

THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Mucoviscidose

Quel est l'impact des modulateurs CFTR sur les traitements symptomatiques ?

Feuillien, Coline

Award date:
2022

Awarding institution:
Université de Namur
Université Catholique de Louvain

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

Mucoviscidose : Quel est l'impact des modulateurs CFTR sur les traitements symptomatiques ?

Mémoire en Sciences pharmaceutiques

Auteur : Feuillien Coline
Promoteur(s): Laurence Henri
Année académique 2021-2022
Intitulé du master et de la finalité : Master en Sciences pharmaceutiques à finalité spécialisée

ATTESTATION DE NON-PLAGIAT

Je soussigné(e)

Coline Feuillien

déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire intitulé :

Mucoviscidose : quel est l'impact des modulateurs CFTR sur les traitements symptomatiques.

Je suis conscient(e) que le fait de ne pas citer une source ou de ne pas la citer clairement et complètement est constitutif de plagiat, que le plagiat est considéré comme une faute grave au sein de l'Université et qu'il peut être sévèrement sanctionné.

Fait à Namur le 05/02/2022

Signature de l'Etudiant,

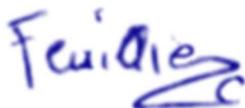


Table des matières

Introduction	5
La mucoviscidose – physiopathologie.....	6
Histoire et épidémiologie en bref	6
Causes de la maladie.....	6
Symptômes (manifestations cliniques).....	9
Symptômes pulmonaires	9
Symptômes digestifs	10
Symptômes génitaux.....	11
Symptômes ORL.....	12
Autres symptômes	12
Diagnostic.....	12
Les traitements actuels	14
Prise en charge générale.....	14
Prise en charge médicamenteuse	15
Pulmonaire.....	15
Digestive.....	17
Autres traitements.....	18
Transplantation pulmonaire	18
Les modulateurs CFTR.....	18
Histoire des modulateurs.....	20
Les différents types de modulateurs	22
Les modulateurs dans l’actualité	23
Comparaison des deux types de traitement.....	24
L’efficacité clinique	25
Les interactions et effets indésirables	29
Les interactions	29
Les effets indésirables.....	33
Prix, impact budgétaire et contexte social	35
L’âge au début du traitement	36
Les mutations – limite des modulateurs.....	38
Le cas de la grossesse.....	39
Autre(s)	41
Le futur de la mucoviscidose	42
Conclusion.....	43

Méthodologie.....	44
Bibliographie	45
Annexes.....	49

« Je tiens à remercier ma promotrice Laurence Henri, pharmacienne hospitalière aux cliniques universitaires de Saint-Luc à Bruxelles, pour son implication vis-à-vis de mon travail et pour ses nombreux conseils et suggestions.

Je tiens également à remercier ma famille pour m'avoir accompagnée dans l'écriture de mon mémoire et pour avoir accepté de le relire sans pour autant avoir fait des études dans le monde scientifique.

Je tiens enfin à remercier l'Université de Namur pour m'avoir offert un enseignement de qualité qui, je l'espère, se reflètera dans ce mémoire et qui, j'en suis certaine, me permettra de m'épanouir dans mon futur métier de pharmacienne. »

Liste des abréviations

ABC : ATP binding cassette

ADN : acide désoxyribonucléique

AMPC: Adénosine monophosphate cyclique

ARN : acide ribonucléique

ATP: Adénosine triphosphate

CFQ-R : Cystic fibrosis questionnaire revised

CFTR : Cystic fibrosis transmembrane regulator

CVF : Capacité vitale forcée

ENaC : Canal sodique épithélial

HCO₃⁻ : Ion bicarbonate

LABA : bêta-2-mimétique à longue durée d'action

LCI2.5 : Indice de clairance pulmonaire

P-gP : Glycoprotéine P

PMA : Procréation médicalement assistée

PKA: Protéine kinase A

TIR : Trypsine immunoréactive

VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde

Introduction

La mucoviscidose ou « cystic fibrosis » en anglais est la maladie génétique la plus répandue dans notre hémisphère. Se transmettant de façon autosomique récessive, elle atteint une personne sur 25 000 (D. Hubert, 2004) en Belgique et touche entre 70 000 et 100 000 personnes dans le monde (J. Kelly, 2017).

Cette maladie est due à des mutations au niveau du gène codant pour la protéine Cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) qui sert de canal chlorure au niveau des cellules épithéliales, notamment des poumons et de l'intestin. Comme résultat, le canal devient non fonctionnel ou moins fonctionnel selon le type de mutation et cela a pour conséquence une accumulation de mucus dans la lumière, ce qui génère des symptômes cliniques au niveau du pancréas, des poumons, de la vésicule biliaire, de l'intestin... (D. Hubert, 2005)

Actuellement, les personnes atteintes de la mucoviscidose sont soignées dans des centres spécialisés dans la maladie via des traitements dits symptomatiques, composés d'une prise en charge respiratoire (kinésithérapie, mucolytique, bronchodilatateur, antibiothérapie...), digestive (enzymes pancréatiques, vitamines A, D, E et K, régime spécifique, acide ursodésoxycholique...), ORL ainsi que d'autres prises en charge spécifiques à chaque patient. Tous ces traitements prennent aux patients atteints de mucoviscidose une grande partie de leur temps, ce qui peut être assez handicapant pour pouvoir vivre une vie active normale. De plus, cela représente un coût assez conséquent pour les patients bien qu'ils bénéficient d'aides financières. Cela constitue donc un véritable enjeu social et économique de découvrir un traitement capable de soigner ou réduire considérablement les symptômes de la maladie afin de diminuer le nombre de médicaments à prendre et permettre aux personnes atteintes de la mucoviscidose d'exercer un travail sans gêne et sans difficultés financières suite au nombre important de médicaments à acheter (D. Hubert, 2005).

Récemment, on a mis au point des traitements appelés modulateurs CFTR capables d'agir directement sur le gène de la protéine CFTR afin de corriger le problème. Longtemps évités en raison de leur coût extrêmement élevé, à savoir aux alentours des 10 000 euros par mois, des modulateurs CFTR concernant les mutations les plus présentes de la mucoviscidose sont désormais remboursés en Belgique même si cela reste un gros impact budgétaire pour l'INAMI. C'est donc un grand changement dans la prise en charge de la mucoviscidose et l'objectif est désormais de voir si ces médicaments qui agissent directement sur la cause de la

maladie auront un avantage significatif sur les traitements actuels des patients atteints de mucoviscidose et ce, dès la naissance.

Bien sûr, les modulateurs ne constituent pas la seule option comme nouveau traitement de la maladie. En effet, grâce à de nombreuses associations, de grandes avancées technologiques ont pu être accomplies. Celles-ci ouvrent la voie à des innovations qui pourraient réaliser des miracles dans l'amélioration voire la « guérison » de la mucoviscidose (J. Kelly, 2017).

La mucoviscidose – physiopathologie

Histoire et épidémiologie en bref

La mucoviscidose ou « cystic fibrosis » en anglais est une des maladies génétiques les plus connues au monde ainsi que la maladie génétique la plus fréquente chez les personnes de type caucasien (G. Bellon, R. Gilly, 1988). Elle se transmet de façon autosomique récessive (D. Hubert, 2004.). La prévalence de la maladie varie en fonction du nombre de personnes dans la population qui sont porteuses du gène muté de la mucoviscidose (M. Hodson, D. Geddes et A. Bush, 2007.).

On a décrit les effets de la maladie au niveau du pancréas pour la toute première fois en 1593 à la suite de l'autopsie d'une petite fille de 11 ans. Jusqu'en 1930, les personnes atteintes de la mucoviscidose étaient décrites comme des personnes au goût « salé » lorsqu'on les embrasse. Ce phénomène étant anormal et inexplicable pour la population de l'époque, les malades étaient accusés de sorcellerie. A partir des années 30, de plus en plus d'observations des symptômes de la maladie furent mis en association par différents médecins mais c'est la publication de Dorothy Andersen en 1938 qui permet à la mucoviscidose d'être considérée comme une maladie à part entière (M. Hodson, D. Geddes et A. Bush, 2007).

Causes de la maladie

En 1989, les recherches ont permis la découverte du gène responsable de la maladie (J. Kelly, 2017).

La mucoviscidose est en fait causée par une mutation d'un gène de 230 kb au niveau du chromosome 7 qui permet la traduction d'une protéine nommée cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) (F. Ratjen, G. Döring, 2003). Cette protéine fait partie de la famille des « adenine nucleotide-binding cassette » (ABC) et exerce la fonction de canal ionique au niveau des membranes apicales des cellules épithéliales afin de réguler les taux d'ions et d'eau (J. Riordan, 2008).

La protéine est composée de cinq domaines distincts dont deux transmembranaires (TMD1 et TMD2) qui constituent le canal par lequel passent les ions, deux domaines de liaison (NBD1 et NBD2) ainsi qu'un domaine permettant la régulation de la protéine (RD).

Elle est majoritairement exprimée au niveau des voies respiratoires, de l'intestin, du pancréas et du tractus reproducteur. L'activation du canal se fait via la phosphorylation du domaine RD par la protéine Kinase A (PKA), enzyme de la voie de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc). Le domaine régulateur activé provoquera un changement de conformation de la protéine, ce qui ouvrira le canal et permettra le passage des ions. Il a également été démontré que l'adénosine triphosphate (ATP) pouvait aussi réguler le canal CFTR en agissant sur deux domaines de la protéine, à savoir ouvrir le canal via NBD1 et fermer le canal via NBD2 (Becq, 2003).

Finalement, l'activation de la protéine permet le transport des ions chlorures, la réabsorption du sodium via la stimulation des canaux sodiques épithéliaux (ENac) et la régulation des ions bicarbonates (HCO₃⁻). La protéine permet également de réguler les autres canaux ioniques.

Dans le cas de la mucoviscidose, ce sont des mutations au niveau de cette protéine qui sont la cause de la maladie. En effet, plus de 1000 mutations différentes ont pu être identifiées pour cette maladie (Ratjen & Döring, 2003). En raison de leur variété, elles ont été réparties en sept classes distinctes afin de mieux visualiser l'état de la protéine chez les patients atteints de mutations et d'améliorer la compréhension entre les différents professionnels de santé (Marson et al., 2016).

