16,5 % ; p < 0,001). Après cette augmentation initiale, le VEMS est resté stable tout au long de la période de suivi.

Le poids corporel médian était de 51,5 kg [45,0 ; 62,0] à l'initiation et augmentait progressivement jusqu'à 60,0 kg [55,9 ; 70,0].

Le recours à l'antibiothérapie parentérale a diminué de 86% permettant une amélioration de la charge de traitement.

La proportion de patients ayant eu des hospitalisations non programmées au cours de l'année précédant le début de traitement par éléxacaftor-tézacaftor-ivacaftor était de 90,5 %. Il a diminué à 31,8 % (p < 0,001) l'année suivante. Le traitement par ELX/TEZ/IVA a été bien toléré et aucun arrêt n'a été rapporté dans cette population pourtant très fragile.

Au moment de l'initiation, 46 des 63 patients étaient traités avec de l'oxygène à long terme et 33 requéraient de la ventilation non invasive. Au cours des mois suivants, de nombreux patients ont pu arrêter l'un ou les deux : à 12 mois, seuls 15 patients avaient encore

besoin d'oxygène et 10 patients étaient traités par ventilation non invasive, une diminution de 59% et 62%, respectivement (les deux comparaisons,  $p < 0,001$ ).

Le nombre de patients alimentés par sonde entérale était de 15 à l'entrée dans l'étude et a diminué à 3 patients à 12 mois.

Les principaux critères d'efficacité comparés dans ces études sont présentés dans le Tableau 4 ci-dessous.

Ces résultats très prometteurs que nous avons rapportés doivent encore être confirmés par des études à plus grande échelle qui sont attendues et dont les résultats seront prochainement disponibles.

Tableau 4 : Efficacité clinique du KAFTRIO® RF= fonction résiduelle, FM = fonction minimale

Etudes		Population			Critères d'évaluation			
Auteurs	Durée	Génotype	n	Modulateur avant l'initiation	VEMS (IC à 95%)	Concentration en ions chlorure en mmol/L	Variation d'IMC (kg/m <sup>2</sup> )	CFQ-R (points)
<b>Heijerman 2019 (62)</b>	4 semaines	F508del homozygotes	107		+10,0 (7,4 ;12,6) p<0,001	-45,1 (-50,1 ; -40,1) p<0,001	+0,6kg	+17,4 (11,8 ; 23,0) p<0,001
<b>Middleton 2019 Vs placebo(6)</b>	24 semaines	F508del-MF	403		+13,8 (12,1 ;15,4) p<0,001	-41,8 (-44,4 ; -39,3) p<0,001	+1,04 (0,85 ;1,23) p<0,001	+20,2(17,5 ;23,0) p<0,001
<b>Etude Promise 2020 (63)</b>	26 semaines	F508del homozygotes Ou G551D	248	Sans modulateur	+10,8 (9,3 ;12,4)	-43,2 (-46,2 ; -40,1)	+1,31 (1,01 ;1,61)	+22,5 (19,7 ; 25,54)
				IVA seul	+9,2 (7,8 ;10,7)	-23,9 ; (-31,0 ; -16,8)	+1,28 (0,47 ;2,09)	+18,5 (7,6 ; 29,4)
				LUM/IVA TEZ/IVA	+6,1 (3,3 ; 8,9)	-43,4 ; (-46,4 ; -40,4)	+1,17 (0,89 ;1,44)	+18,2 (15,2 ;21,2)
<b>Zemanick enfant de 6 à 11 ans 2020</b>	24 semaines	F508del homozygotes	66		+9,1% (6,3 ;11,9)	-55,1 (-59,0 ; -51,2)	+1,0	+6,9 (3,2 ;10,6)
		F508del-FM		+11,2% (7,2 ;15,2)	-70,4 (-75,6 ; -65,3)	+7,0 (3,9 ;10,1)		
<b>Burgel 2021 (66)</b>	12 semaines	Au moins 1 mutation F508del	179	Sans modulateur	+13,0 (8,0 ; 20,0) p=0,9		+4,0 (2,0 ; 6,0) p<0,02	
			57	Traité par modulateur	+14,0 (8,0 ; 20,0)		+3,0 (2,0 ; 5,0) p<0,02	
<b>Martin 2021(67)</b>	12 mois	Au moins 1 mutation F508del	63		+ 13,4%		+2,6 kg/m <sup>2</sup> (2,2 ; 3,0) p < 0,001	
<b>Barry 2021(65) Vs contrôle actif</b>	8 semaines	F508del -RF F508del-gating	258		+3,5 (2,2 ; 4,7) p < 0,001	-23,1 (20,1 ; 26,1) p < 0,001		+8,7

