

# Une révolution dans le traitement de la mucoviscidose : les modulateurs du CFTR

*6e Journée de pneumo allergologie pédiatrique Midi-Pyrénées  
Septembre 2023*

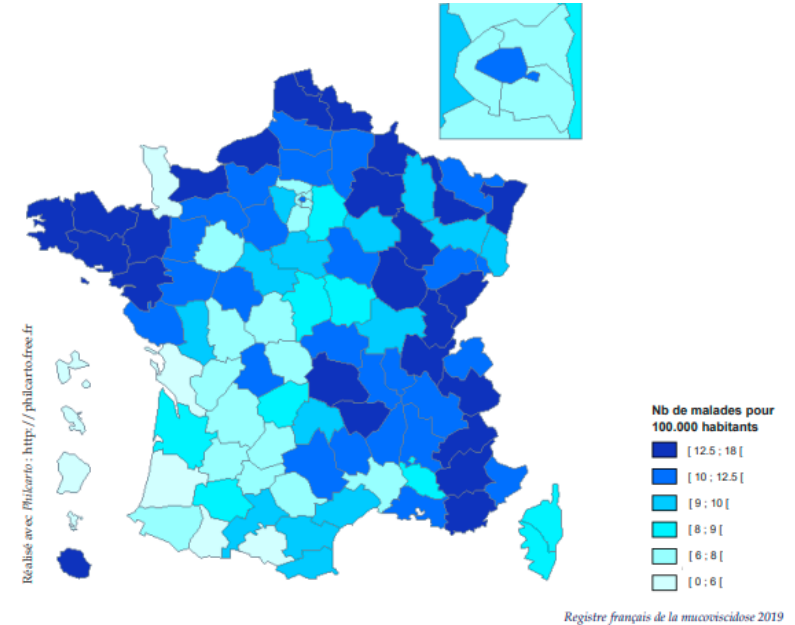
**DR ROUSSEL LAURÈNE**  
**ASSISTANTE PNEUMO-PÉDIATRIE**  
*CRCM PÉDIATRIQUE, DR MITTAINÉ, DR LABOURET, DR RODITIS*



# MUCOVISCIDOSE

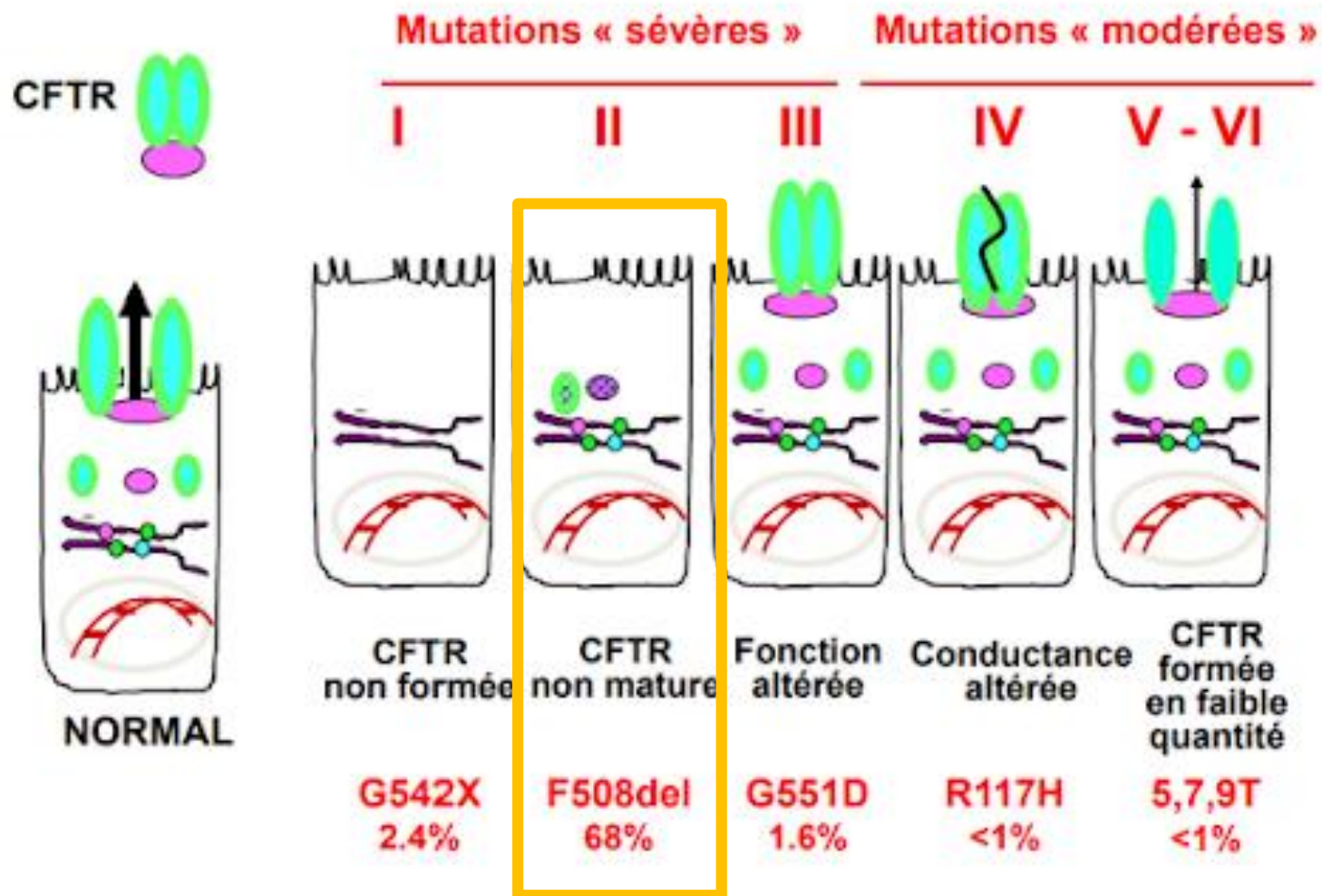
# EPIDEMIOLOGIE

- Maladie AR létale la plus courante (caucasiens)
  - Gène CFTR (chromosome 7)
  - Protéine CFTR = régulatrice de la conduction transmembranair
    - Surface des épithéliums glandulaires

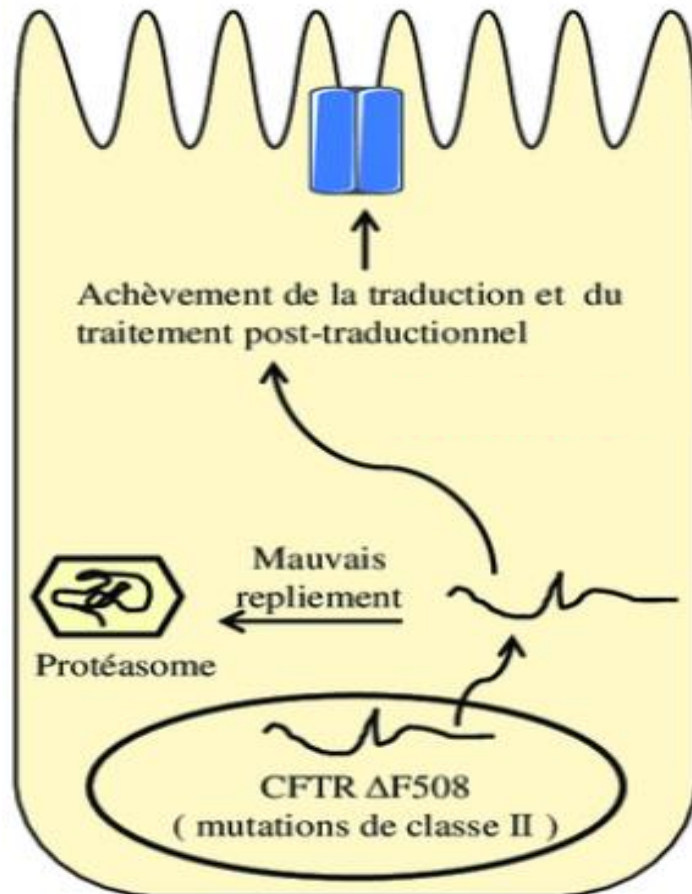


- En France
  - **7000 à 8000** patients en France dont 43% d'enfants
  - Environ **140 enfants** au CRCM Toulouse
  - Maladie initialement pédiatrique puis inversion avec les progrès thérapeutiques.