Figure 1 : structure de la protéine CFTR (Lopes Pacheco, 2020)

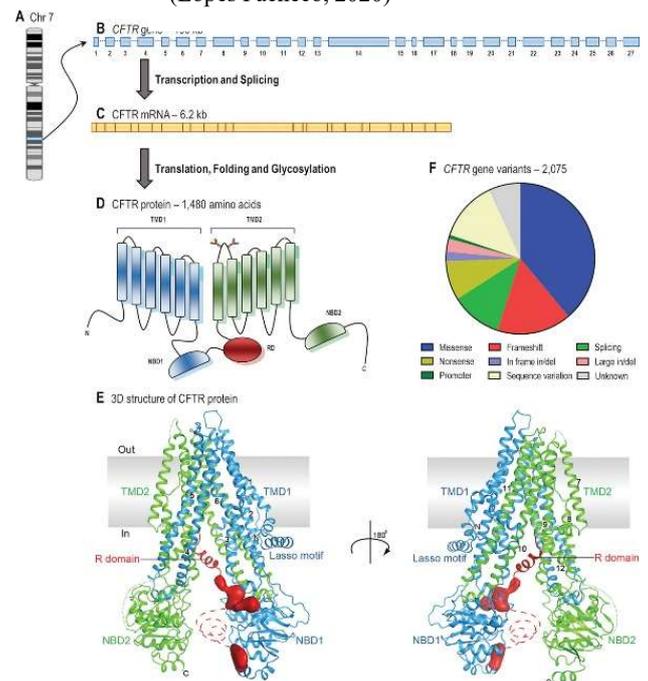
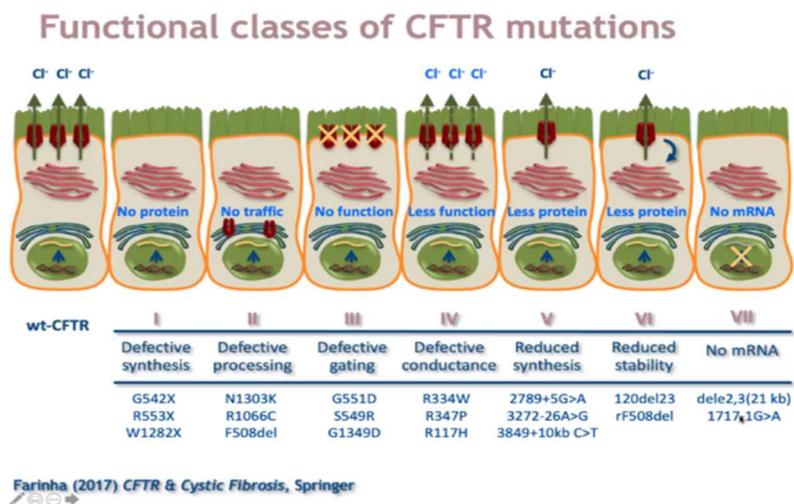


Figure 1 : classification des mutations de la protéine CFTR (Farinha, 2017)



Parmi ces sept classes, les trois premières ainsi que la septième, les plus présentes dans la population, sont considérées comme sévères car on y retrouve une absence totale ou fortement réduite de la protéine CFTR. De plus, elles sont le plus souvent accompagnées d'une insuffisance pancréatique, ce que l'on ne retrouve pas dans les mutations IV à VI (Mayer-Hamblett et al, 2016 ; Ratjen & Döring, 2003).

Une mutation de classe I est une mutation dite « non-sens » qui provoque la formation d'une protéine non synthétisée ou incomplète due à la présence d'un codon stop prématuré, c'est-à-dire un codon stop présent trop tôt dans le brin d'acide désoxyribonucléique (ADN) (Mayer-Hamblett et al, 2016 ; Ratjen & Döring, 2003).

La classe II montre un transport défectueux de la protéine vers la membrane apicale menant à une dégradation prématurée de la protéine CFTR par le protéasome. Ce qui provoque une forte diminution de la quantité de la protéine au niveau de l'épithélium. On y retrouve la mutation la plus fréquente dans la population, F508del, causée par une délétion de la phénylalanine en position 508 du gène CFTR (Mayer-Hamblett et al, 2016 ; Ratjen & Döring, 2003).

La classe III est caractérisée par une mutation qui perturbe le déclenchement d'ouverture du canal de la protéine, ce qui l'empêche de bien jouer son rôle dans le transport anionique (Mayer-Hamblett et al, 2016).

Les trois classes suivantes sont considérées comme légères car la protéine CFTR est diminuée mais reste, toutefois, présente. La classe IV montre un problème dans la conductance de la protéine ; la classe V reprend les mutations où la production est perturbée ou bien, où

l'acheminement de la protéine est partiellement défectueux ; la classe VI est caractérisée par un défaut dans la régulation des autres canaux par la protéine (Ratjen & Döring, 2003).

Depuis peu de temps, on parle d'une septième classe de mutation dans laquelle l'acide ribonucléique (ARN) messenger n'est pas synthétisé et ne permet donc pas la traduction de la protéine (De Boeck, 2020).

Symptômes (manifestations cliniques)

Ces mutations de la protéine CFTR dans la mucoviscidose mènent donc à une modification de son expression ou de son rôle au niveau des différents organes où elle exerce sa fonction (Marson et al., 2016).

Symptômes pulmonaires

Un des impacts les plus importants se déroule au niveau pulmonaire. En effet, la mutation de la protéine CFTR provoque une hyperstimulation des ENaC, ce qui mène à une hyperabsorption des ions sodium et donc de l'eau par osmose. Cela laisse un gradient de concentration négatif et provoque la réabsorption d'ions chlorure également par les autres canaux. Cette perte d'eau et de NaCl vide le liquide respiratoire et laisse un mucus épais et collant (Bergeron & Cantin, 2019 ; J. Riordan, 2008), diminuant fortement la clairance mucociliaire. Par conséquent, ce mucus va stagner et ainsi favoriser l'apparition d'infections chroniques par divers pathogènes comme *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* et *Stenotrophomonas maltophilia* (Ratjen & Döring, 2003, Lebecque et al., 2019). Ces infections vont provoquer une réaction immunitaire menant à une inflammation chronique, due à l'accumulation de neutrophiles, qui mène progressivement à des bronchectasies (Ehre, 2019). Enfin, une dernière conséquence de ce mucus épais est une dilatation bronchique, le tout menant progressivement vers une insuffisance respiratoire (Hubert, 2005). On observe également d'autres signes cliniques comme une augmentation de l'opacité bronchique ainsi qu'une diminution de la capacité vitale forcée (CVF) et du volume expiratoire maximal seconde (VEMS) (D. Hubert, 2005).

De plus, l'infection bactérienne est aggravée par une perturbation de l'échangeur Cl/HCO₃. Cela majore l'acidification de la lumière pulmonaire, ce qui diminue la force des antimicrobiens (Bergeron & Cantin, 2019).

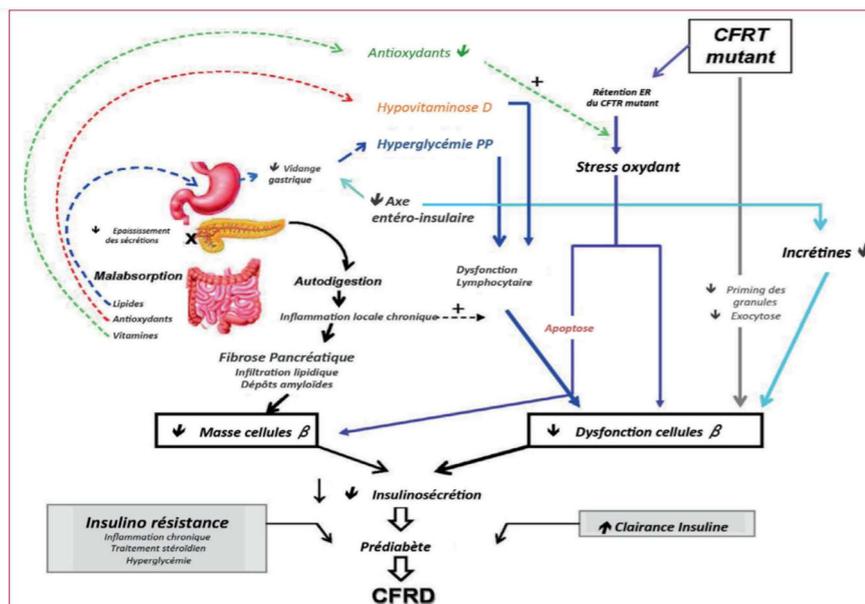
Enfin, l'accumulation de ces symptômes peut mener à des situations respiratoires extrêmes comme un pneumothorax ou des hémoptysies, pouvant causer le décès du patient (D.Huber, 2005).

Symptômes digestifs

L'atteinte digestive se manifeste notamment à trois niveaux différents du tractus gastro-intestinal.

La mutation du CFTR peut provoquer une insuffisance pancréatique exocrine via une diminution des sécrétions pancréatiques, pauvres en ions HCO_3^- . Par conséquent, les proenzymes digestives ne peuvent pas sortir du conduit pancréatique pour atteindre la lumière digestive. Celles-ci sont alors activées directement dans le pancréas, menant progressivement à une fibrose (Ratjen & Döring, 2003). Cette destruction de tissu peut mener à l'apparition d'un diabète si les îlots de Langerhans viennent à être touchés (D. Hubert, 2005). De plus, suite à l'inflammation et l'infection chroniques, à la diminution de sécrétion d'insuline et aux corticoïdes régulièrement utilisés, les cellules développent une résistance à l'insuline. Des études suggèrent également que la protéine CFTR est exprimée dans les cellules β des îlots et participe à cette insulino-résistance. Avec l'augmentation de l'espérance de vie, 10% des jeunes de moins de 20 ans, 33% des adultes de moins de 30 ans et 50% des adultes de moins de 50 ans atteints de mucoviscidose développent un diabète (Olesen et al., 2020 ; Kessler et al., 2016).

Figure 2 : Mécanisme physiopathologique du diabète lié à la mucoviscidose (Kessler et al., 2016)



CFRT : Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator ; CFRD : diabète de la mucoviscidose (cystic fibrosis-related diabetes) ; ER : réticulum endoplasmique ; PP : post-prandiale.

Au niveau intestinal, 15% des nouveau-nés atteints de la mucoviscidose présentent un iléus méconial à la naissance, c'est-à-dire une occlusion du tube digestif provoquée par une trop forte quantité de mucus. Il s'agit de la plus précoce des manifestations cliniques de la mucoviscidose. De plus, dans le cas d'un déficit en enzymes pancréatiques, cela altère la digestion et provoque un syndrome de malabsorption des graisses qui s'accompagne d'une carence en vitamine A, D, E et K (D. Hubert, 2005 ; Debray et al, 2016).

Au niveau hépatobiliaire, on retrouve le plus souvent une hépatomégalie ainsi qu'une cholestase avec une vésicule biliaire atrophique. Dans 5 à 10% des cas, une cirrhose se développe avant l'âge de 10 ans (D. Hubert, 2005 ; Debray et al., 2016).

Les malades sont également sujets à un reflux gastro-œsophagien dû à une relaxation anormale du sphincter de l'œsophage (Debray et al., 2016).

Enfin, la mucoviscidose est liée à un risque 5 à 10 fois plus élevé de cancer colorectal par rapport à la population non malade et 25 à 30 fois plus élevé pour les patients qui ont subi une transplantation. De plus, une étude a montré que le développement du cancer colorectal débutait aux alentours de 40 ans dans la mucoviscidose, soit 20 à 30 ans plus tôt que les patients qui ne sont pas atteints de la maladie (Yamada et al, 2018 ; Hadjiliadis et al., 2018).

Symptômes génitaux

Au niveau génital, les hommes et les femmes peuvent rencontrer des difficultés dans la procréation (Ahmad et al, 2013).

En effet, dans le cas des hommes, environ 98% naissent avec une atrésie bilatérale des canaux déférents ou azoospermie obstructive, ce qui empêche les spermatozoïdes de quitter les testicules. Cependant, la spermatogénèse reste active et il leur est donc toujours possible d'avoir des enfants via des techniques de procréation médicalement assistée (PMA) comme la fécondation in vitro. L'observation de ce phénomène peut, d'ailleurs, conduire à des diagnostics tardifs de la mucoviscidose. Les 2% restants peuvent aussi avoir une oligospermie ou un sperme tout à fait normal (Stern, 1997 ; Ahmad et al, 2013 ; Durieu et al., 2008).

Dans le cas des femmes, leur fertilité est impactée dans 50% des cas car leur système reproducteur est bordé de cellules épithéliales influencées par la mutation CFTR. Cela provoque un épaissement de la glaire cervicale dû au manque d'eau dans le mucus, ce qui rend compliqué la procréation. De plus, les femmes doivent prendre en considération leur état

général et surtout pulmonaire puisqu'une mauvaise santé pourrait affecter le développement du fœtus (Ahmad et al, 2013).

Pour terminer, la puberté est retardée, tant chez les patientes que chez les patients atteints de la mucoviscidose (Stern, 1997).

Symptômes ORL

L'atteinte ORL se manifeste souvent sous la forme de rhinosinusites chroniques non spécifiques. D'autres formes de rhinosinusites ou d'atteintes ORL comme des polypes peuvent également être observées chez les patients atteints de la mucoviscidose (Babinski & Trawinska-Bartnicka, 2008).