L'efficacité de Kaftrio<sup>®</sup>, constatée dans les essais cliniques, surpasse donc les thérapies jusqu'alors disponibles en termes de fonction pulmonaire, de qualité de vie, de réduction du chlorure dans la sueur, et la réduction de l'exacerbation pulmonaire avec un profil de tolérance tout à fait acceptable.

L'innocuité et l'efficacité des modulateurs CFTR chez les enfants dès 6 ans atteints de mucoviscidose ont également été étudiées.

### **3. Rôle du pharmacien dans la dispensation du Kaftrio<sup>®</sup>**

#### **3.1. Conditions de prescription et de délivrance**

La spécialité Kaftrio<sup>®</sup> est un médicament d'exception appartenant à la liste I comme les autres médicaments de la même classe pharmacothérapeutique disponibles sur le marché. Lors de la délivrance, il faut donc s'assurer que le médicament soit prescrit sur une ordonnance d'exception à 4 volets. La prescription initiale est hospitalière et semestrielle. Elle ne doit pas excéder 6 mois, le renouvellement n'est quant à lui pas restreint. La délivrance est possible en ville (68).

La prescription de Kaftrio<sup>®</sup> (éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor) et du Kalydeco<sup>®</sup> (ivacaftor) est réservée aux médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose. Si le génotype du patient n'est pas connu, un génotypage par une méthode fiable et validée devra être réalisé (68).

Dans la spécialité Kaftrio<sup>®</sup>, ivacaftor 75 mg, tézacaftor 50 mg et éléxacaftor 100 mg formulés en comprimés pelliculés oranges et oblongs, conditionnés en boîtes de 56.

Le pharmacien d'officine doit passer commande directement auprès des laboratoires Vertex. Le prix est fixé à 10 158,27 euros. Il est remboursé par la sécurité sociale à 65% aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM : traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation F508del et porteurs d'une mutation à fonction minimale.

Il peut être pris en charge au titre d'accès précoce (article L.162-16-5-1 du Code de la Sécurité sociale) dans l'indication : "en association avec KALYDECO<sup>®</sup> (ivacaftor), traitement

des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 à 11 ans hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale."(69)

Il est toujours prescrit en association à l'ivacaftor 150 mg (KALYDECO®).

### 3.2. Posologie

Le schéma de posologie associe 2 comprimés de Kaftrio® pris le matin et 1 comprimé de Kalydeco® en respectant un intervalle d'environ 12h entre les 2 prises.

La posologie doit être déterminée conformément au Tableau 5 ci-dessous

Tableau 5 : Recommandations posologiques

Âge	Dose du matin	Dose du soir
6 à < 12 ans, < 30 kg	Deux comprimés d'ivacaftor/tézacaftor/éléxacaftor 37,5 mg/25 mg/50 mg	Un comprimé d'ivacaftor 75 mg
6 à < 12 ans, ≥ 30 kg	Deux comprimés d'ivacaftor/tézacaftor/éléxacaftor 75 mg/50 mg/100 mg	Un comprimé d'ivacaftor 150 mg
>12 ans	Deux comprimés d'ivacaftor/tézacaftor/éléxacaftor 75 mg/50 mg/100 mg	Un comprimé d'ivacaftor 150 mg

### 3.3. Conseils au comptoir

Différents conseils doivent être dispensés par le pharmacien au moment de la dispensation du Kaftrio® :

- Prendre les comprimés avec un repas ou une collation riche en graisses contenant beurre, huile, œufs, fromages, fruits à coque, lait entier ou viande...
- Eviter de consommer des aliments ou des boissons contenant du pamplemousse durant le traitement.
- Avaler les comprimés entiers sans les croquer, les casser ou les fractionner.