# CLASSES MUTATION CFTR



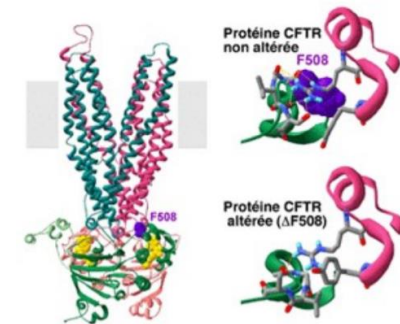
# MECANISME PROTEINE CFTR-F508DEL



🚫 Anomalie de la glycosylation



🚫 Mauvais repliement



🚫 Anomalie de maturation



🚫 Destruction dans le RE

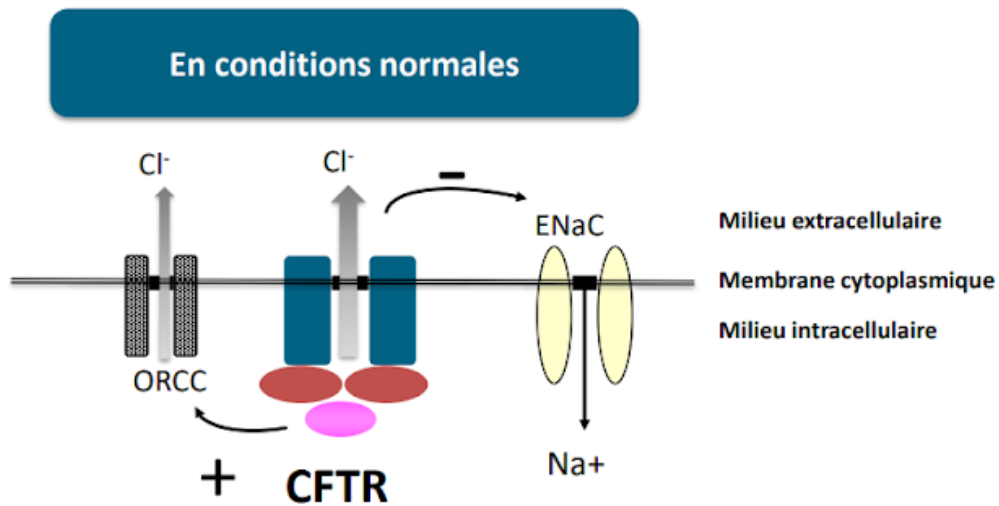


🚫 Défaut de transport

# ANOMALIE PROTEINE CFTR

## La protéine CFTR

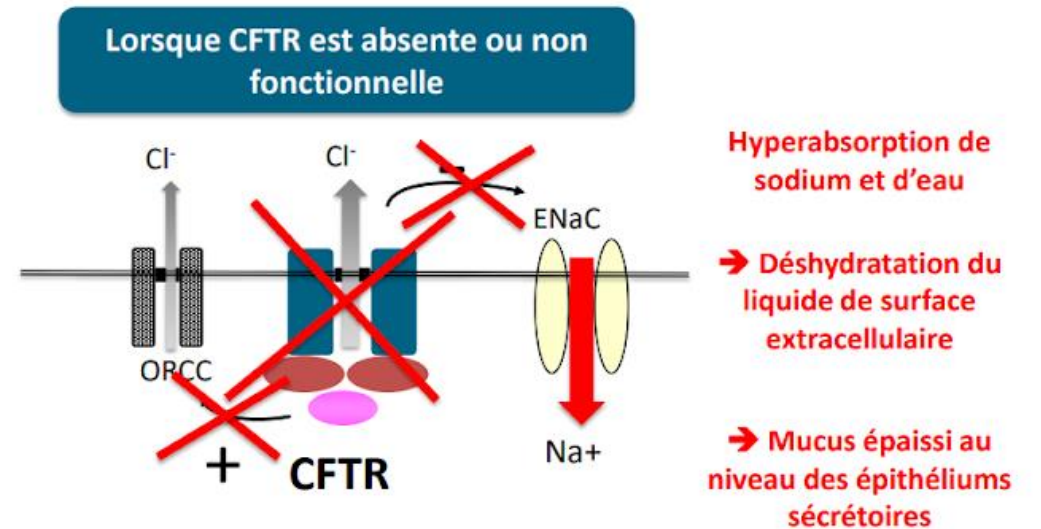
Canal chlore et régulateur d'autres canaux ioniques



ORCC : outward rectifying chloride channel  
ENaC : canal sodique

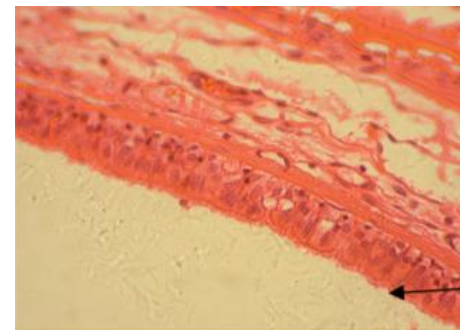
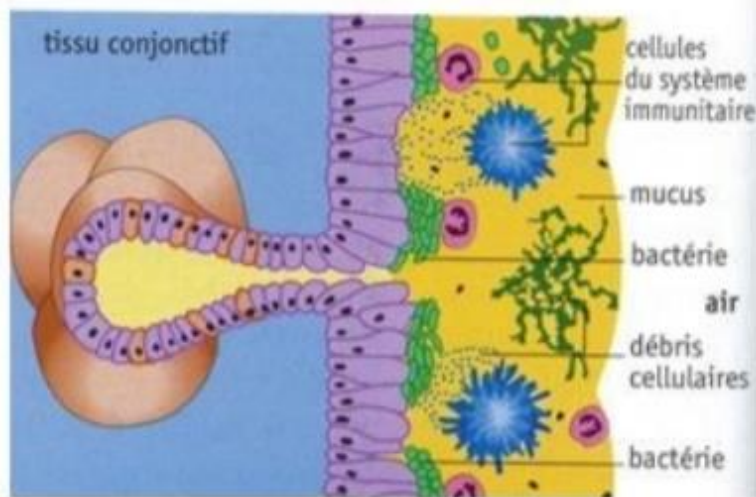
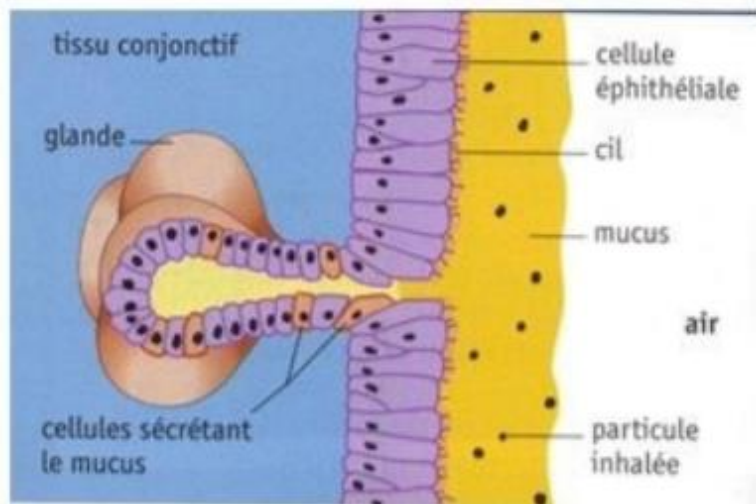
## La protéine CFTR