Autres symptômes

La mucoviscidose se manifeste également par une sueur dite salée. En effet, la mutation de la protéine CFTR diminue la réabsorption d'ions chlorure et impacte également celle des ions sodium par la glande sudoripare, ce qui cause une forte concentration en chlorure de sodium dans la sueur. Cette perte en sel risque de provoquer une déshydratation en cas de périodes de fortes chaleurs et doit donc être surveillée et compensée (Bergeron & Cantin, 2019).

L'ostéoporose est également une complication de la maladie. En effet, on observe une diminution de la densité osseuse chez l'enfant et l'adolescent dans 33% des cas ainsi que de l'ostéopénie (85%) et de l'ostéoporose (20-34%) chez l'adulte. La cause de cette résorption osseuse est multifactorielle. On y retrouve notamment l'insuffisance pancréatique, la carence en vitamine D, le retard de croissance, le développement d'un diabète, l'inflammation et l'infection chronique ainsi que l'usage répété de corticoïdes (Durieu et al., 2008).

On peut également observer d'autres signes cliniques comme de l'anorexie et des signes biologiques comme de l'hyperleucocytose et une augmentation de la protéine C réactive (D. Hubert, 2005).

Diagnostic

Depuis 2019, la Belgique a lancé un programme de détection néonatale de la maladie, ceci permettant un meilleur pronostic de l'enfant mais, également, d'informer et préparer les familles à la maladie (Lebecque et al., 2019).

Ce test diagnostique se divise en plusieurs étapes. On réalise, tout d'abord, avec l'accord des parents, un dosage de la Trypsine immunoréactive (TIR) entre 3 et 5 jours de vie via des

échantillons de sang afin de rechercher la présence d'anomalies métaboliques ou endocriniennes. Il est important de prendre en compte les interférences avec les taux de trypsine comme un poids inférieur à 2,5 kg, la méthode de conservation de l'échantillon, la saison, la race noire ou même l'atteinte de trisomie 18 ou 21. Si le taux de TIR est élevé, 65 µg/L en France notamment, on procède à une recherche de 12 mutations CFTR. Par sécurité, on réalise à nouveau un dosage de la TIR au 21^{ème} jour pour confirmer ou réfuter le diagnostic. Ce mode de diagnostic a la plus grande sensibilité mais constitue, toutefois, un coût considérable à la société, estimé par l'INAMI à 40 000€/cas détecté, le dosage de la TIR représentant plus de la moitié de ce coût (Lebecque et al., 2019 ; Brown et al, 2017) (annexe 1 : les étapes du test diagnostique néonatal et les 12 mutations recherchées en Belgique).

Il peut arriver que des nouveau-nés atteints de la mucoviscidose présentent un taux de TIR normal. Cependant, ceux-ci présentent souvent un iléus méconial, ce qui amène à la poursuite des tests (Lebecque et al., 2019).

Dans ces cas-là, on réalise alors un test de chlorure dans la sueur mais celui-ci peut poser un problème car, au jeune âge, on peut souvent avoir des concentrations normales. On doit donc recommencer plusieurs fois le test, ce qui peut se révéler très anxiogène pour les parents. Finalement, on considère qu'une concentration supérieure à 60 mmol/L confirme le diagnostic de la maladie, une concentration intermédiaire de 30 à 59 mmol/L confirme généralement un diagnostic de porteur sain ou d'enfant dont le pronostic est incertain et une concentration en dessous de 30 mmol/L correspond à un dépistage négatif (Lebecque et al., 2019 ; Stern, 1997).

Pour ceux dont le pronostic est incertain, il peut arriver que le diagnostic de la mucoviscidose se fasse à un âge plus avancé, par exemple en raison d'un problème de fertilité (cf. supra). Dans ce cas, le contrôle de la sueur reste le test standard pour le diagnostic. Si on observe une concentration supérieure à 60 mmol/L accompagnée de manifestations cliniques ou d'un cas de mucoviscidose dans la famille, le diagnostic est confirmé. Pour ceux ayant un résultat inférieur à 60 mmol/L, un deuxième type de test est effectué pour poser un diagnostic. Il est également important de retenir que d'autres maladies peuvent engendrer une hausse des électrolytes dans la sueur comme l'insuffisance surrénale, la malnutrition, la dermatite atopique et bien d'autres maladies encore. Heureusement, ces pathologies sont facilement différenciables de la mucoviscidose (Stern, 1997 ; de Boeck, 2006 ; Durieu et al., 2008).

Le génotypage, c'est-dire la recherche de la mutation de la protéine CFTR directement dans les gènes, est le deuxième test utilisé pour le diagnostic. Cependant, il a de nombreux défauts. En effet, seul, il ne permet pas de déterminer si la personne est atteinte de la mucoviscidose ou non car il existe des milliers de mutations de CFTR et seules 70 d'entre elles ont un test diagnostique. Bien que ces 70 mutations représentent 90% des mutations présentes dans la population, un test négatif n'exclut pas la maladie puisque la personne pourrait très bien être porteuse d'une autre mutation. En plus de cela, porter une mutation de la protéine ne signifie pas nécessairement que la personne est atteinte de la forme complète de la mucoviscidose. En effet, il arrive que le patient soit porteur d'une copie de la mutation F508del ainsi que d'une copie de la mutation R553Q qui neutralise la première mutation et mène à une concentration normale de chlorure dans la sueur et des symptômes moins graves de la mucoviscidose (Stern, 1997 ; de Boeck, 2006).

D'autres tests peuvent être effectués en addition à la sueur et au génotypage comme un test de la fonction exocrine du pancréas via un dosage de l'élastase fécale ou un lavage bronchoalvéolaire avec analyse du taux de neutrophiles. On peut également vérifier la présence d'une azoospermie obstructive via une biopsie après avoir exclu d'autres causes potentielles (syndrome de Young) ou réaliser une radiographie des sinus. Inversement, des personnes présentant des sinusites chroniques ou une azoospermie obstructive peuvent être suspectées d'être atteintes de la mucoviscidose (Stern, 1997 ; de Boeck, 2006).

Les traitements actuels

Prise en charge générale

La prise en charge des personnes atteintes de mucoviscidose est multidisciplinaire avec un traitement composé de kinésithérapie respiratoire, d'antibiothérapie ainsi que d'une prise en charge digestive et nutritionnelle. Les patients sont suivis régulièrement dans des centres de référence pour la mucoviscidose où ils ont, à leur disposition, une équipe soignante complète constituée de médecins pour le suivi, d'infirmiers pour les soins, de kinésithérapeutes pour le dégagement des poumons, de psychologues pour eux et leurs proches, de diététiciens pour adapter leur régime alimentaire et d'assistants sociaux pour toutes les questions concernant la vie à l'extérieur. Ces centres travaillent également avec d'autres prestataires de soins de santé relevant d'autres services lorsque des complications liées à la maladie comme un diabète ou qu'une demande de PMA se présentent. Plus proches d'eux, les patients sont aussi suivis par leur médecin traitant, un(e) kinésithérapeute ainsi qu'un(e) infirmier(ière) si besoin. Suivis par

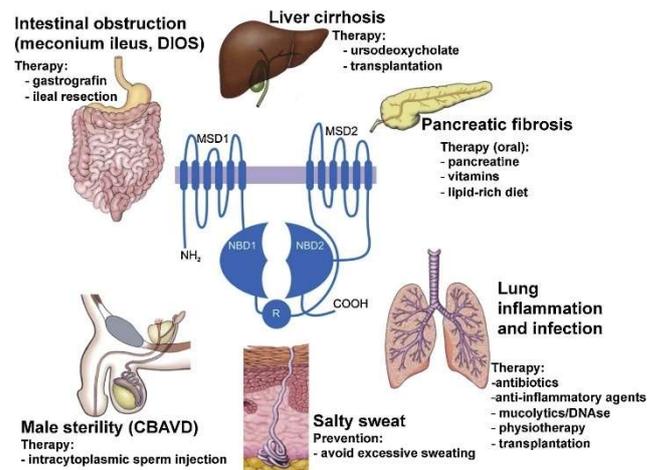
cette équipe de proximité au quotidien, les patients atteints de mucoviscidose se rendent alors à l'hôpital pour les bilans réguliers. Une place importante incombe également au pharmacien. En effet, c'est lui qui est responsable de la délivrance du médicament en milieu hospitalier. De plus, celui-ci doit pouvoir expliquer aux patients le but de leurs traitements ainsi que la manière de les prendre correctement. Il doit également pouvoir détecter les signaux d'alerte concernant les effets indésirables de leurs médicaments (D. Hubert, 2005).

Prise en charge médicamenteuse

Bien qu'elle touche principalement les poumons, la mucoviscidose est une maladie multiviscérale. Les autres organes doivent aussi être traités (Brown et al., 2017).

La prise en charge traditionnelle de la mucoviscidose repose donc sur un grand nombre de médicaments visant à réduire les symptômes comme l'infection des tissus pulmonaires ou encore l'absence d'enzymes pancréatiques. Tout ceci visant à une amélioration de la durée et de la qualité de vie (Clancy et al, 2019).

Figure 3 : Résumé de la prise en charge médicamenteuse



Pulmonaire

Actuellement, le traitement de base est déterminé en fonction du niveau de sévérité de la maladie et consiste à conserver la fonction pulmonaire. On utilise essentiellement des traitements par voie orale ou inhalée, cette dernière voie étant moins invasive avec un délai d'action rapide, ce qui augmente la compliance des patients (Brown et al., 2017 ; Velino et al., 2019).

La clairance mucociliaire est primordiale afin de conserver une fonction pulmonaire adéquate. Afin de bien nettoyer les poumons de l'accumulation de mucus, on utilise des mucolytiques par inhalation comme la dornase alfa ou déoxyribonucléase recombinante humaine (Pulmozyme®) prise quotidiennement à 2,5 mg en aérosol. Elle permet de réduire les sécrétions bronchiques en hydrolisant l'ADN extracellulaire présent à l'intérieur du mucus. On peut aussi utiliser l'acétylcystéine (Lysomucil®) qui casse les ponts disulfures des sécrétions bronchiques. De plus, on utilise également des solutions salines hypertoniques par inhalation

comme agent osmotique pour réhydrater le poumon. Une kinésithérapie respiratoire quotidienne permet également de dégager le mucus via diverses méthodes comme la percussion manuelle au niveau de la poitrine. Enfin, un exercice physique quotidien favorise également l'expectoration et donc le dégagement du mucus (D. Hubert, 2005 ; Brown et al., 2017).

Ensuite, on utilise des bêta-2-mimétiques par inhalation comme le salbutamol (Ventolin®), des anticholinergiques ou des corticostéroïdes pour dilater les voies respiratoires et faciliter la respiration. Certains peuvent également être associés comme c'est le cas du Seretide®, contenant un corticostéroïde et un bêta-2-mimétique à longue durée d'action (LABA) (Velino et al., 2019).

Pour traiter l'inflammation, on utilise des corticostéroïdes per os en aigu ainsi que de l'azithromycine en continu. L'ibuprofène est parfois utilisé contre l'inflammation en usage chronique. En effet, il a été démontré que de fortes doses d'ibuprofène permettaient de stopper la migration des neutrophiles dans les poumons et ainsi éviter les attaques au niveau du tissu pulmonaire. De plus, les immunoglobulines et la dornase alfa ont également montré des effets positifs sur la réduction de l'inflammation (Brown et al., 2017).

Pour traiter l'infection bactérienne, on utilise de fortes doses d'antibiotique. Ils sont utilisés de façon chronique et sont déterminés à la suite des résultats d'un antibiogramme réalisé par ensemencement du crachat du patient, de ses allergies et de sa tolérance aux produits (D. Hubert, 2005 ; Velino et al., 2019).