- En cas d'oubli d'une dose datant de moins de 6h, prendre la dose omise le plus tôt possible et poursuivre le traitement habituel.
- Si l'oubli date de plus de 6h et concerne la prise de Kaftrio<sup>®</sup>, il faut prendre la dose oubliée dès que possible et ne pas administrer Kalydeco<sup>®</sup> le soir.  
Si l'oubli concerne le Kalydeco<sup>®</sup>, il est conseillé de ne pas rattraper la dose et poursuivre le traitement le matin suivant à l'heure habituelle.

### **3.4. Effets indésirables**

Ce médicament est contre indiqué en cas d'hypersensibilité à l'un des composants.

En cas de grossesse et d'allaitement :

- Il est conseillé de suspendre soit l'allaitement, soit le traitement en fonction du bénéfice pour la mère et l'enfant et prendre la précaution d'arrêter le traitement pendant la grossesse. Cependant, le risque pour la mère est que l'arrêt du traitement s'accompagne d'une diminution de la fonction pulmonaire, entraînant des complications au cours de la grossesse et de l'accouchement. Nous avons peu de recul sur ces données.
- De plus, en améliorant l'état général de santé, et en restaurant l'équilibre des sécrétions des muqueuses, la conséquence des modulateurs pourrait être une hausse de la fertilité chez les femmes pouvant mener à la survenue de grossesses non planifiées en cas d'absence de la contraception.

Les effets indésirables les plus courants sont des infections des voies respiratoires supérieures ; des rhinopharyngites, des céphalées, des sensations vertigineuses, des douleurs oropharyngées, des congestions nasales, des diarrhées et des douleurs abdominales. Une augmentation des transaminases ou des rashes cutanés sont très souvent relevés. L'incidence des rashes est plus élevée chez les patients qui prennent des contraceptifs hormonaux.

### **3.5. Interactions médicamenteuses**

La posologie doit être réduite en cas de co-administration d'inhibiteurs modérés (fluconazole, érythromycine, vérapamil...) ou puissants (kétoconazole, voriconazole, clarithromycine) du CYP3A4 : 2 comprimés de Kaftrio<sup>®</sup> ou 1 comprimé de Kalydeco<sup>®</sup> en alternance chaque matin sans prise de traitement le soir dans le premier cas, ou 2 comprimés

de Kaftrio® le matin 2 fois par semaine à J1 et J4 sans aucune prise de Kalydeco® dans le second cas.

L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (rifampicine, phénobarbital, phénytoïne, millepertuis) n'est pas recommandée avec les 2 médicaments en raison d'un risque de diminution de l'exposition systémique de Kaftrio®.

Il faut être prudent également en cas de co-administration de warfarine, glimépiride, glipizide, digoxine, ciclosporine, tacrolimus, statines, glibenclamide, répaglinide ; dont l'exposition systémique peut être augmentée.

Lors de la délivrance il faut donc s'appuyer sur le dossier pharmaceutique du patient (DP) et mener un interrogatoire précis des autres traitements pris.

Une surveillance toute particulière par un contrôle des taux d'ALAT et d'ASAT avant l'instauration du traitement, tous les 3 mois durant la première année de traitement puis 1 fois par an est recommandée. Le traitement sera interrompu si le taux d'ALAT ou d'ASAT est supérieur à 5 fois la limite normale supérieure.

## Discussion générale

Avant 2012, la prise en charge de la mucoviscidose reposait sur une détection précoce de la maladie associée à un suivi rapproché au sein des CRCM afin de ralentir la dégradation de la fonction respiratoire et de maintenir une qualité des soins. Cependant jusque-là, ces traitements restaient essentiellement symptomatiques et visaient à retarder l'apparition des complications inéluctables de la maladie.

La découverte du gène muté responsable en 1989 a permis d'ouvrir de nouveaux champs de recherches pour espérer traiter la cause sous-jacente et non plus uniquement ses conséquences. Grâce à ces avancées sur la compréhension de la physiopathologie de la maladie, et à la capacité des laboratoires à développer des thérapies ciblées, de nouveaux médicaments agissant directement au niveau de la protéine défectueuse ont pu voir le jour.