Canal chlore et régulateur d'autres canaux ioniques



ORCC : outward rectifying chloride channel  
ENaC : canal sodique

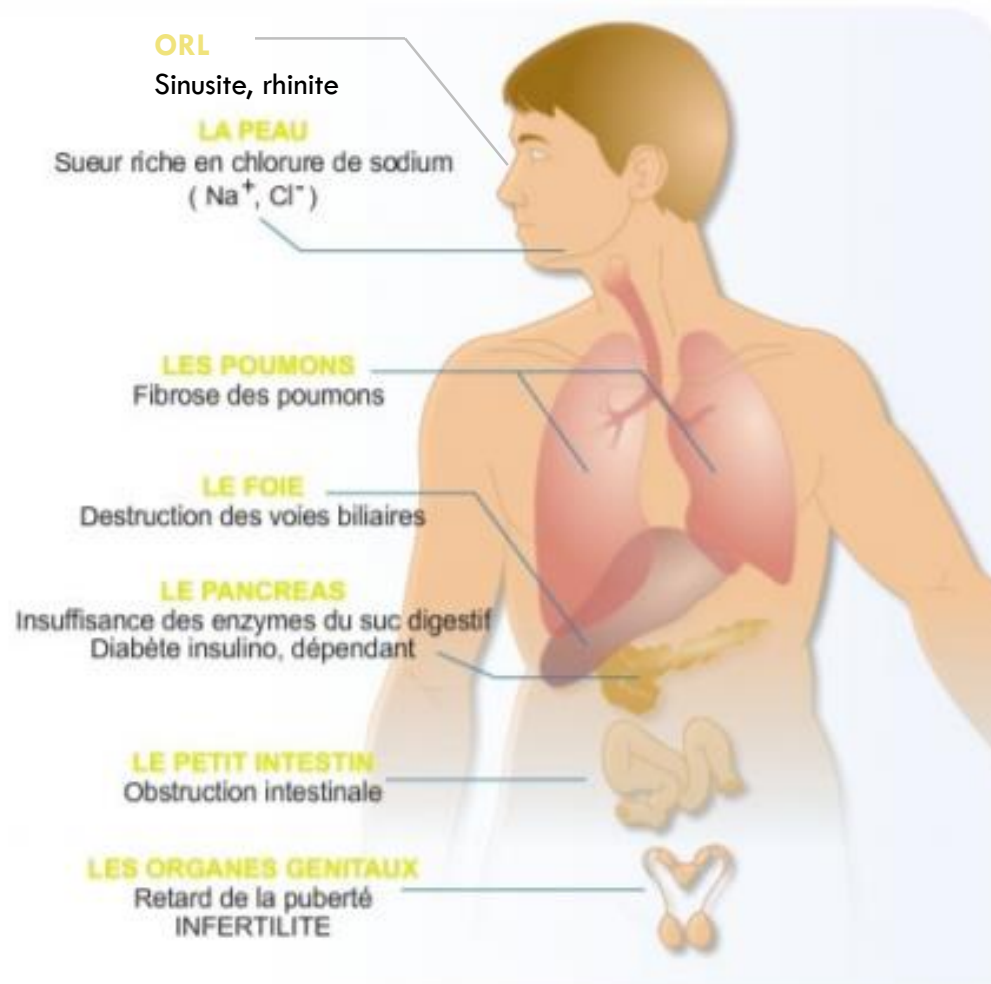
# CONSEQUENCE ANATOMO-PATHOLOGIQUE



Coupe d'épithélium pulmonaire (x100)

- 🚫 Anomalie d'hydratation
- ↓
- 🚫 Mucus visqueux
- ↓
- 🚫 Clairance muco-ciliaire inadéquate
- ↓
- 🚫 Inflammation ↔ Infection
- ↓
- 🚫 Destruction des bronches

# CLINIQUE : MALADIE MULTI-ORGANE



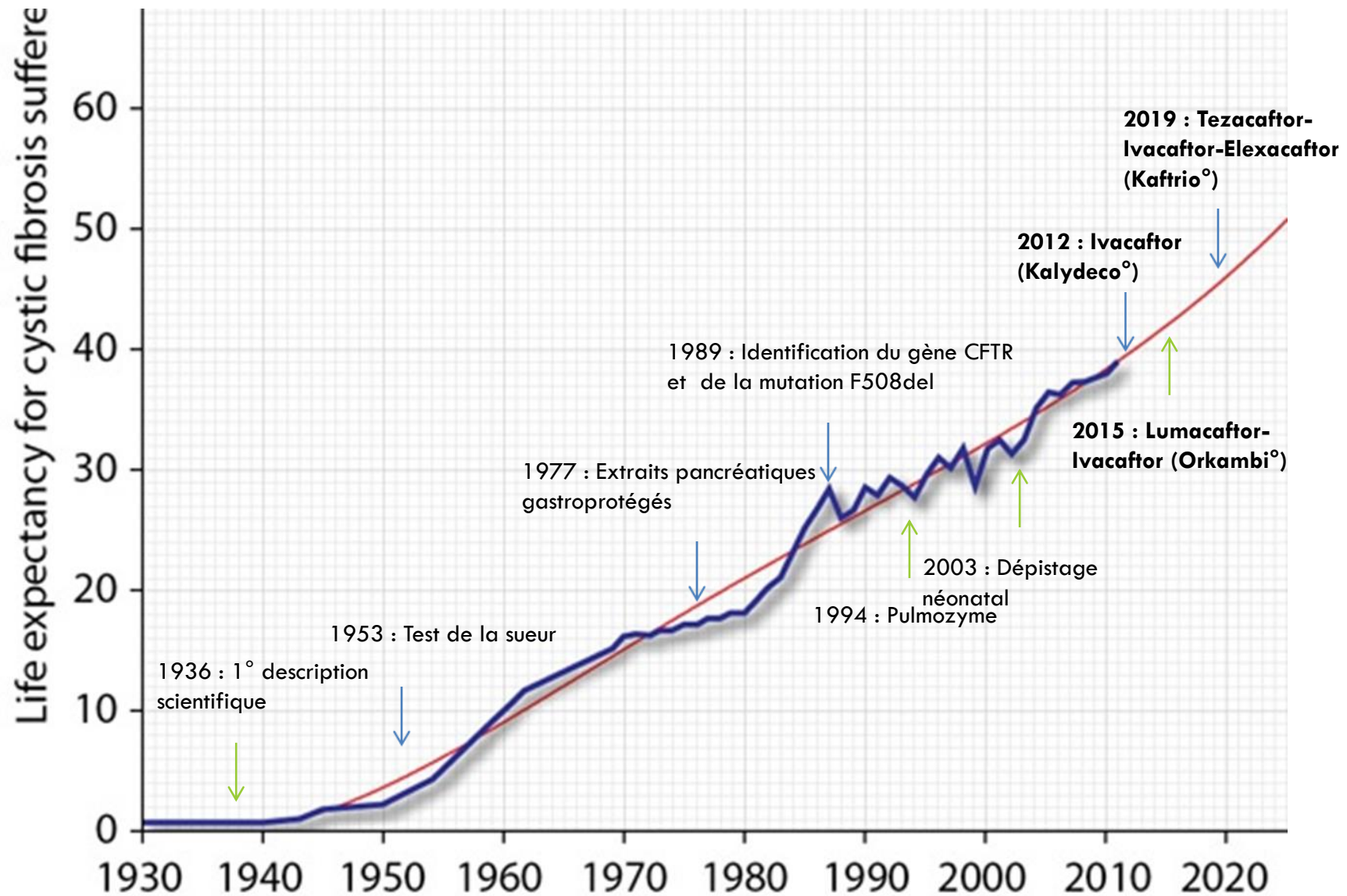
- 🚫 Atteinte respiratoire grevant la morbi-mortalité
  - 🫁 Toux productive
  - 🫁 Exacerbation infectieuse
  - 🫁 Insuffisance respiratoire aigüe
  - 🫁 Détérioration du VEMS
- 🚫 Destruction pulmonaire
  - 🫁 Insuffisance respiratoire chronique