On retrouve différents antibiotiques comme la tobramycine en solution inhalée (TOBI®) ou en poudre inhalée (TOBI Podhaler®), l'aztreonam, la colistine ou polymyxine E (Colobreathe®) en formule inhalée à 125 mg deux fois par jour et la ciprofloxacine per os, tous actifs contre les grams négatifs. (Velino et al., 2019).

En addition à ces traitements antibiotiques chroniques, des cures d'antibiotiques sont réalisées lorsque l'état du patient s'aggrave et en fonction du pathogène impliqué. Par exemple, lors d'une infection à pseudomonas, on administre ensemble une bêta lactamine et un aminoside par voie veineuse en picline ou port-à-cath pendant 15 jours à raison de cures séquentielles, c'est-à-dire 3 à 4 fois par an selon l'état du patient car il s'agit d'une infection difficile à éradiquer. Lorsqu'une personne a un VEMS entre 25 et 75%, un traitement inhalé à base de

tobramycine (TOBI®) à 300 mg deux fois par jour pendant un mois sur deux peut avoir un effet bénéfique (Brown et al., 2017).

En cas d'aspergillose broncho-pulmonaire allergique, on utilise une corticothérapie orale accompagnée d'itraconazole (D. Hubert, 2005).

Dans le cas d'un patient souffrant d'une forte insuffisance respiratoire, c'est-à-dire une pression en oxygène inférieure à 60 mm de mercure, on peut donner une oxygénothérapie (D. Hubert, 2005).

Enfin, les patients doivent également se soumettre à la vaccination contre influenza (la grippe) chaque année avant la période d'épidémie (Brown et al., 2017).

Digestive

L'état nutritionnel du patient est très important et directement en lien avec son état général. Les patients sont donc suivis minutieusement via un contrôle régulier de leur poids, leur taille, leur BMI ainsi que le périmètre crânien pour les nourrissons (Munck, 2014).

Pour contrer l'insuffisance pancréatique et la malabsorption, des enzymes pancréatiques en microsphères gastro-résistantes (Creon®) constituées de lipase, d'amylase et de protéase sont prescrites. Des compléments vitaminiques constitués des vitamines liposolubles A, D, E et K sont également donnés (Brown et al., 2017, D. Hubert, 2005, *CBIP | Pancréatine*, s. d.).

De plus, les personnes atteintes de la mucoviscidose ont des besoins nutritionnels différents des personnes saines car leurs dépenses énergétiques au repos sont plus élevées (atteintes pulmonaires, dysfonctionnement de CFTR) et la malabsorption provoque de fortes pertes nutritionnelles. Leur alimentation nécessite donc un régime quotidien à la fois hypercalorique, hyperlipidique et supplémenté en sel afin de maintenir un poids normal. De nos jours, avec le vieillissement de la population atteinte de mucoviscidose, ce régime commence à poser un problème puisqu'il est composé d'une forte quantité de sucre, ce qui favorise la survenue d'un diabète (D. Hubert, 2005 ; Munck, 2014 ; Debray et al., 2016).

Pour traiter le reflux gastro-oesophagien, un inhibiteur des pompes à protons est donné. Dans de très rares cas, une chirurgie anti-reflux est réalisée (Debray et al., 2016).

Enfin, l'acide ursodésoxycholique est utilisé en cas d'une atteinte hépatique pour éviter la cirrhose (D. Hubert, 2005).

Autres traitements

Au niveau des problèmes de fertilité, il n'existe pas de traitement mais il est toujours possible d'avoir des enfants via des techniques de PMA (Brown et al., 2017).

Afin de traiter la rhinosinusite chronique, les patients doivent régulièrement réaliser des lavages nasaux au sérum physiologique. Il est également possible qu'une chirurgie soit réalisée en accompagnement de traitements antibiotiques et d'aérosols ultrasons de désoxyribonucléase et de tobramycine. La corticothérapie par voie nasale est également utilisée pour traiter les polypes.

Enfin, la mucoviscidose étant une maladie chronique, il y a des risques que les patients souffrent de dépression et d'anxiété. Il n'est donc pas rare que des antidépresseurs soient utilisés dans leur traitement (Cameron et al., 2016).

Transplantation pulmonaire

La transplantation pulmonaire est réalisée en dernier recours chez des patients souffrant de bronchectasies majeures avec une fonction pulmonaire extrêmement réduite (D. Hubert, 2005).

Cette transplantation se réalise selon certains critères, à savoir un VEMS inférieur à 30%, un cas d'hypoxémie ou d'hypercapnie sévère, une aggravation des troubles pulmonaires infectieux pouvant être fatale et une forte diminution de la qualité de vie ou du poids ne se corrigeant pas par les médicaments (D. Hubert, 2005).

De plus, on réalise parfois conjointement une transplantation hépatique si la personne souffre de cirrhose (D. Hubert, 2005).

Finalement, la survie moyenne après la transplantation est de 81% après 1 an, 64% après 3 ans, 49% après 5 ans et 20% après 10 ans, les patients atteints de mucoviscidose ayant une meilleure chance de survie qu'une autre pathologie après transplantation (Pelluau et al., 2012).

L'âge au moment de la greffe a également un impact avec une survie médiane supérieure lorsqu'elle est réalisée à l'âge de 30 ans comparé aux adolescents (Sethi et al., 2021).

Les modulateurs CFTR

Bien que le traitement standard actuellement proposé peut montrer une certaine efficacité dans la sauvegarde de la qualité de vie du patient, la mucoviscidose est toujours responsable d'une importante diminution de l'espérance de vie. En effet, la survie médiane d'un nouveau-né

atteint de la maladie est très faible comparée à celle d'un nouveau-né sain dans la même région géographique (Clancy et al., 2019 ; Lebecque et al., 2019, Schmidt et al., 2016).

De plus, ce traitement dit symptomatique a de nombreux autres défauts : le nombre de médicaments à prendre est considérable et n'aide pas à la compliance du patient, le bon suivi du traitement occupe un temps important (estimé à 2 heures par jour) et le coût est élevé, aux alentours de 45 000 euros/an (Lebecque et al., 2019, Schmidt et al., 2016).

Le but est donc de trouver un traitement alternatif capable d'améliorer les principaux critères d'évaluation de la mucoviscidose, à savoir la fonction pulmonaire (VEMS), le taux d'exacerbation, le poids, le taux de chlorure de sodium dans la sueur, la présence de pathogènes, le pH intestinal, la clairance mucociliaire et bien d'autres (Clancy et al., 2019). Cependant, le défi le plus complexe pour les études sur la mucoviscidose ou toute autre maladie « rare » reste la difficulté d'obtenir une taille d'échantillon de la population assez grande pour obtenir des résultats significatifs. Heureusement, grâce à deux réseaux d'études multicentriques, CF Therapeutics Development Network (TDN) et le European Clinical Trials Network (CTN), de nombreuses études portant sur la mucoviscidose peuvent être réalisées dans le but de trouver ce traitement alternatif (Mayer-Hamblett et al., 2016).

Pour cela, l'idéal serait de cibler directement la cause du dysfonctionnement du transport anionique et non de traiter les conséquences comme le font les traitements actuels (Mayer-Hamblett et al., 2016).

De nos jours, la recherche dans cette voie est intensive mais une stratégie médicamenteuse s'avère très prometteuse. En effet, 3 à 4% de la population sont porteurs sains de la mutation du gène CFTR et vivent donc avec une protéine CFTR fonctionnelle à 50% sans le moindre problème respiratoire. On a donc émis l'hypothèse qu'un médicament capable de cibler la protéine permettant de restaurer ne serait-ce que 25 à 30% de la fonction éviterait les dégâts chez les patients atteints de la mucoviscidose (Lebecque et al., 2019).

Il faudrait également que ce type de traitement puisse être décomposé en divers traitements ciblant chacun une classe de mutation avec des modes d'action distincts en fonction de l'impact sur la protéine CFTR (Clancy et al., 2019). Il faudrait donc réaliser diverses études en décomposant la population atteinte de mucoviscidose en sous-populations en fonction de la classe de leur mutation ainsi que de leur niveau de gravité. Seulement, donnant la priorité à la

majorité et à la gravité, les traitements recherchés seront d'abord centrés sur les mutations de classes I à III (Mayer-Hamblett et al., 2016).

Histoire des modulateurs

Afin de réaliser ces études, on a d'abord dû trouver les molécules candidates comme traitement innovateur dans la mucoviscidose (Lebecque et al., 2019, Schmidt et al., 2016).

Pour déterminer ces potentielles molécules, on a dû se pencher sur ce que l'on connaissait déjà sur le fonctionnement de la protéine CFTR. En effet, on sait que l'expression de la protéine ainsi que son activité sont surtout modulées par l'AMPc intracellulaire par phosphorylation de protéine kinase ou par la déphosphorylation des phosphatases. Il était donc intéressant de rechercher des composés capables d'agir sur cet AMPc. Sachant que l'AMPc est inactivée par les phosphodiesterases, il est normal d'avoir pensé aux alkylxanthines, inhibiteurs des phosphodiesterases, comme tout premiers composés capables de corriger la protéine. On retrouve, dans cette classe, la caféine, la théophylline, la théobromine et la 3-isobutyl-1-methylxanthine (Schmidt et al., 2016).

D'autres éléments naturels ont été étudiés comme les isoflavones (génistéine) qui inhibent des protéines kinases activant CFTR, la curcumine qui corrige notamment l'effet de CFTR au niveau rectal et nasal, ce qui a montré une amélioration de la survie chez des souris portant la mutation F508del, ainsi que le resveratrol qui a montré une correction du transport et une activation de la synthèse de la protéine CFTR dans la mutation F508del. Malheureusement, aucun de ces trois composés ne fut éligible en raison d'une dose plasmatique cible beaucoup trop importante à obtenir et d'un manque important de sélectivité vis-à-vis de la protéine CFTR (Schmidt et al., 2016).

D'autres composés ont également été étudiés et, à partir de toutes les données récoltées en termes de modes d'action potentiels, on a pu réaliser des techniques de criblage à haut débit qui ont permis de découvrir des molécules capables de moduler l'expression et l'activité des protéines CFTR mutées. On a ainsi découvert les modulateurs, thérapies ciblées selon la mutation permettant de restaurer les fonctions de la protéine CFTR (Lebecque et al., 2019, Schmidt et al., 2016).

Ces modulateurs potentiels ont chacun été développés en fonction des classes de mutations de CFTR (Schmidt et al., 2016).

Pour la classe I, il est important de développer un composé capable de supprimer le codon stop afin d'obtenir une protéine de taille normale et donc, efficace. On avait d'abord identifié la gentamycine comme composé potentiel mais, à cause de grandes variabilités et de fortes toxicités au niveau rénal et de l'oreille, on est plutôt parti de sa structure pour développer d'autres composés aminosides moins toxiques comme NB30, NB54 et NB124 (Schmidt et al., 2016). On a découvert notamment l'ataluren (PTC-124 (3-[5-(2-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol3-yl]-benzoic acid) qui permet aux ribosomes de produire la protéine CFTR normale même en présence de la mutation non-sens et qui a montré une activation de la protéine CFTR dans les mutations G542X. Cependant, l'ataluren n'a montré qu'une efficacité modérée au cours des essais cliniques avec seulement 3% de VEMS supplémentaires, pouvant être dû à une interaction avec le traitement à base de tobramycine des patients (Durupt et al, 2014).