Ainsi, la mise sur le marché des modulateurs du CFTR dans l'arsenal thérapeutique a permis un changement de paradigme, puisqu'ils restaurent le fonctionnement de la protéine mutée. De par leur efficacité, et la modification de l'histoire de la maladie qu'ils permettent, ils se placent d'emblée comme traitement de fond de première intention chez les patients éligibles. L'introduction du tout premier potentioteur en 2012 : l'ivacaftor dans le traitement des patients porteurs de certaines mutations de classe III du gène CFTR ou d'une mutation R117H puis son association avec un ou deux correcteurs chez les patients homozygotes pour la mutation F508del (Orkambi®) en 2016, hétérozygotes pour F508del associée à d'autres mutations à fonction minimale (Symkevi®) ou au porteur d'au moins une mutation F508del® (Kaftrio®) en 2021 a permis de cibler près de 90% des malades.

Leur efficacité était déjà visible lors des essais cliniques : amélioration de la fonction respiratoire, diminution du chlorure sudoral, meilleur état nutritionnel. Ces effets se confirment avec les premières études en conditions réelles. Dans les prochaines années nous pourrions peut-être observer que son utilisation dès le plus jeune âge pourrait limiter les dégâts structuraux occasionnés sur les organes par la maladie.

L'efficacité de la trithérapie Kaftrio® constatée dans les essais cliniques, surpasse celles des autres traitements disponibles en termes d'amélioration de la fonction pulmonaire, de qualité de vie, de réduction d'ions chlorure dans la sueur, et la réduction des exacerbations

respiratoires. L'innocuité et l'efficacité des modulateurs CFTR chez les enfants atteints de mucoviscidose ont également été montrées.

L'utilisation de la trithérapie est devenue essentielle chez la plupart des patients atteints de la mucoviscidose porteurs de la mutation F508del.

Ces résultats très prometteurs que nous avons rapportés doivent encore être confirmés par des études à plus grande échelle qui sont attendues et dont les résultats seront prochainement disponibles. De par sa population cible plus importante, la délivrance de ces modulateurs sera plus fréquente qu'auparavant. Le pharmacien d'officine devra après avoir vérifié les conditions de prescription lors de la primo-délivrance, expliquer le traitement et le plan de prise. Il incombe au pharmacien d'insister sur les précautions de prise et d'emploi (lors d'un repas riche en lipides par exemple) et sur les conduites à tenir en cas d'oubli.

Presque 10% des patients ne pourront cependant pas bénéficier de traitement. La recherche est toujours en cours pour élargir ces thérapeutiques au plus grand nombre.

## Annexes

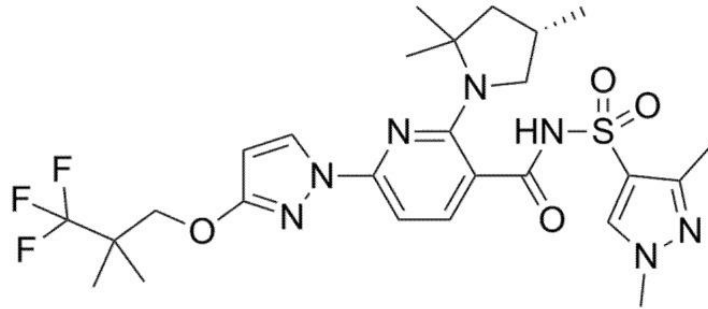


Figure 9 : Structure chimique de l'éléxacaftor (70)

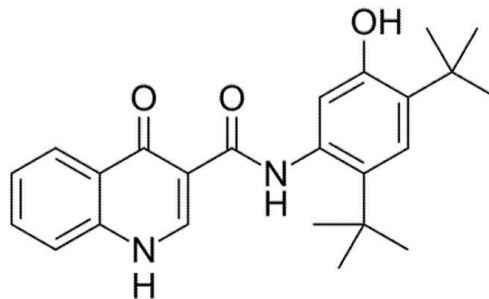


Figure 10: Structure chimique de l'ivacaftor (70)