# THERAPEUTIQUE

*Un siècle d'avancées jusqu'au*  
**KAFTRIO<sup>®</sup>** (*Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor*)

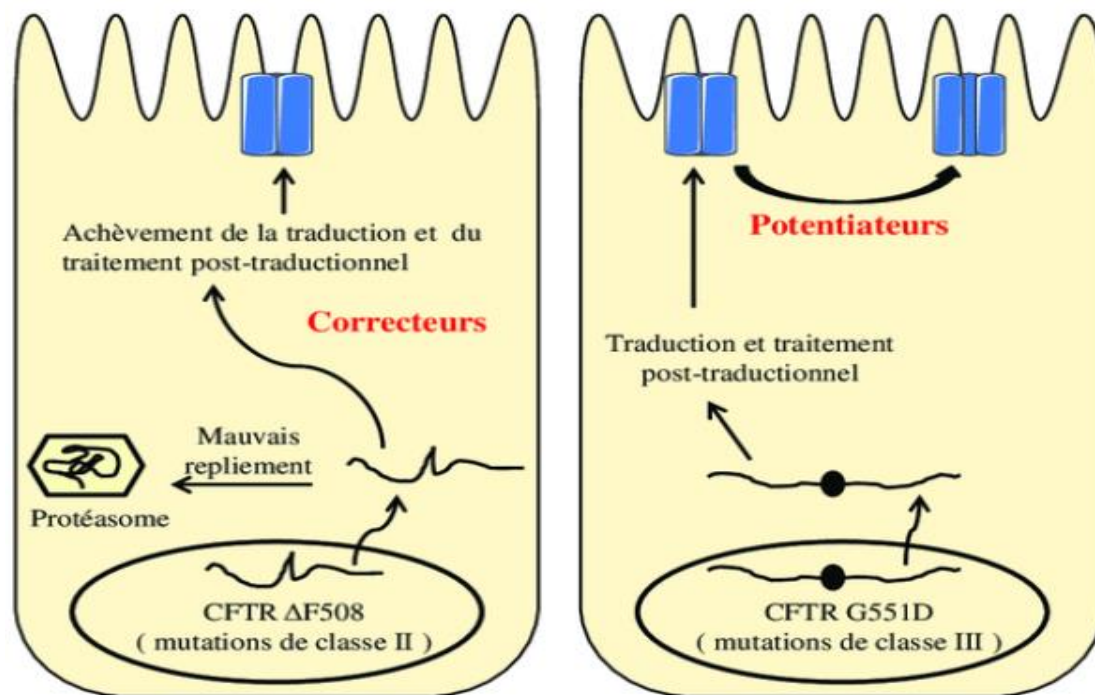




# KAFTRIO : QU'EST CE QUE C'EST ?

👤 Tri-thérapie protéinique

👤 Une prise matin et soir quotidiennement



- Surveillance :
  - BH/ 3 mois pendant 1 an
  - FO/an



**Permet une restauration partielle de l'activité CFTR**

# LE KAFTRIO POUR QUI ?

Classe d'âge/profil génétique	F508del/ autre mutation	177 mutations FDA ou gating (NON F508del)	NON F508 del, NON 177 mutations FDA ou gating	Mutation codon STOP (10%)
12 ans et plus	Kaftrio®	Kaftrio® Accès précoce	Kaftrio® Accès compassionnel	NON ELIGIBLE
6-11 ans	Kaftrio®	<u>Kaftrio®</u> <u>Accès précoce</u>	<u>Kaftrio®</u> <u>Accès compassionnel</u>	NON ELIGIBLE
2-5 ans	<u>Kaftrio®</u> <u>Accès précoce</u>	NON ELIGIBLE	NON ELIGIBLE	NON ELIGIBLE
< 2 ans	NON ELIGIBLE	NON ELIGIBLE	NON ELIGIBLE	NON ELIGIBLE

# KAFTRIO > 12 ANS

- Multiples études de phase III et en vie réelle vs placebo.

Exacerbation  
- 0,61/an

TEST SUEUR  
- 42 mmol/l

IMC  
+ 1,13

CFQ-R  
+ 1,13  
(qualité de vie)

VEMS  
+ 13,6%



**Effets secondaires  
mais  
à minima**

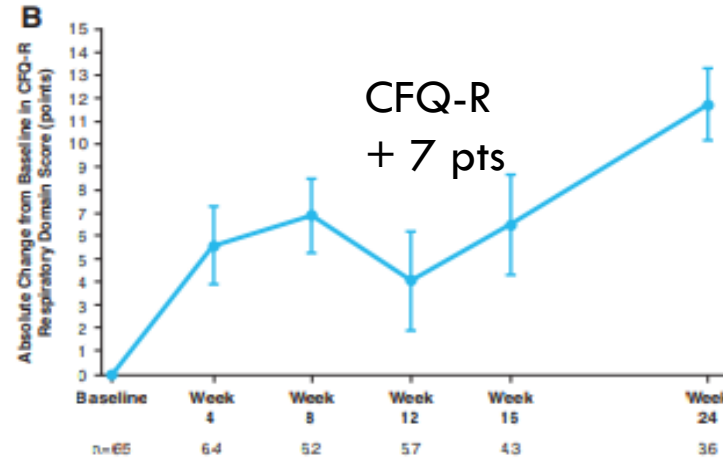
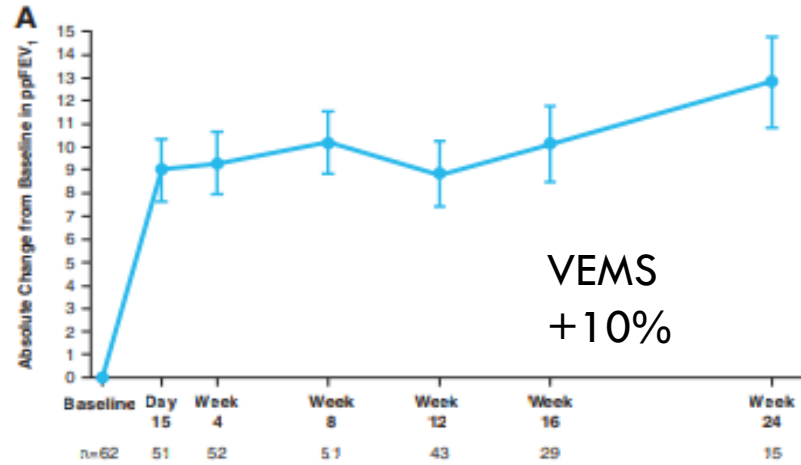
*Harry G. M. Heijerman et al, 2019, The Lancet  
Peter G. Middleton et al, 2023, NEJM  
Middleton et al, 2019, NEJM*