Pour la classe II, l'important est de corriger le transport de la protéine jusqu'à la membrane épithéliale. On a démontré, dans les mutations F508del, que le transport pouvait être restauré via des basses températures aux alentours de 27 degrés, via des chaperonnes chimiques ou à l'aide du butyrate. Le 4-phenylbutyrate a donc fait l'objet d'études cliniques mais n'a pas montré d'efficacité cliniquement significative. On a donc testé d'autres modulateurs potentiels ayant ce rôle de correcteur et, parmi ceux-ci, un des plus prometteurs dans la mutation F508del est le VX-809 (lumacaftor), développé par Vertex. Son mode d'action repose sur la stimulation du domaine de repliement de la protéine CFTR, ce qui la stabilise et encourage son transport jusqu'à la membrane apicale. Au niveau des études, hormis une diminution de sel dans la sueur, la molécule n'a malheureusement pas montré de bénéfices sur la fonction pulmonaire, montrant qu'un traitement en monothérapie à base de lumacaftor n'était pas suffisant (Durupt et al, 2014 ; Schmidt et al., 2016). Cependant, on a découvert qu'en combinaison avec l'ivacaftor, autre modulateur de la classe III (cf.infra), le lumacaftor montrait une augmentation du VEMS. Toutefois, en raison de problèmes d'interactions, d'efficacité modérée et de prix, un autre modulateur a également été synthétisé. Il s'agit du tezacaftor qui, également en combinaison avec l'ivacaftor, a montré des améliorations plus importantes du VEMS que le lumacaftor pour les homozygotes F508del mais également pour les hétérozygotes F508del – G551D (Durupt et al, 2014). Enfin, d'autres modulateurs de classe II dits « de nouvelle génération » comme l'elexacaftor ont été développés avec des résultats encore plus prometteurs (Schmidt et al., 2016).

Pour la classe III et IV, l'important est de trouver un composé capable d'augmenter le temps d'ouverture du canal CFTR pour la première ou la conductance pour la deuxième. Il faut donc trouver un composé capable de booster le canal et d'ainsi augmenter les passages d'ions, c'est-à-dire un potentialisateur. C'est dans ce domaine que l'on retrouve le VX-770 (ivacaftor) utilisé en combinaison avec les modulateurs de classe II. Il a été développé pour les mutations G551D et a montré une augmentation significative du VEMS (Durupt et al, 2014 ; Schmidt et al., 2016).

Pour ce qui est des classes V et VI, peu d'avancées ont été faites et les recherches sont toujours en cours de développement (Schmidt et al., 2016).

Les différents types de modulateurs

Finalement, quatre classes de modulateurs ont été découvertes, pouvant être utilisées seules ou associées les unes aux autres puisque certaines mutations sont d'origine multiple (Mayer-Hamblett et al, 2016).

Premièrement, les amplificateurs permettent d'augmenter la synthèse de la protéine CFTR via des agents de lecture qui coupent les codons stop prématurés et donnent donc une protéine efficace de taille normale. On y retrouve le nesolicaftor qui a montré, durant les études en association avec un correcteur, une augmentation du VEMS de 5% en 4 semaines (Lebecque et al., 2019). On retrouve également l'ELX 02 en cours d'étude. Cependant, ce type de modulateur reste inefficace contre les mutations menant à un arrêt total de la synthèse de protéine, comme c'est le cas des classes I et VII (Clancy et al, 2019 ; Lebecque et al., 2019).

Deuxièmement, les correcteurs évitent la dégradation de la protéine CFTR, ce qui restaure son trafic vers la membrane apicale de l'épithélium pour exercer sa fonction de canal ionique. De nombreux correcteurs ont été développés ou sont en cours d'étude et c'est dans cette classe que l'on retrouve le lumacaftor, le tezacaftor, VX-455 et VX-659 par la firme Vertex (Clancy et al, 2019 ; Lebecque et al., 2019).

Troisièmement, les potentialisateurs augmentent l'activité de canal anionique de la protéine CFTR au niveau de la membrane apicale. On y retrouve l'ivacaftor (Kalydeco®) développé par Vertex.

Quatrièmement, les stabilisateurs évitent l'internalisation prématurée de la protéine CFTR et augmentent ainsi le temps d'action au niveau de l'épithélium (Clancy et al, 2019).

Les modulateurs dans l'actualité

En 2021, seules deux classes de modulateurs ont été validées dans le traitement de la mucoviscidose en Europe. Il s'agit des potentialisateurs et des correcteurs. En Belgique, trois traitements à base de ces modulateurs sont présents sur le marché (Cbip, 2021 ; De Boeck, 2020).

On retrouve l'ivacaftor disponible en monothérapie à 150 mg deux fois par jour (Kalydeco®), le premier modulateur à avoir été approuvé. Il est indiqué pour les adultes et les enfants de plus de 6 mois depuis 2014 pour les mutations G551D, remboursé à partir de 2 ans en Belgique. Depuis peu, le médicament a été élargi à d'autres mutations également (Clancy et al, 2019 ; Guimbellot et al., 2021).

On a également l'Orkambi® développé par Vertex, composé de lumacaftor 100 mg et d'ivacaftor 150 mg, destiné aux mutations homozygotes F508del. Le médicament est approuvé en Europe à partir de 2 ans et remboursé en Belgique de 2 à 11 ans (Lebecque et al., 2018 ; association muco, 2021 ; De Boeck, 2020).

Enfin, on a le Symkevi® également développé par Vertex, version « adulte » de l'Orkambi® composé de tezacaftor 100 mg en combinaison avec l'ivacaftor 150 mg. Il est indiqué pour les mutations F508del homozygotes et hétérozygotes, combinées à une mutation fonctionnelle minimale¹ à partir de 12 ans et est remboursé à partir de 12 ans. (Lebecque et al., 2018 ; association muco, 2021 ; de Boeck, 2020).

Il est également intéressant de savoir que la FDA et l'EMA ont approuvé ces médicaments pour des mutations différentes. (Annexe 3 : mutations approuvées par traitement selon la FDA et l'EMA) (De Boeck, 2020).

De plus, un autre médicament très attendu va bientôt arriver sur le marché belge. En effet, grâce aux nombreuses études, on a créé le correcteur de nouvelle génération elexacaftor qui montrait des résultats encore plus efficaces que les autres modulateurs. On s'est cependant rendu compte que la molécule avait besoin des autres modulateurs moins efficaces pour pouvoir exercer son effet sur plus de 90% des génotypes de la mucoviscidose. C'est donc ainsi qu'a été créé Trikafta® (par Vertex) qui est composé de tezacaftor, d'ivacaftor et d'elexacaftor. Il s'agit de

¹ Mutation provoquant une protéine incomplète ou une absence de réponse aux traitements actuels (dont les modulateurs) (Middleton et al., 2019)

la toute première trithérapie de modulateurs qui a montré une augmentation considérable de la fonction de la protéine CFTR. En effet, lors d'une étude randomisée contrôlée par un placebo chez des jeunes âgés de plus de 12 ans, on a observé une augmentation de 13,8% du VEMS, une diminution des exacerbations, une augmentation de la qualité de vie et bien d'autres améliorations. De plus, il a été montré que cette combinaison était plus efficace que toutes les autres disponibles sur le marché, il s'agit donc d'une thérapie très prometteuse (Middleton et al., 2019 ; de Boeck, 2020 ; Van DeVanter et al., 2021).

Le traitement est disponible depuis le 21 août 2021 pour les mutations F508del homozygotes et hétérozygotes à partir de 12 ans mais n'est pas encore remboursé et, celui-ci représentant un coût extrêmement élevé (environ 300 000 € par an), il reste difficilement accessible. Heureusement, depuis le 19 mars 2021, une demande de remboursement a été envoyée à l'INAMI qui a un délai de 180 jours pour évaluer la demande et envoyer la réponse. Un verdict qui est très attendu puisque cette trithérapie pourrait améliorer la santé de nombreux patients atteints de la mucoviscidose (Lebecque et al., 2018 ; association muco, 2021 ; de Boeck, 2020).

De plus, de nombreuses études sont en cours pour développer de futurs traitements comme des potentialisateurs, correcteurs et amplificateurs de nouvelle génération. Comme la réponse à un même modulateur est très variable d'une personne à une autre, il est prévu que plusieurs modulateurs soient développés pour un même génotype comme c'est le cas pour Orkambi® et Symkevi® (Lebecque et al., 2018).

En effet, plusieurs modulateurs sont actuellement en phase clinique comme Vx-561 et QBW251, potentialisateurs en phase II, ABVV-2222, ABVV2737 et FDL169 qui sont des nouveaux correcteurs en cours de phase II. On retrouve également PTI-808, PTI-801 et PTI-428, une association d'un potentialisateur, d'un correcteur et d'un amplificateur destiné à augmenter le taux de protéine CFTR dans les cellules avec des résultats plutôt prometteurs (Association muco, 2021).

Comparaison des deux types de traitement

Finalement, deux types de traitements existent pour traiter la mucoviscidose. L'un est utilisé depuis des années et l'autre est annoncé comme l'innovation qui changera la vie des malades. La question, maintenant, est de savoir si ces modulateurs sont réellement la clé de la résolution de la maladie.

Pour cela, les trois modulateurs disponibles en Belgique vont être comparés au traitement classique sur différents critères bien distincts : l'efficacité, les interactions et effets indésirables, le coût, l'âge au début du traitement, l'influence de la mutation, le cas de la grossesse et d'autres critères à prendre en compte pour répondre à la question. Le modulateur « next gen » tant attendu, Trikafta® ou Kaftrio®, sera également discuté. Ce qui permettra, par la suite, d'avoir une idée complète de l'impact des modulateurs sur les traitements symptomatiques.

L'efficacité clinique

On commence, tout d'abord, par un des critères majeurs qui a poussé les modulateurs sur le devant de la scène, l'efficacité clinique. Bien que les résultats soient déjà évidents, il est important de prendre conscience des impacts cliniques de ces différents traitements.

Avant cela, il faut savoir qu'aucune réelle étude n'a été réalisée pour attester de l'efficacité des traitements symptomatiques. Une raison à cela est que ces traitements sont là pour maintenir le patient dans un état stable et empêcher son état général de se dégrader. Les résultats des études qui vont être présentés ont été obtenus pour chaque modulateur chez une population atteinte de la mucoviscidose en comparaison à un placebo. Dans le cas ici, on peut considérer que quel que soit le groupe (placebo ou traitement), les patients avaient le droit de prendre leur traitement symptomatique. (Annexe 4 : Description des études utilisées dans la partie « efficacité clinique »)

Commençons par Kalydeco®. Lors des études de phase III, le traitement avait été testé chez les patients de plus de 12 ans porteurs d'au moins une mutation G551D à une dose de 120 mg à prendre deux fois par jour à un intervalle de 12 heures. Par ces études, on avait montré une augmentation de 10% de VEMS, une réduction des exacerbations, un gain de poids moyen de 3 kilos (kg) ainsi qu'une réduction de 50 mmol/L de chlorure dans la sueur. Des résultats plutôt intéressants et qui furent similaires dans la classe des enfants de 6 à 11 ans. Pour aller encore plus loin, certains chercheurs ont également voulu démontrer l'efficacité à long terme du médicament via des études de cohortes sur 5,5 ans (étude GOAL). On a ainsi montré que le traitement permettait une augmentation du VEMS de 4,8% après 1,5 ans ainsi qu'une augmentation significative de la BMI et du poids (12,8 kg et 2,5 points de BMI gagnés après 5,5 ans). Cette dernière augmentation s'associait, cependant, avec une majoration du nombre d'obèses, ce qui peut soulever d'autres questions (cf. infra). Enfin, on a également montré une

augmentation de la qualité de vie (évaluée par le CFQ-R² (cystic fibrosis questionnaire revised) Respiratory Domain Score), une diminution des exacerbations ainsi que du chlorure dans la sueur (Durupt et al., 2014 ; Guimbellot et al., 2021 ; Mayer-Hamblett et al., 2016).

Pour aller plus loin, Kalydeco® avait également été testé chez les mutations F508del (Etude Discovery) mais les résultats furent non concluants (Durupt et al., 2014).