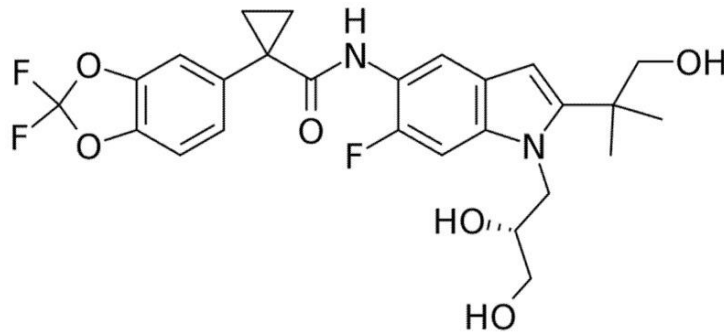


Figure 11: Structure chimique du tézacaftor (70)



Figure 12 : Structure chimique du lumacaftor (70)

## Bibliographie

1. Dehillote C, Lemonnier L. Registre Français de la Mucoviscidose. Bilan des données 2020. [cité 1 sept 2022]; Disponible sur: [https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/rapport\\_annuel\\_francais\\_2020\\_vf\\_0.pdf](https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/rapport_annuel_francais_2020_vf_0.pdf)
2. Dehillote C, Lemonnier L. Registre Français de la mucoviscidose. Bilan des données 2019. [cité 1 sept 2022]; Disponible sur: [https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre\\_2019\\_vf.pdf](https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre_2019_vf.pdf)
3. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 3 nov 2011;365(18):1663-72.
4. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 16 juill 2015;373(3):220-31.
5. Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF, et al. VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med*. 25 oct 2018;379(17):1612-20.
6. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 7 nov 2019;381(19):1809-19.
7. Liou TG. Orphanet: Mucoviscidose [Internet]. 2020 [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=fr&Expert=586](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=fr&Expert=586)
8. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. sept 2008;7(5):450-3.
9. INFO/INTOX sur la mucoviscidose [Internet]. Fondation pour la Recherche Médicale. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.frm.org/recherches-maladies-rares/mucoviscidose/info-intox-mucoviscidose>
10. Bareil C, Bergougnoux A. CFTR gene variants, epidemiology and molecular pathology. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. févr 2020;27 Suppl 1:eS8-12.
11. Bergeron C, Cantin AM. Cystic Fibrosis: Pathophysiology of Lung Disease. *Semin Respir Crit Care Med*. déc 2019;40(06):715-26.
12. De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. août 2016;4(8):662-74.
13. Becq F. CFTR et les anomalies des transports ioniques dans la mucoviscidose. *Arch Pédiatrie*. 1 sept 2003;10:S325-32.
14. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr*. févr 2017;181S:S4-S15.e1.

15. Castellani C, Assael BM. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cell Mol Life Sci.* 1 janv 2017;74(1):129-40.
16. Moss RB. Long-term benefits of inhaled tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis. *Chest.* janv 2002;121(1):55-63.
17. Wainwright BJ, Scambler PJ, Schmidtke J, Watson EA, Law HY, Farrall M, et al. Localization of cystic fibrosis locus to human chromosome 7cen-q22. *Nature.* 28 déc 1985;318(6044):384-5.
18. Ishiguro H, Steward M, Naruse S. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator and SLC26 transporters in HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> secretion by pancreatic duct cells. *Sheng Li Xue Bao.* 25 août 2007;59(4):465-76.
19. Kopelman H, Corey M, Gaskin K, Durie P, Weizman Z, Forstner G. Impaired chloride secretion, as well as bicarbonate secretion, underlies the fluid secretory defect in the cystic fibrosis pancreas. *Gastroenterology.* août 1988;95(2):349-55.
20. Sturgess JM. Structural and developmental abnormalities of the exocrine pancreas in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1984;3 Suppl 1:S55-66.
21. Sommerburg O, Schenk JP. [Abdominal manifestations in cystic fibrosis : Clinical review]. *Radiol.* sept 2020;60(9):781-90.
22. Lai HJ, Cheng Y, Farrell PM. The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening: evidence from the United States Cystic Fibrosis Foundation registry data. *J Pediatr.* sept 2005;147(3 Suppl):S57-63.
23. Mushtaq I, Wright VM, Drake DP, Mearns MB, Wood CB. Meconium ileus secondary to cystic fibrosis. The East London experience. *Pediatr Surg Int.* juill 1998;13(5-6):365-9.
24. Durieu I, Marguet C. Plan national de Diagnostic et de Soins : Mucoviscidose. 2017.
25. Quinzii C, Castellani C. The cystic fibrosis transmembrane regulator gene and male infertility. *J Endocrinol Invest.* 1 nov 2000;23(10):684-9.
26. Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, Drevinek P, Foweraker J, Havermans T, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. *J Cyst Fibros.* mai 2014;13:S3-22.
27. Hartert M, Senbaklavaci Ö, Gohrbandt B, Fischer BM, Buhl R, Vahl CF. Lung Transplantation: a Treatment Option in End-Stage Lung Disease. *Dtsch Ärztebl Int.* févr 2014;111(7):107-16.
28. Masson E. Vaccination des patients atteints de mucoviscidose [Internet]. *EM-Consulte.* [cité 20 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/728188/vaccination-des-patients-atteints-de-mucoviscidose>
29. Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* juin 2011;10 Suppl 2:S24-28.
30. Pedreira CC, Robert RGD, Dalton V, Oliver MR, Carlin JB, Robinson P, et al. Association of body composition and lung function in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* mars 2005;39(3):276-80.