# KAFTRIO > 12 ANS ET SÉVÈRES

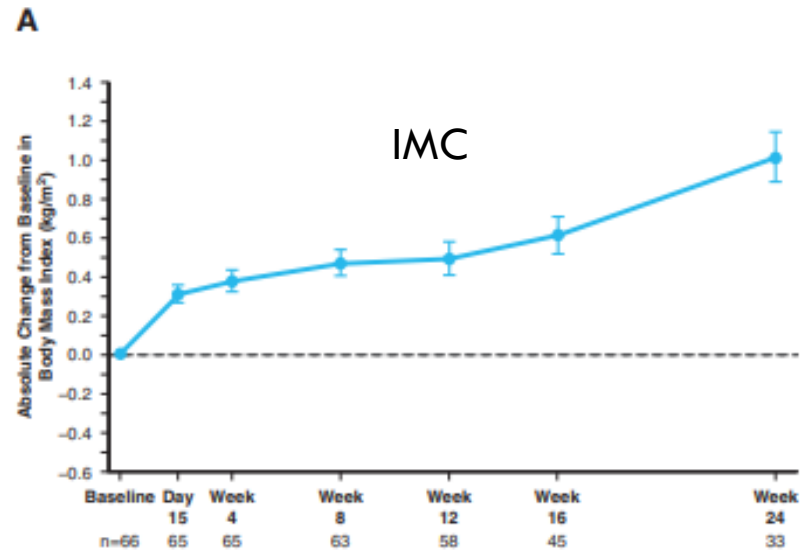
- **Chez les patients sévères (VEMS < 40%), F508 del, *Kos et al, 2022***
  - + 14% VEMS
- **Chez les patients sévères (VEMS <40%), F508del, en vie réelle, *Burger et al 2021, AJRCCM***
  - O2 : 43% vs 23%
  - VNI : 28% vs 20%
  - Greffe : 197/an en 2006 vs 54/an en 2021.

# KAFTRIO 6-11 ans

# ZEMANICK ET AL, *AJRCCM*, 2021

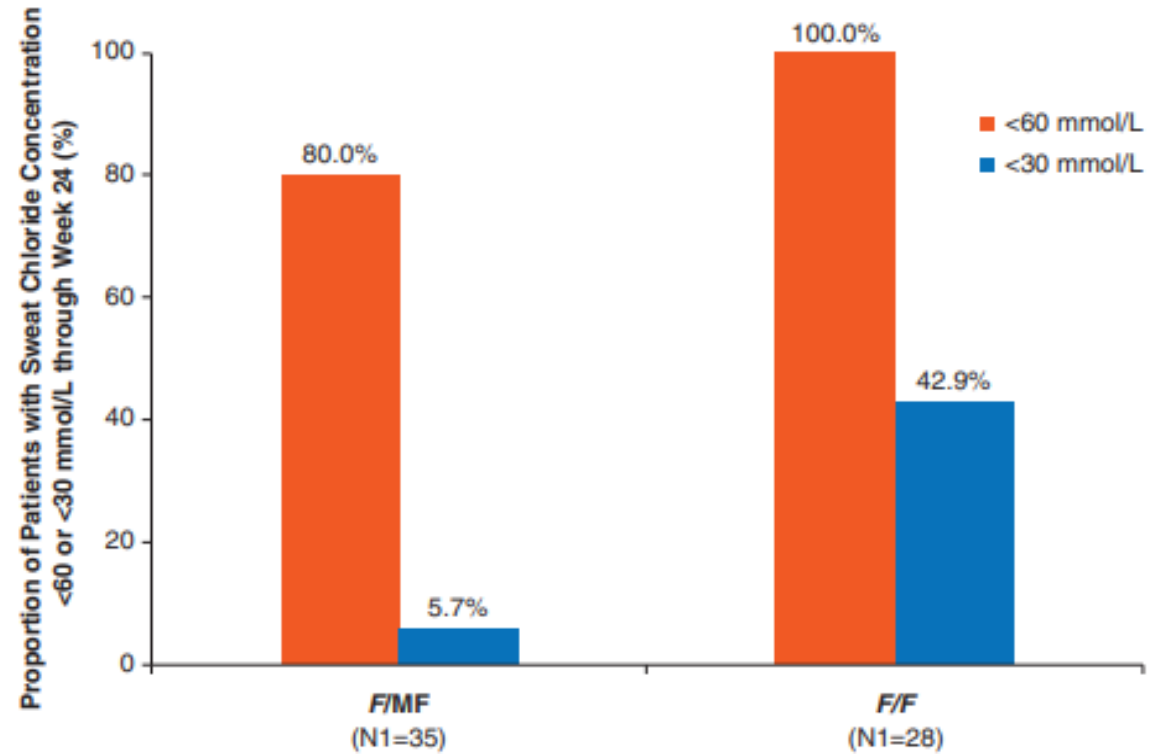
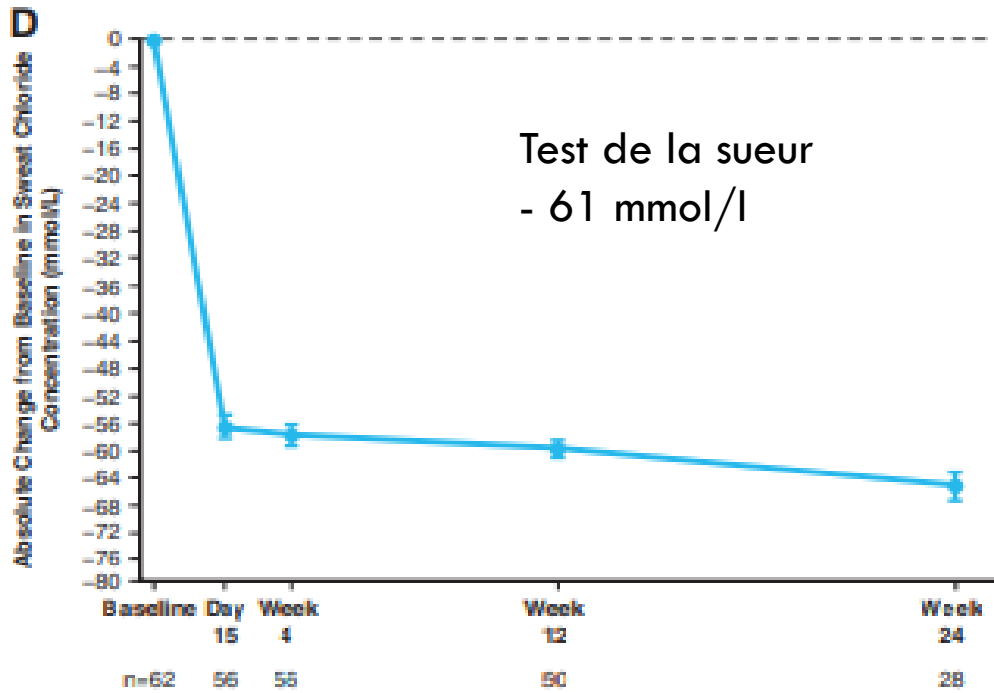