Enfin, pour terminer par un point principal dans la question de ce mémoire, on a également démontré via l'étude à long terme que l'ivacaftor provoquait une diminution de l'utilisation des médicaments symptomatiques entre 4 et 5 ans de traitement, notamment de la tobramycine, des antibiotiques inhalés ainsi que de la dornase alfa (Guimbellot et al., 2021).

Pour ce qui est d'Orkambi®, les études de phase III chez les plus de 12 ans, homozygotes pour F508del, ont montré des résultats plus modestes avec une augmentation de 2,9% du VEMS pour les personnes ayant un VEMS entre 40 et 90% au départ. Cette augmentation n'est que de 0,5% pour les personnes ayant un VEMS inférieur à 40% et n'est pas significative pour les personnes ayant un VEMS supérieur à 90%. Le traitement montre également une augmentation de 1 kg/m² de BMI pour les catégories de VEMS inférieur à 40% et supérieur à 90% ainsi qu'une diminution de 39% des exacerbations pour tous les groupes. Pour ce qui est de son impact sur le traitement symptomatique, le modulateur a montré une diminution de l'usage des antibiotiques en intra-veineuse pour les trois catégories de VEMS (Burgel 2021 et al., Mayer Hamblett et al., 2016).

L'Orkambi® avait été développé car on avait montré que l'association d'un correcteur avec l'ivacaftor provoquait des améliorations cliniques encore plus importantes chez les patients F508del en comparaison au lumacaftor utilisé en monothérapie. Cependant, le traitement présente deux défauts importants. Il ne fonctionne pas sur les populations hétérozygotes et il est moins bien toléré que les autres modulateurs. C'est donc ainsi qu'on a développé Symkevi® (ivacaftor et tezacaftor) (McKone et al., 2021 ; Middleton et al., 2019).

Le Symkevi®, lui, a montré, chez les homozygotes de plus de 12 ans, des effets significatifs sur le pourcentage de VEMS par rapport à un placebo (+ 6,8% de VEMS(p<0,001)). On a également montré un taux d'exacerbation 35% plus faible avec l'association tezacaftor-ivacaftor par rapport au groupe placebo ainsi qu'un score plus élevé au domaine respiratoire

² Questionnaire permettant de déterminer la qualité de vie des patients atteints de mucoviscidose

CFQ-R (51,1 % du groupe Symkevi contre 35,7 % du groupe placebo) et une diminution du chlorure dans la sueur de 10,1 mmol/L. De plus, le traitement est mieux toléré que l'Orkambi®. Pour ce qui est de l'IMC, aucune différence significative n'a été observée entre le traitement et le placebo (Cousar et al., 2021).

En plus de cela, le traitement a été testé dans une population hétérozygote. Il en est ressorti que le Symkevi avait des résultats équivalents à ceux de l'Ivacaftor lorsque l'autre mutation était l'une de ses cibles (McKone et al., 2021).

Il s'agissait donc des résultats cliniques obtenus pour les trois spécialités disponibles en Belgique. Il est également intéressant d'avoir les résultats de la trithérapie, actuellement en discussion pour atterrir sur le marché belge.

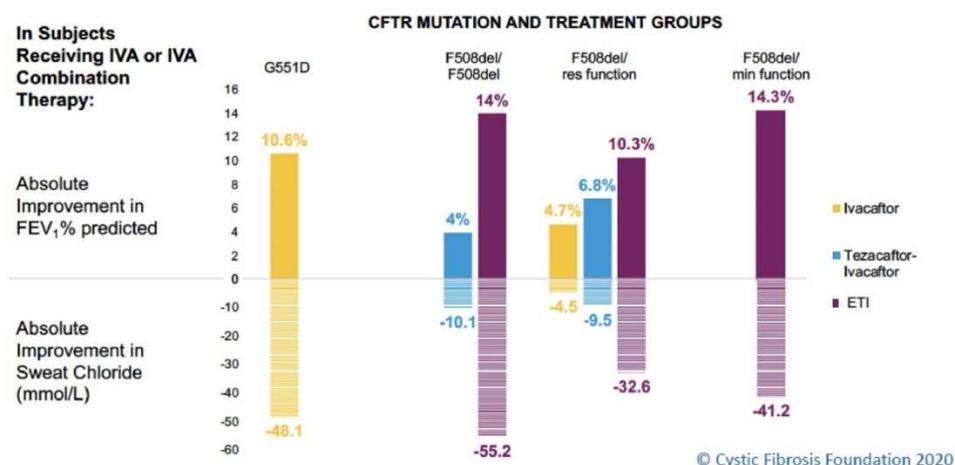
En effet, le Trikafta® a également montré des améliorations significatives de l'état des patients atteints de mucoviscidose. Une étude randomisée contrôlée par un placebo chez les personnes de plus de 12 ans porteuses d'au moins une fois la mutation F508del a montré une augmentation moyenne considérable de 13,8% de VEMS, une diminution de 63% des exacerbations, une diminution de 41,8 mmol/L de chlore dans la sueur ainsi qu'un CFQ-R augmenté de 20,2 points. Le traitement a, de plus, montré des preuves d'efficacité chez des personnes qui n'avaient pas répondu positivement aux autres traitements (Middleton et al., 2019).

Enfin, des chercheurs ont voulu montrer l'impact sur les malades si le traitement ne leur était pas donné en réalisant une projection de l'état des patients jusqu'en 2030. Pour cela, ils sont partis d'une population de 4400 patients et ont pu montrer un taux d'exacerbations pulmonaires 19% plus élevé sans le traitement. Avec le Trikafta®, ils ont pu montrer une diminution de 15% du nombre de morts de la mucoviscidose d'ici 2030 après 10 ans théorique de thérapie ainsi qu'une augmentation de l'espérance de vie de 9,2 ans en moyenne. Finalement, cette étude a souligné l'importance de donner accès au traitement dans les plus brefs délais (Stanojevic et al., 2021).

	Kalydeco® (G551D)	Orkambi® (F508del homo)	Symkevi® (F508del homo/hétéro)	Trikafta® F508del homo/hétéro)
Fonction respiratoire (VEMS)	+ 10%	+ 2,5%	+ 6,8%	+ 13,8%
Test de la sueur (Diminution de la concentration de Chlore)	-50 mmol/L	- 20 mmol/L	- 10,1 mmol/L	- 41,8 mmol/L
Poids/BMI	+ 3Kg	+ 1Kg	Non significatif	
Exacerbation pulmonaire	↓ 66,6%	↓ 39%	↓ 35%	↓ 68%
Espérance de vie	+ 15/25 ans	+ 3-6 ans	n.d.	+ 9,2 ans

Tableau 1 : Résumé des résultats cliniques des différents modulateurs (conférence mai 2021 du docteur Vermeulen, 2021 ; Middleton et al., 2019 ; McKone et al., 2021 ; Durupt et al., 2014)

Figure 5 : Augmentation du VEMS et diminution du Cl dans la sueur par les différents traitements (Symkevi® (bleu), Kalydeco® (jaune) et Trikafta® (mauve)) en fonction des mutations³ (cystic fibrosis foundation 2020 ; Ramos et al., 2021)



Si on remet tous les résultats dans les deux tableaux ci-dessus, on peut voir que les différents modulateurs permettent une augmentation non négligeable des paramètres cliniques de la mucoviscidose pour leur mutation cible respective. On remarque que l'Orkambi, bien qu'ayant une diminution du taux de chlorure dans la sueur plus forte, montre des résultats cliniques

³ F508del/res fonction : hétérozygote ayant une mutation répondant aux anciens modulateurs (lumacaftor, tezacaftor, ivacaftor) – F508del/min fonction : hétérozygotes ayant une mutation ne répondant pas aux anciens modulateurs.

moins intéressants que le Symkevi à cause d'une augmentation du VEMS beaucoup moins forte. (Annexe 5 : pourquoi l'Orkambi est-t-il utilisé chez les enfants ?)

Pour ce qui est du Trikafta®, la figure 5 montre que le traitement a une efficacité extrêmement importante par rapport aux autres traitements. En effet, qu'il s'agisse du VEMS ou de la sueur, les résultats sont supérieurs au tezacaftor-ivacaftor chez les homozygotes ainsi que chez les hétérozygotes. De plus, le Trikafta montre également une efficacité importante chez les personnes qui n'étaient réceptives à aucun autre modulateur (Ramos et al., 2021).

Les interactions et effets indésirables

La mucoviscidose nécessite de nombreux traitements différents durant la vie des patients, les exposant aussi bien à court qu'à long terme à des risques d'interactions et d'effets indésirables non négligeables. De plus, parmi ces traitements, on y retrouve des antibactériens ainsi que des antifongiques qui sont réputés pour leurs effets indésirables et leurs interactions. Il est donc important d'aborder ces risques liés à ces traitements ainsi que ceux attribués aux modulateurs (Cameron et al., 2016).

Les interactions

En ce qui concerne le traitement standard, de nombreuses interactions potentielles sont présentes étant donné le nombre élevé de médicaments différents.

Figure 6 : Interactions enzymatiques modérées et sévères des médicaments utilisés dans le traitement de la mucoviscidose (Cameron et al., 2016)

Cytochrome	Inducers ¹	Inhibitors ²	Substrates ³
CYP3A4	Rifabutin, rifampin	Clarithromycin, erythromycin, fluconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole	Citalopram, clarithromycin, corticosteroids, cyclosporine, doxycycline, erythromycin, escitalopram, guanfacine, itraconazole, lansoprazole, midazolam, mirtazapine, rifabutin, tacrolimus, voriconazole
CYP2C9 CYP2C19	Rifampin Rifampin	Fluconazole, omeprazole, voriconazole Esomeprazole, fluconazole, fluoxetine, omeprazole, sertraline, voriconazole	Fluoxetine, ibuprofen, voriconazole Citalopram, escitalopram, esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, posaconazole, voriconazole
CYP1A2 CYP2D6	Rifampin	Ciprofloxacin Duloxetine, fluoxetine, paroxetine, sertraline	Duloxetine, mirtazapine, theophylline Atomoxetine, fluoxetine, mirtazapine, paroxetine

¹Inducers increase CYP450 enzyme activity and therefore tend to reduce exposure to substrates of the enzyme.

²Inhibitors decrease CYP450 enzyme activity and therefore tend to increase exposure to substrates of the enzyme.

³Substrates are drugs which are metabolized by the CYP450 enzyme.

En effet, on y retrouve des inducteurs et des inhibiteurs du CYP3A4, enzyme responsable du métabolisme d'une bonne partie de médicaments utilisés dans le traitement de la mucoviscidose. De plus, les enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 et CYP2D6 sont également concernées par ces inductions ou ces inhibitions (Cameron et al., 2016).

De manière générale, deux inducteurs sont susceptibles de causer des interactions, à savoir la Rifampicine et la Rifabutine. En effet, il a été montré que ces deux principes actifs avaient notamment la capacité d'augmenter le contenu hépatique du CYP3A4 jusqu'à 5 fois, un effet similaire a été observé sur les autres enzymes concernées (cf. figure 6) par la Rifampicine. Cela a pour conséquence une augmentation considérable de la métabolisation des médicaments pris par les patients et donc une baisse de leur concentration plasmatique menant à une baisse d'efficacité ou inversement dans le cas d'une prodrogue (Cameron et al., 2016).

On retrouve également des inhibiteurs de ces enzymes comme les antifongiques azolés, la clarithromycine ou certains antidépresseurs, tous étant des traitements pouvant être régulièrement utilisés dans le traitement de la mucoviscidose. Ceux-ci, à l'opposé des inducteurs, peuvent mener à une diminution du métabolisme et donc une augmentation de la concentration plasmatique, ce qui pourrait augmenter le risque de toxicité. Par exemple, l'utilisation d'antifongiques azolés avec un corticostéroïde peut provoquer une augmentation des effets indésirables de ce dernier et mener à des perturbations de l'axe hypothalamo-hypophysaire, des retards de croissance ou de l'insuffisance surrénalienne. Inversement, dans le cas d'une prodrogue, cela diminuerait sa transformation en métabolite actif et son efficacité (Cameron et al., 2016).