31. Wiuf C. Do delta F508 heterozygotes have a selective advantage? *Genet Res.* août 2001;78(1):41-7.
32. Andersen DH. CELIAC SYNDROME: V. Genetics of Cystic Fibrosis of the Pancreas With a Consideration of Etiology. *Am J Dis Child.* 1 juill 1946;72(1):62.
33. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science.* 8 sept 1989;245(4922):1073-80.
34. Résumé des caractéristiques du produit - PULMOZYME 2500 U/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 17 avr 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60866491&typedoc=R>
35. Behnke J, Feige MJ, Hendershot LM. BiP and its nucleotide exchange factors Grp170 and Sil1: mechanisms of action and biological functions. *J Mol Biol.* 10 avr 2015;427(7):1589-608.
36. Bellec J, Bacchetta M, Losa D, Anegón I, Chanson M, Nguyen TH. CFTR inactivation by lentiviral vector-mediated RNA interference and CRISPR-Cas9 genome editing in human airway epithelial cells. *Curr Gene Ther.* 2015;15(5):447-59.
37. Lebecque et al. - 2018 - Mucoviscidose le tournant des modulateurs.pdf [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.louvainmedical.be/sites/default/files/content/article/pdf/lmed-02-2019-09-pneumologie.pdf>
38. Sanders DB, Bittner RCL, Rosenfeld M, Hoffman LR, Redding GJ, Goss CH. Failure to Recover to Baseline Pulmonary Function after Cystic Fibrosis Pulmonary Exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 sept 2010;182(5):627-32.
39. Vertex Pharmaceuticals (Canada) Incorporated. Monographie de ORKAMBI [Internet]. 2019 [cité 4 sept 2022]. Disponible sur: [https://pi.vrtx.com/files/Canadapm\\_orkambi\\_fr.pdf](https://pi.vrtx.com/files/Canadapm_orkambi_fr.pdf)
40. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PDJ, Burton B, Cao D, Neuberger T, et al. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. *Proc Natl Acad Sci.* 3 nov 2009;106(44):18825-30.
41. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 juin 2013;187(11):1219-25.
42. Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, Boyle MP, Dunitz JM, Durie PR, et al. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. *N Engl J Med.* 18 nov 2010;363(21):1991-2003.
43. Haute Autorité de Santé - KALYDECO 150 mg (ivacaftor) [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3302605/fr/kalydeco-150-mg-ivacaftor](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3302605/fr/kalydeco-150-mg-ivacaftor)
44. Frost FJ, Nazareth DS, Charman SC, Winstanley C, Walshaw MJ. Ivacaftor Is Associated with Reduced Lung Infection by Key Cystic Fibrosis Pathogens. A Cohort Study Using National Registry Data. *Ann Am Thorac Soc.* nov 2019;16(11):1375-82.