- 66 patients
- 24 semaines
- F508del/F508del ou F508del/FM
- Pas de placebo
- Etude phase III





# ZEMANICK ET AL, *AJRCCM*, 2021



# ZEMANICK ET AL, *AJRCCM*, 2021

- Effets secondaires : 98,5%, similaire aux études > 12 ans

« Légers » 54% ou  
« Modérés » 42%

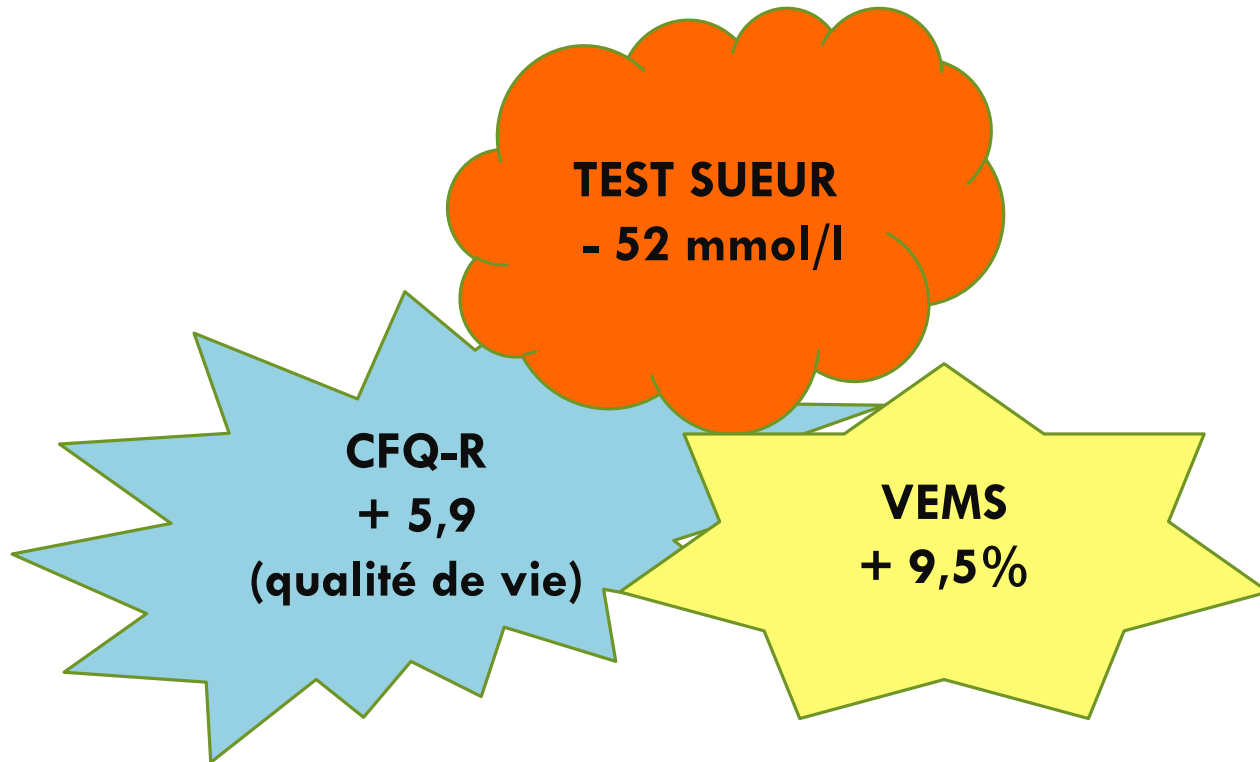
↓  
Céphalée, fièvre, toux,  
éruption cutanée (12%).

↓  
Cytolyse hépatique (10%  
dont 1,5 % entre 5 à 8N)

« Graves » 4%

↓  
Éruption cutanée n=1,  
Résolutif à l'arrêt du ttt.

# MARCUS A. MALL ET AL, 2022, ATS



CONFIRMATION DES DONNEES PRECEDENTES

- 121 patients (60/61)
- 24 semaines
- F508del/F508del ou F508del/FM
- **Placebo, double aveugle**
- Etude phase IIIb



**Effets secondaires  
similaires**

# MARGARETE OLIVIER ET AL, 2023, FRONT. PHARMACOL.

- Etude en vie réelle
- Moyen terme (6 mois)
- Enfant 6 à 18 ans
- Confirmation des données précédents



**CONFIRMATION DES DONNEES PRECEDENTES**

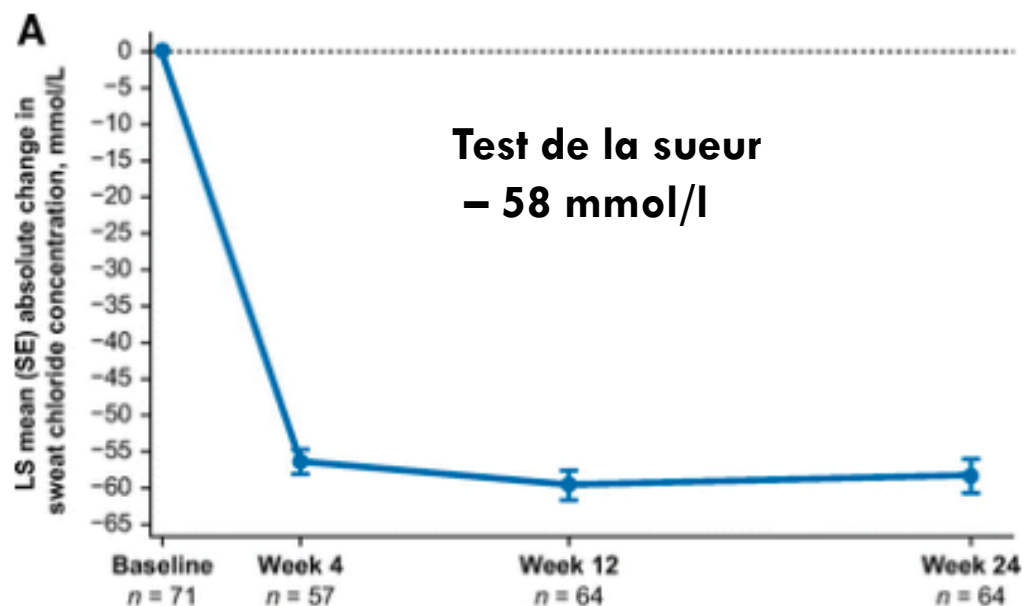
# **KAFTRIO 2-5 ans**



**Hôpitaux de Toulouse**

# JENNIFER L. GORALSKI ET AL, 2023, ATS

- Phase III, ouverte, n = 64



- Pas de différence significative pour l'IMC
- Elastase fécale : + 39 ug/g (dont 4 devenus suffisant pancréatique)
- Faible taux d'exacerbation

- Effets secondaires : similaires > 6 ans



- ES grave :
  - Trouble du comportement MAIS ATCD connu
  - Exacerbation respiratoire

# CONCLUSION 2-5 ANS

- Ralentissement du déclin de la fonction respiratoire si initiation précoce ?