De plus, il faut également faire attention aux interactions pharmacodynamiques qui peuvent être fréquentes au niveau des antibiotiques. En effet, certains antibiotiques de la classe de macrolides comme la clarithromycine ou l'érythromycine peuvent allonger l'intervalle QT et d'autres antibiotiques comme la vancomycine, l'aminosides, la piperacilline/tazobactame, le sulfaméthoxazole/triméthoprime, les carbapénèmes ou la colistine peuvent avoir des propriétés néphrotiques. Il faut donc éviter l'utilisation concomitante de ces divers antibiotiques (Cameron et al., 2016).

Finalement, de nombreuses interactions sont présentes dans le traitement standard de la mucoviscidose. De même que les traitements sont décidés de manière individuelle, les interactions doivent être prises en compte au cas par cas et mener, quand il le faut, à un changement de la posologie, à un changement de traitement ou à un monitoring thérapeutique (Cameron et al., 2016).

Ensuite, l'arrivée des modulateurs qui, pour le moment, constituent un traitement additionnel aux traitements symptomatiques ajoute, par conséquent, un risque d'interactions

supplémentaires auxquelles les professionnels de santé ainsi que les patients doivent faire attention. De plus, les modulateurs sont métabolisés par le foie, ce qui amène à une vigilance accrue pour les insuffisants hépatiques pour lesquels une diminution de la dose à 150 mg par jour d'ivacaftor doit être appliquée (Pettit, R. S. et al., 2014).

D'un côté, une attention particulière doit être portée aux interactions des modulateurs avec leur environnement et, notamment, avec l'alimentation des patients. En effet, les patients ayant, comme traitement, un des modulateurs doivent éviter les pamplemousses ainsi que les oranges amères. De fait, ces aliments inhibent la glycoprotéine P (P-gp) et augmentent donc la concentration plasmatique de ses substrats (Conférence mucoviscidose, 2021 ; Pettit, R. S., & Fellner, C., 2014).

De l'autre côté, il faut également être vigilant aux interactions avec les autres médicaments auxquels les patients sont susceptibles d'être exposés.

Pour une meilleure visualisation, deux modulateurs sont analysés ci-dessous.

Figure 7 : Interaction enzymatique de l'ivacaftor avec les autres médicaments utilisés dans le traitement de la mucoviscidose (Cameron et al., 2016)

Drug name/class	Mechanism of interaction	Effect of interaction	Suggested intervention
Azole antifungals (itraconazole, ketoconazole, voriconazole, posaconazole)	CYP3A4 inhibition	Increases ivacaftor exposure	When used in combination, decrease ivacaftor dose to twice weekly
Fluconazole	CYP3A4 inhibition	Increases ivacaftor exposure	When used in combination, decrease ivacaftor dose to daily
Macrolides (erythromycin, clarithromycin)	CYP3A4 inhibition	Increases ivacaftor exposure	When used in combination with erythromycin, decrease ivacaftor dose to daily. When used in combination with clarithromycin, decrease ivacaftor dose to twice weekly Does <i>not</i> apply to azithromycin Avoid combination
Rifampin/rifabutin	CYP3A4 induction	Decreases ivacaftor exposure	Avoid combination
Immunosuppresseurs (cyclosporine, everolimus, sirolimus, tacrolimus)	CYP3A4 inhibition	Increases immunosuppresseur levels	Monitor immunosuppresseur levels; will likely require decreased immunosuppresseur doses
Benzodiazepines (midazolam)	CYP3A4 inhibition	Increases benzodiazepine exposure	Consider an alternative agent; monitor for toxicity
Ibuprofen	CYP2C9 inhibition	Increases ibuprofen exposure	Recommend checking levels 2-4 weeks after initiation; may require lower doses

L'ivacaftor est substrat du CYP3A4. Par conséquent, une vigilance accrue doit être portée sur les inhibiteurs de l'enzyme comme le voriconazole, le fluconazole, l'itraconazole ou la clarithromycine. Ces médicaments étant parfois utilisés dans le traitement quotidien des patients atteints de mucoviscidose, une diminution de la dose de l'ivacaftor devra être appliquée dans les cas d'une utilisation concomitante à une fois par jour voire une fois par semaine dans le cas d'inhibition sévère comme le kétoconazole (Durupt et al., 2014). De même, les inducteurs du CYP3A4 comme la rifampicine et le millepertuis doivent être évités (Pettit, R. S. Et al., 2014).

De plus, il a été démontré que l'ivacaftor augmentait l'exposition des médicaments substrats de la P-gp et du CYP3A4 comme le midazolam, la ciclosporine, la digoxine et le tacrolimus (Pettit, R. S. Et al., 2014).

La figure 7 reprend les différentes interactions de l'ivacaftor avec les autres médicaments et suggère des ajustements posologiques pour assurer un traitement optimal comme c'est le cas avec le fluconazole (cf. supra).

Pour ce qui est de l'Orkambi®, l'association de lumacaftor et d'ivacaftor est également un substrat du CYP3A4. Une vigilance similaire à celle de l'ivacaftor seul doit donc être appliquée. De plus, le traitement est inducteur du CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 ainsi que de la P-gp. Par conséquent, le nombre potentiel d'interactions est fortement augmenté et comporte plus de risques que l'ivacaftor seul (Cameron et al., 2016).

Figure 8 : Interactions du lumacaftor/ivacaftor avec les médicaments utilisés dans le traitement de la mucoviscidose (Cameron et al., 2016)

Drug name/class	Mechanism of interaction	Effect of interaction	Suggested intervention
Azole antifungals (fluconazole, itraconazole, ketoconazole, voriconazole, posaconazole)	CYP3A4 induction and inhibition ¹	Decreases azole levels	Avoid when possible; azoles likely to be ineffective
		Increases lumacaftor/ivacaftor exposure	If starting lumacaftor/ivacaftor in patient on azole already, start with one tablet daily for 1 week, then increase to recommended daily dose
Benzodiazepines (midazolam)	CYP3A4 induction	Decreases benzodiazepine exposure	Consider an alternative agent
Macrolides (erythromycin, clarithromycin)	CYP3A4 induction	Decreases macrolide exposure	If initiating lumacaftor/ivacaftor in patient on clarithromycin, start with one tablet daily for 1 week, then increase to recommended daily dose
		Increases lumacaftor/ivacaftor exposure	Does <i>not</i> apply to azithromycin ¹
Rifampin/rifabutin	CYP3A4 induction	Decreases lumacaftor/ivacaftor exposure	Avoid combination
Immunosuppressants (cyclosporine, everolimus, sirolimus, tacrolimus)	CYP3A4 induction	Decreases immunosuppressant levels	Avoid combination; will require increased immunosuppressant doses
Corticosteroids	CYP3A4 induction	Decreases steroid exposure	Monitor for effectiveness; may require higher steroid doses
Proton pump inhibitors (omeprazole, lansoprazole, pantoprazole)	CYP2C19 induction	Decreased PPI exposure	Monitor for effectiveness
H ₂ -receptor antagonists (ranitidine, famotidine)	CYP2C19 induction	Decreased H ₂ -receptor antagonist exposure	Monitor for effectiveness
Hormonal contraceptives		Decreased contraceptive effectiveness	Avoid if possible; hormonal contraceptives should not be relied upon as sole method of contraception
		Increased menstrual abnormality events	Applies to oral, injectable, transdermal, and implantable contraceptives
SSRIs (citalopram, escitalopram, sertraline)	CYP2C9 induction	Decreased SSRI exposure	Monitor for effectiveness; may require higher SSRI doses
Ibuprofen	CYP2C9 induction	Decreased ibuprofen exposure	Recommend rechecking levels 2–4 weeks after initiation; may require higher ibuprofen doses

¹Lumacaftor/ivacaftor is an inducer/substrate and the azoles are inhibitors/substrates.

On peut observer que le médicament peut interagir au niveau de divers médicaments utilisés dans la mucoviscidose comme les antifongiques, l'ibuprofène ou les inhibiteurs de la pompe à protons. Il est donc important que le médecin tienne compte de ces interactions lors du choix du traitement du patient (Cameron et al., 2016).

Finalement, on peut voir que les modulateurs ont quelques interactions avec des médicaments dont certains sont utilisés dans le traitement de la mucoviscidose. Seulement, on remarque que ce ne sont pas les symptômes les plus importants qui sont concernés. Sachant que les traitements symptomatiques avaient déjà beaucoup d'interactions, on peut considérer que le médecin devait déjà être vigilant aux interactions et le sera également à celles des modulateurs. De plus, les modulateurs n'interagissant pas avec les médicaments les plus fréquents de la mucoviscidose, il est fort probable que les interactions ne posent pas de problèmes majeurs dans leur ajout aux traitements symptomatiques.

Les effets indésirables

Pour ce qui est des effets indésirables, le nombre important de médicaments du traitement standard augmente fortement le risque de développer des effets indésirables. Cependant, les médicaments symptomatiques étant trop nombreux, cette partie traite majoritairement des effets indésirables liés aux modulateurs car il faut prendre en considération que ces effets s'ajoutent à ceux déjà présents dans le traitement standard.

De manière générale, tous sont associés à des effets indésirables communs comme de la toux ou des infections. Il est cependant intéressant de distinguer les effets plus caractéristiques de chacun (McKone et al., 2021).

Pour commencer par le Kalydeco®, le traitement n'a pas montré d'effets indésirables majeurs durant les études. Les plus fréquents étaient des maux de tête (24 %), des douleurs oropharyngées (22 %), des infections des voies respiratoires supérieures (22 %), de la congestion nasale (20 %), des douleurs abdominales (16 %), une rhinopharyngite (15 %), de la diarrhée (13 %), une éruption cutanée (13 %), des nausées (12 %) et des étourdissements (9 %), soit aucun effet indésirable remettant en doute l'utilisation du traitement. Cependant, le Kalydeco® a également montré une élévation des transaminases dans 6% des cas. Par conséquent, les patients sous ivacaftor doivent faire l'objet d'une analyse de leur transaminase tous les 3 mois pendant la première année, suivi d'un bilan annuel pour les années suivantes. On considère qu'il faut stopper le traitement si l'élévation est supérieure à 5 fois la limite supérieure normale. On a également observé le développement de cataracte chez le rat à une dose de 10 mg/Kg d'ivacaftor et certains cas ont été observés chez les enfants et adolescents. Des examens ophtalmiques sont réalisés avant et après l'instauration du traitement pour éviter la survenue de cet effet indésirable (Pettit, R. S. Et al., 2014 ; cbip, 2022).

De plus, bien que n'étant pas un effet indésirable à proprement parlé, l'observance a un aspect primordial dans le traitement car l'étude de phase 2 a montré que le bénéfice du traitement diminuait rapidement après l'arrêt. Une étude (Barry PJ, Jones AM, Webb AK et al., 2013) suggère même qu'un seul oubli de dose serait suffisant pour diminuer l'effet (Pettit, R. S. Et al., 2014).

Les autres modulateurs étant constitués d'ivacaftor, les effets indésirables de celui-ci peuvent également avoir lieu. L'objectif est donc de discuter des effets indésirables supplémentaires observés avec chaque modulateur.

Du côté de l'Orkambi®, l'association était globalement bien tolérée durant les études cliniques. Cependant, on a remarqué que les personnes âgées de plus de 12 ans souffraient plus fréquemment d'effets indésirables respiratoires comme de la dyspnée ou une sensation d'oppression dans la poitrine (Schwarz et al., 2021).