45. Reznikov LR, Abou Alaiwa MH, Dohrn CL, Gansemer ND, Diekema DJ, Stoltz DA, et al. Antibacterial properties of the CFTR potentiator ivacaftor. *J Cyst Fibros*. sept 2014;13(5):515-9.
46. Food And Drug Administration. Highlights of Prescribing Information [Internet]. 2017 [cité 4 sept 2022]. Disponible sur: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/203188s022l\\_207925s003lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/203188s022l_207925s003lbl.pdf)
47. Yu H, Burton B, Huang CJ, Worley J, Cao D, Johnson JP, et al. Ivacaftor potentiation of multiple CFTR channels with gating mutations. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. mai 2012;11(3):237-45.
48. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence, Avis du 7 Novembre 2012, KALYDECO 150mg. 2012.
49. Lumacaftor : substance active à effet thérapeutique - VIDAL [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/lumacaftor-24613.html>
50. Konstan MW, McKone EF, Moss RB, Marigowda G, Tian S, Waltz D, et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. *Lancet Respir Med*. févr 2017;5(2):107-18.
51. European Medicines Agency. An overview of Orkambi and why it is authorised in the EU [Internet]. 2018 [cité 4 sept 2022]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/orkambi-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/orkambi-epar-medicine-overview_en.pdf)
52. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence, Avis du 22 Juin 2016, lumacaftor / ivacaftor [Internet]. 2016 [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2656337/fr/orkambi-lumacaftor/-ivacaftor-correcteur-et-potentialisateur-du-gene-cftr](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2656337/fr/orkambi-lumacaftor/-ivacaftor-correcteur-et-potentialisateur-du-gene-cftr)
53. Melao A. Orkambi Benefits CF Patients But Risks Evident in Those Who Can't Tolerate It, French Study Finds [Internet]. 2019 [cité 9 mai 2022]. Disponible sur: <https://cysticfibrosisnewstoday.com/2019/10/15/orkambi-benefit-cf-patients-but-risks-evident-those-cannot-tolerate-it-french-study-finds/>
54. European Medicines Agency. Symkevi : Résumé des caractéristiques du Produit [Internet]. 2018. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/symkevi-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/symkevi-epar-product-information_fr.pdf)
55. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Phe508del and a Residual Function Mutation. *N Engl J Med*. 23 nov 2017;377(21):2024-35.
56. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med*. 23 nov 2017;377(21):2013-23.
57. Masson E. Intérêt de l'index de clairance pulmonaire dans les formes frontières de mucoviscidose [Internet]. EM-Consulte. [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1101500/interet-de-l-index-de-clairance-pulmonaire-dans-le>

58. Haute Autorité de Santé. Avis d'efficience du 16 Juin 2020 SYMKEVI (Vertex Pharmaceuticals) [Internet]. 2020 [cité 4 sept 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-10/symkevi\\_16062020\\_avis\\_economique.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-10/symkevi_16062020_avis_economique.pdf)
59. Haute Autorité de Santé. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 27 OCTOBRE 2021 ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor Nouvelle indication [Internet]. 2021 [cité 4 sept 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19452\\_KAFTRIO%20KALYDECO\\_PIC\\_EI\\_Avis%20def\\_CT19451\\_19452.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19452_KAFTRIO%20KALYDECO_PIC_EI_Avis%20def_CT19451_19452.pdf)
60. Bear CE. A Therapy for Most with Cystic Fibrosis. *Cell*. janv 2020;180(2):211.
61. Pranke I, Golec A, Hinzpeter A, Edelman A, Sermet-Gaudelus I. Emerging Therapeutic Approaches for Cystic Fibrosis. From Gene Editing to Personalized Medicine. *Front Pharmacol*. 27 févr 2019;10:121.
62. Flume PA, Liou TG, Borowitz DS, Li H, Yen K, Ordoñez CL, et al. Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. *Chest*. sept 2012;142(3):718-24.
63. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, et al. 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. *The Lancet*. nov 2019;394(10212):1940-8.
64. Nichols DP, Paynter AC, Heltshe SL, Donaldson SH, Frederick CA, Freedman SD, et al. Clinical Effectiveness of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in People with Cystic Fibrosis: A Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 205(5):529-39.
65. Rowe SM, Heltshe SL, Gonska T, Donaldson SH, Borowitz D, Gelfond D, et al. Clinical Mechanism of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Potentiator Ivacaftor in G551D-mediated Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juill 2014;190(2):175-84.
66. Barry PJ, Mall MA, Álvarez A, Colombo C, de Winter-de Groot KM, Fajac I, et al. Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del-Gating and -Residual Function Genotypes. *N Engl J Med*. 26 août 2021;385(9):815-25.
67. Burgel PR, Durieu I, Chiron R, Ramel S, Danner-Boucher I, Prevotat A, et al. Rapid Improvement after Starting Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 juill 2021;204(1):64-73.
68. Martin C, Reynaud-Gaubert M, Hamidfar R, Durieu I, Murriss-Espin M, Danner-Boucher I, et al. Sustained effectiveness of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in lung transplant candidates with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. mai 2022;21(3):489-96.
69. Haute Autorité de Santé. KAFTRIO / KALYDECO (KAFTRIO : ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor / KALYDECO : ivacaftor) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 4 sept 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3220388/fr/kaftrio/-kalydeco-kaftrio-ivacaftor/-tezacaftor/-elexacaftor/-kalydeco-ivacaftor](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3220388/fr/kaftrio/-kalydeco-kaftrio-ivacaftor/-tezacaftor/-elexacaftor/-kalydeco-ivacaftor)
70. KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg cp pellic [Internet]. VIDAL. [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/kaftrio-75-mg-50-mg-100-mg-cp-pellic-215740.html>