AMM > 2 ans

# PERSPECTIVES

▪ Age médian de survie : 53 ans si naissance entre 2017 à 2021 (vs 36 ans si naissance entre 2001 à 2006).

*Thida Ong et al, JAMA 2023.*

▪ SIMPLIFY : Pas de différence significative sur le VEMS à 6 semaines de l'arrêt du pulmozyme ou aerosol hypertonique.

▪ Augmentation des taux des grossesses : 675 en 2021 vs 210 en 2011, *Jain et al, 2022, JCF.*

▪ 10% non éligible = codon stop = absence de protéine.

▪ Ataluren ? Pas d'amélioration et insuffisance rénale. *A. Aslam et al, 2023, Cochrane*



# PERSPECTIVES : NOUVELLES GÉNÉRATION MODULATEUR

**VANZACAFTOR-  
TEZACAFTOR-  
DEUTIVACAFTOR**

- Etude de phase II
- 1 prise/jour
- Diminution importante du Chlore, amélioration du VEMS, du score de qualité de vie
- Peu d'effets secondaires

 **Etude de phase III > 12 ans en cours.**

*Ahmet Z. Uluer et al, 06/2023, The Lancet*

# QUESTIONNEMENT

## ■ Effets secondaires ?

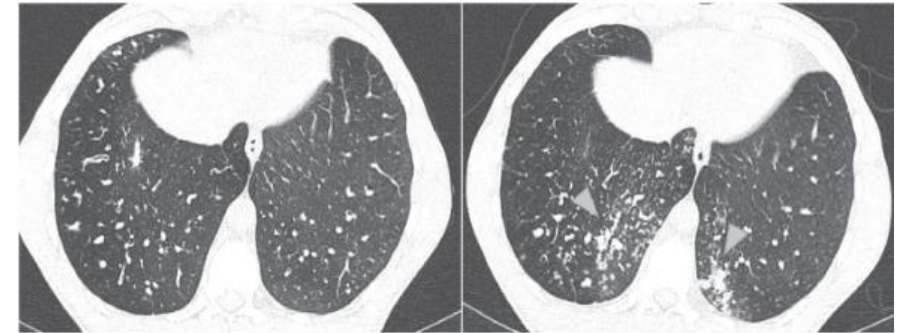
- Interaction médicamenteuse ? Inducteur enzymatique du cytochrome P450
- Poids ? HTA ? Hépatique ?
- Psychiatrique ?
- Long terme ?
  - **Ivacaftor sur long terme (5 ans), : -0,7 % VEMS vs -8,3%, Volova et al, 2020, JCF**

## ■ Vieillesse de la population ?

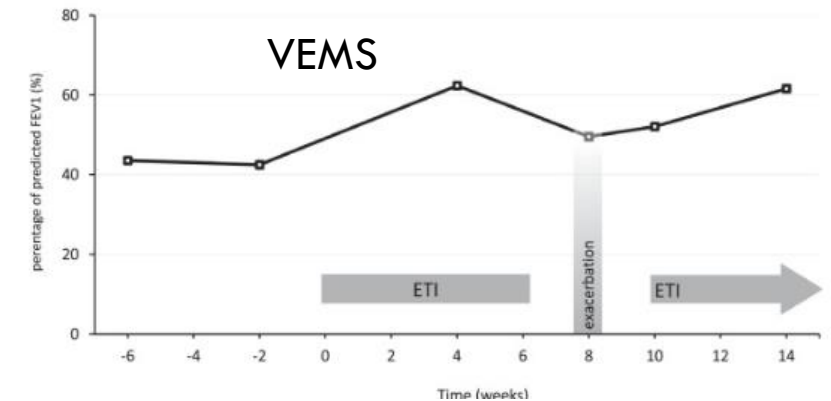
- Cancer ?
- Diabète ?

# CONCLUSION : CHANGEMENT DE VISAGE DE LA MUCOVISCIDOSE.

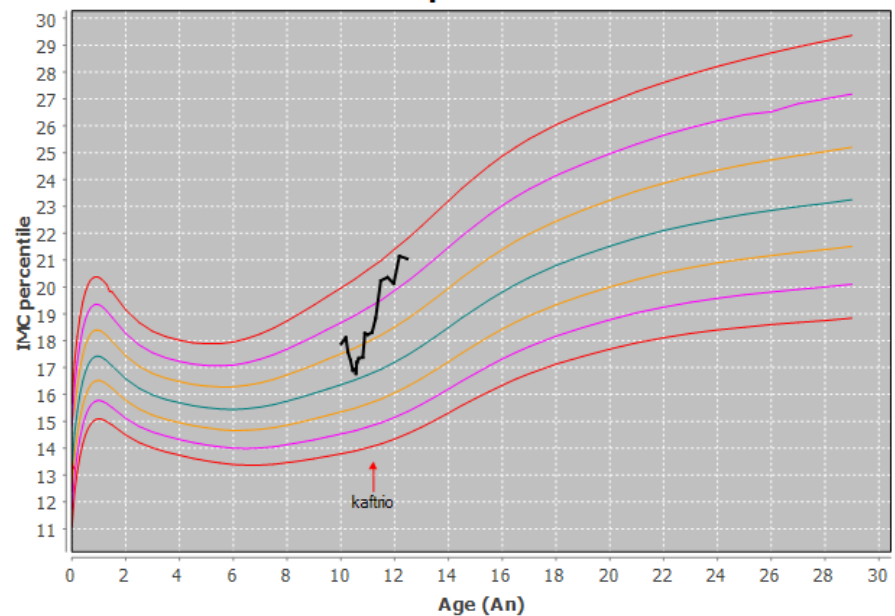
- Modification profonde des habitudes de soin (drainage, nutrition ...).
- Sécurité à long terme ?
- Encore 10% de patients non éligibles aux modulateurs.
- Traitement à vie.
  - Si arrêt, reprise d'une symptomatologie en  $< 2$  semaines. *G. Mitropoulou et al, 2022, RMR*



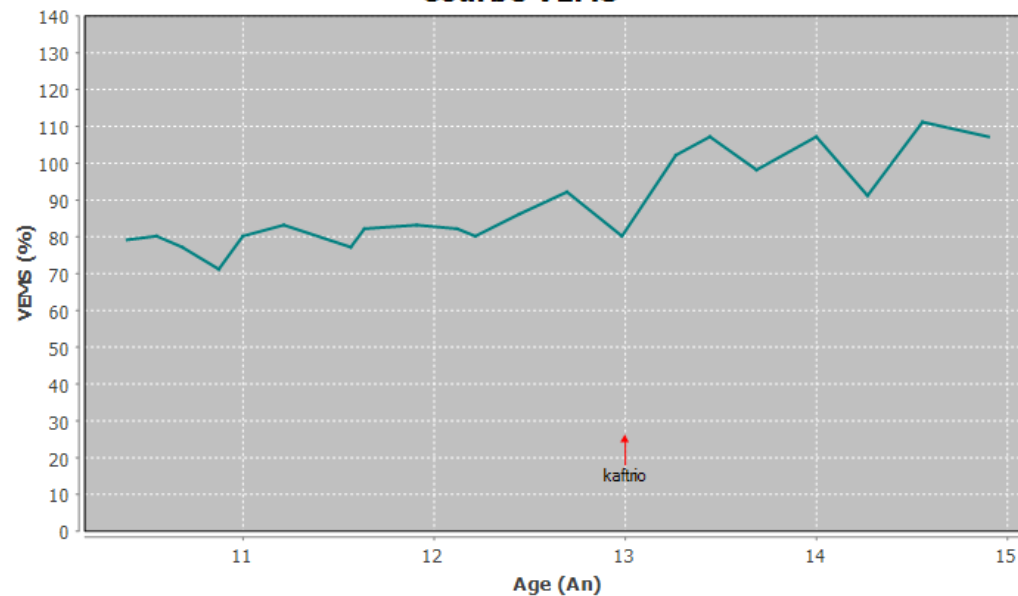
c)



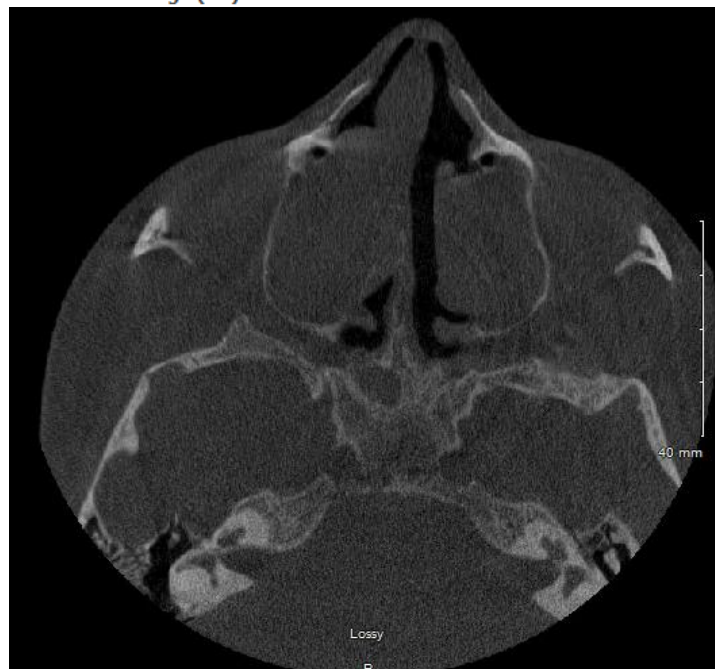
**Courbe IMC en percentile**



**Courbe VEMS**



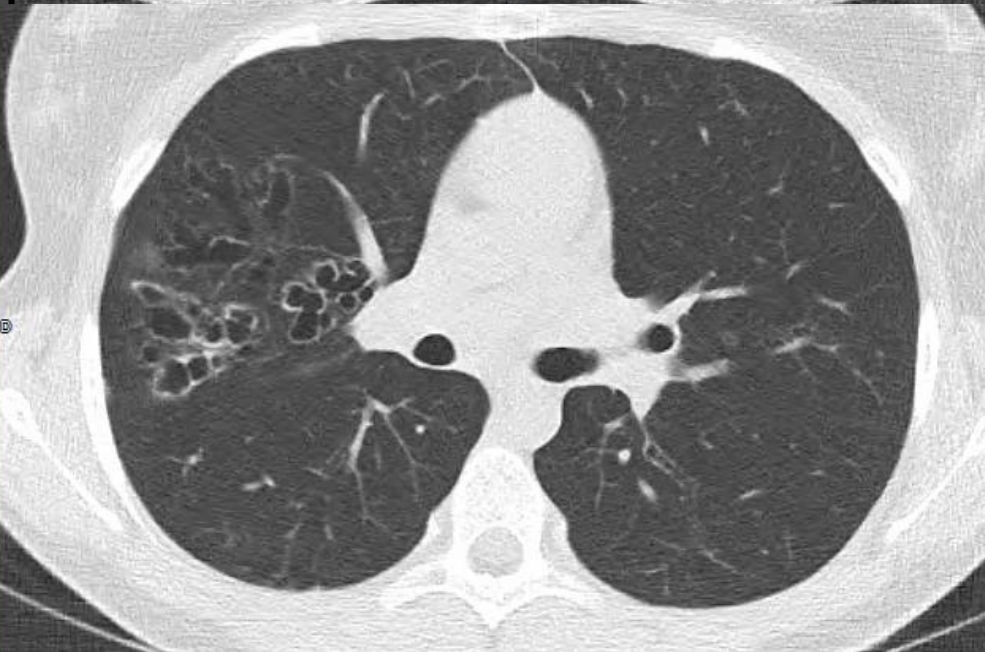
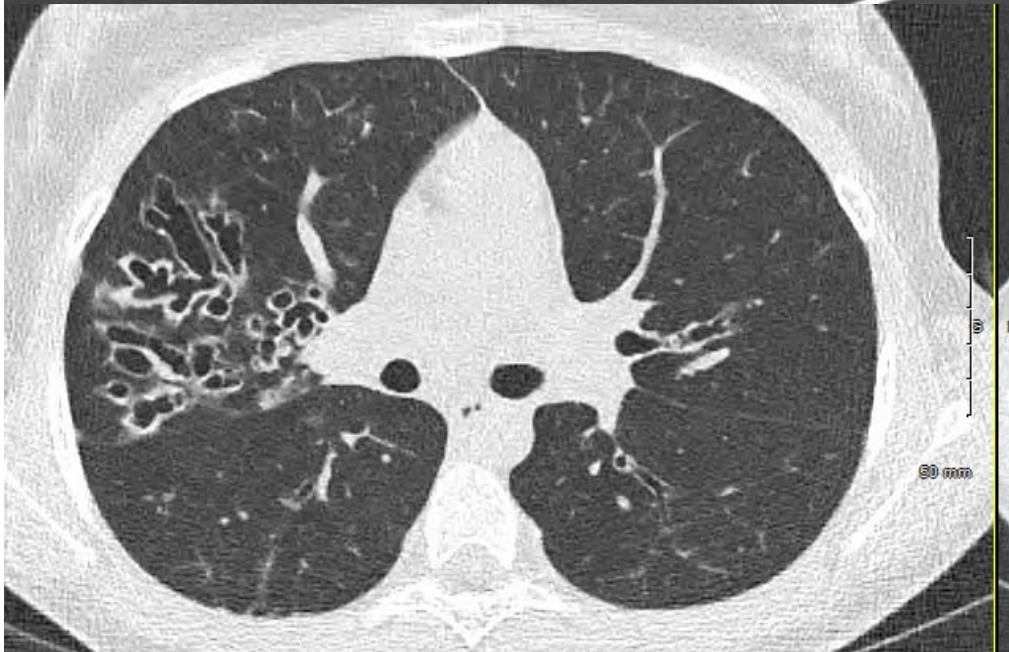
**PRE**



G D

**POST**





**PRE**

**POST**



**MERCI POUR VOTRE  
ATTENTION**