71. Meoli A, Fainardi V, Deolmi M, Chiopris G, Marinelli F, Caminiti C, et al. State of the Art on Approved Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Modulators and Triple-Combination Therapy. *Pharmaceuticals*. 15 sept 2021;14(9):928.





Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2022/2023

**Nom : DESPLANQUE**

**Prénom : Marie-Sarah**

**Titre de la thèse : Place de la trithérapie éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor (Kaftrio®/Kalydeco®) dans la prise en charge de la mucoviscidose**

**Mots-clés :**

**Mucoviscidose – prise en charge - modulateurs du CFTR – éléxacaftor - tézacaftor – ivacaftor – Kaftrio® –Kalydeco®**

---

**Résumé**

Avant 2012, la prise en charge de la mucoviscidose reposait sur une détection précoce de la maladie associée à un suivi rapproché au sein des centres de référence afin de ralentir la dégradation de la fonction respiratoire. Ces traitements restaient essentiellement symptomatiques et visaient à retarder l'apparition des complications inéluctables de la maladie. Depuis, des thérapies prometteuses permettant de restaurer la fonction CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*) sont devenues disponibles et ont amélioré la qualité de vie de nombreux patients. Ces médicaments appelés modulateurs du CFTR, servent à corriger, potentialiser, stabiliser ou amplifier la fonction du canal défectueux. L'ivacaftor (KALYDECO®) chef de file de cette nouvelle classe, appartenant à la catégorie des « potentiateurs de CFTR », a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en octobre 2012. Plus tard, une bithérapie associant l'ivacaftor et le lumacaftor (ORKAMBI®) a été commercialisée, avec une activité correctrice du trafic de la protéine CFTR. Plusieurs autres correcteurs ont ensuite été développés comme l'association ivacaftor-tézacaftor (SYMKEVI®) ou encore l'association ivacaftor-tézacaftor-éléxacaftor (KAFTRIO®). De par son efficacité constatée dans les essais cliniques, l'utilisation de la trithérapie est devenue essentielle chez la plupart des patients atteints de la mucoviscidose porteurs de la mutation F508del. Près de 80 à 90% des patients peuvent en bénéficier. La délivrance de ces modulateurs est donc plus fréquente qu'auparavant. Le pharmacien d'officine joue un rôle clé dans la dispensation et le bon usage de ces médicaments afin d'accompagner au mieux les patients atteints de mucoviscidose.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Carnoy Christophe, Professeur des Universités - Immunologie, Université de Lille

**Assesseurs :**

Simon Nicolas, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Université de Lille, CHRU de Lille

Binauld Maude, Docteur en Pharmacie, Bruay-la-Buissière