Par conséquent, les personnes âgées de plus de 12 ans se sont vu attribuer le Symkevi® qui a montré un moindre risque d'effets indésirables par rapport à l'Orkambi® (Schwarz et al., 2021). (Annexe 5 : Pourquoi l'Orkambi® est-t-il utilisé chez les enfants ?)

En effet, lors des études cliniques, la plupart des effets indésirables du Symkevi® étaient de gravité légère chez 41,8% des patients et modérée chez 40,9%. Pour ce qui est des effets indésirables graves, ils étaient moins fréquents pour le Symkevi® que pour le placebo (12,4% contre 18,2%) (Cousar et al., 2021).

Enfin, pour ce qui est du Trikafta®, les effets indésirables restent non spécifiques et le risque d'exacerbations était 63% inférieur au placebo lors des études cliniques. La spécialité est bien tolérée et ne nécessite un arrêt du traitement que dans 1% des cas (Mahase, 2019).

Finalement, pour tous les modulateurs, aucun effet indésirable majeur n'a été observé et les effets indésirables observés sont, en comparant avec l'efficacité discutée plus haut, tout à fait acceptables. De plus, les traitements ont été étudiés en association avec le traitement standard, cela signifie qu'ils n'apportent peu de toxicité en plus par rapport aux traitements symptomatiques. Sachant que le risque de réactions indésirables augmente avec le nombre de médicaments assimilés par le corps quotidiennement, cela pourrait être une motivation intéressante pour tenter de diminuer le nombre de médicaments dans le traitement symptomatique des patients atteints de mucoviscidose (Cameron et al., 2016).

Prix, impact budgétaire et contexte social

Le prix est également un facteur important qui caractérise le traitement. En effet, bien que l'efficacité soit avérée, l'utilisation du traitement reste fort dépendante du prix et, par conséquent, du budget du gouvernement et de la population.

Le traitement symptomatique de la mucoviscidose, dans son ensemble, représente déjà un coût conséquent. En effet, en prenant en compte que le coût est variable en fonction de l'état clinique du patient, il a été calculé que son coût annuel s'élevait aux alentours de 24 000€, le traitement médicamenteux représentant presque la moitié de ce coût. Bien que les organismes assureurs prennent en charge la plus grosse partie de cette somme, cela représente quand même un fort impact budgétaire pour l'Etat (Baumann et al., 2003).

Dans le cas présent, l'arrivée des modulateurs n'arrange rien car leur coût est bien plus élevé que le traitement symptomatique. En effet, considérés comme des médicaments orphelins, la course à l'innovation mène à des prix de plus en plus élevés, ce qui allonge les discussions entre les organismes assureurs et les industries pharmaceutiques et, par conséquent, provoque l'inquiétude des malades et de leurs proches quant à l'arrivée du traitement tant attendu (Fischer et al., 2020).

En Belgique, le Kalydeco® représente un coût mensuel de 11 500€ en monothérapie et 5 830€ (208€ par dose quotidienne) en association avec le symkevi qui a un coût de 4 568€ (116€ par dose quotidienne) et le coût mensuel de l'Orkambi® est de 10 435€ (372€ par jour). Les trois traitements sont remboursés, pour le plus grand bonheur des patients mais cela reste un impact budgétaire conséquent pour l'Etat. On a, de plus, montré que le coût annuel par année de vie gagnée est bien supérieur à ce que la Belgique est habituellement prête à dépenser, preuve que le prix des modulateurs est bien trop élevé (Cbip, 2021 ; Abdallah et al., 2021 ; Lebecque et al., 2018).

Le Trikafta® démontre encore plus cette question cruciale du prix puisqu'il possède un coût supérieur à 300 000 \$/an/patient. Il s'agit du coût le plus élevé pour une spécialité dans le traitement de la mucoviscidose. La trithérapie est actuellement en discussion avec l'INAMI et le gouvernement pour une demande de remboursement.

Ces coûts exorbitants soulèvent quelques questions. En effet, avec un prix aussi élevé sans remboursement, seule une infime proportion des malades aura les moyens de payer le traitement. Un remboursement s'avère donc indispensable. Cependant, la demande de

remboursement du Trikafta® s'additionne au budget accordé pour les trois autres modulateurs, cela pouvant, finalement, causer problème pour les budgets de l'Etat à moins que la spécialité ne remplace totalement les autres modulateurs remboursés.

De plus, il faut savoir qu'un prix trop important provoque la mise en place de restrictions par l'Etat afin d'éviter de trop dépenser. En effet, c'est pour ces raisons que les systèmes de soins de santé ne donnent pas accès au traitement aux populations porteuses de mutations qui n'ont pas été étudiées lors des études cliniques. De plus, ce coût élevé mène à des critères d'efficacité à respecter par le patient traité pour conserver le traitement, ce qui signifie que le patient n'est pas assuré d'avoir son traitement à vie, une information inquiétante quand on a vu, précédemment, que le bénéfice diminuait rapidement après l'arrêt du traitement (Vande Vanter et al., 2021 ; Fisher et al., 2020).

Il est également important de terminer en soulignant que ces modulateurs sont inaccessibles pour certaines parties du globe (Moyen-Orient, Brésil...). En effet, ces pays ont déjà des difficultés à payer le traitement standard. Certains doivent, par exemple, remplacer la tobramycine par la gentamycine pour avoir un coût abordable tandis que d'autres n'ont même pas accès à un centre de soins spécialisé ni à un quelconque traitement (da Silva Filho et al., 2021 ; Lebecque et al., 2018).

Pour toutes ces raisons, le prix est l'un des plus gros désavantages des modulateurs. Seul un effet de compétition est espéré afin de faire baisser les prix. En effet, le marché des modulateurs est actuellement attribué à une seule firme, Vertex Pharmaceuticals. Cependant, de nouveaux modulateurs sont en cours de développement dans d'autres sociétés, ce qui pourrait mener à cette baisse de prix tant attendue. De plus, pour finir par un aspect positif, on peut aussi considérer que les modulateurs vont provoquer une baisse des cures d'antibiotiques ou des hospitalisations, ce qui diminuera le coût lié aux traitements symptomatiques et aux services de soins (Vande Vanter et al., 2021 ; Dave et al, 2021).

L'âge au début du traitement

Les modulateurs ont su montrer leur efficacité chez les personnes âgées de plus de 12 ans. Cependant, la mutation génétique de la mucoviscidose est présente dès la conception (Davies et al., 2021).

En effet, un nourrisson atteint de mucoviscidose possède des poumons sains, sans inflammation ni infection. Ce n'est qu'au début de l'enfance que le dysfonctionnement de CFTR se fait sentir

et que l'accumulation de mucus déshydraté dans les poumons provoque des dégâts irréversibles qui peuvent apparaître rapidement et augmentent progressivement durant l'enfance et l'adolescence (Davies et al., 2021 ; Dave et al., 2021).

Une étude transversale a, d'ailleurs, étudié l'état des enfants atteints de mucoviscidose, classés par groupes d'âge. Il en est ressorti que l'augmentation de l'âge était accompagnée d'une augmentation du nombre et du besoin de traitements symptomatiques, des dégâts irréversibles au niveau des poumons ainsi que du nombre de cultures positives ou d'infections respiratoires. La mucoviscidose a donc un impact progressif sur la qualité de vie des patients au fil des années (Bresnick et al., 2021).

Par conséquent, débiter un traitement par modulateur dès le plus jeune âge pourrait réduire voire empêcher totalement les dégâts irréversibles aux poumons et au pancréas et améliorer considérablement la qualité de vie du patient en rapprochant son état de santé de celui d'un individu sain (Davies et al., 2021).

Pour aller encore plus loin, on parle également de commencer les modulateurs dès la naissance, même avant la naissance (cf. infra). En effet, avec le développement du dépistage néonatal, les modulateurs peuvent être initiés avant que le dysfonctionnement de la protéine CFTR ne fasse ses premiers dégâts (Castellani et al., 2019).

Plusieurs études ont été menées pour évaluer l'efficacité des modulateurs et, notamment, du tezacaftor chez les enfants de 6-11 ans. Comme résultat, le traitement a montré une bonne tolérance ainsi qu'une diminution du chlorure dans la sueur équivalant à celle obtenue chez les adultes durant les études de phase III (études EXPAND et EVOLVE). On a, en revanche, observé une augmentation du VEMS moins importante comparée aux patients âgés de plus de 12 ans. Cependant, sachant que les jeunes ont moins de symptômes que les adultes, le VEMS d'un enfant est déjà bon à la base et son amélioration est donc moins marquée que chez une adulte⁴ (Davies et al., 2021 ; Guimbellot et al., 2021).

⁴ Comme le VEMS est plus élevé chez les enfants, les études pour ces classes d'âge ont l'indice de clairance pulmonaire (LCI2.5) comme outcome primaire, qui s'avère plus représentatif de la maladie chez les jeunes (Dave et al., 2021).

De plus, d'autres études ont montré que les modulateurs avaient un effet sur la fonction pancréatique en mettant en évidence une augmentation de l'élastase fécale chez les enfants de 3 à 5 ans (Dave et al., 2021).

Finalement, on peut affirmer que les modulateurs, administrés tôt dans la vie des patients atteints de mucoviscidose, pourraient avoir un impact considérable sur le traitement symptomatique en réduisant fortement le besoin de ce dernier (Bresnick et al., 2021 ; Dave et al., 2021).

Les mutations – limite des modulateurs

Le traitement symptomatique n'étant pas lié directement au type de mutation de la protéine CFTR mais à ses conséquences, il peut convenir à n'importe quel patient. Cependant, ce n'est pas le cas des modulateurs (Clancy et al., 2019).

En effet, les modulateurs sont fonction de la mutation et ne conviennent donc pas à toutes les mutations, ce qui constitue un problème relativement important. En effet, dans les plus de 2000 mutations connues de la protéine CFTR, seulement 5 d'entre elles ont une fréquence supérieure à 1%. Pour les autres mutations, celles-ci ne représentent parfois que quelques personnes. Réaliser des études pour tester l'efficacité clinique des modulateurs s'avère donc parfois impossible. Cependant, d'autres méthodes sont utilisées pour évaluer l'état de ces mutations sous-représentées comme le thératypage où on classe les mutations en fonction de leur réponse aux différentes thérapies ainsi que la théranostique où la thérapie est sélectionnée en fonction des réponses à des tests diagnostiques (Dave et al., 2021 ; Clancy et al., 2019).

De plus, d'autres méthodes sont développées pour les mutations rares. Par exemple, une méthode *in vitro* consistant à développer des organoïdes intestinaux a permis d'obtenir un traitement spécifique par modulateur pour des patients atteints de mutations très rares. En effet, par interaction avec la forskoline, un phénomène de gonflement de l'organoïde se produit, proportionnel à la fonction de la protéine CFTR. Cela permet de mesurer l'état de la protéine CFTR dû à la mutation mais également après administration d'un modulateur, ce qui permet donc de mesurer son efficacité (De Boeck et al., 2020).

Grâce à cela, des études cliniques ont pu élargir l'efficacité des modulateurs comme le Trikafta® à d'autres mutations comme la mutation c.3700A>g, originaire du Moyen-Orient (Phuan et al., 2021).

D'un autre côté, pour les mutations de classe I où aucune protéine CFTR n'est produite, les modulateurs ne sont pas efficaces et il est nécessaire d'utiliser des techniques de thérapie génique ou d'ARN messager pour traiter la maladie. L'ataluren avait été le premier composé étudié pour ce type de mutation mais les résultats cliniques furent décevants (Dave et al., 2021 ; Munck et al, 2020).

Enfin, quelle que soit la mutation, les modulateurs actuels ne sont pas efficaces contre les infections chroniques. Il est donc probable qu'un traitement symptomatique soit toujours nécessaire (Dave et al., 2021).

Le cas de la grossesse

La grossesse des femmes atteintes de mucoviscidose doit être surveillée de près en raison du risque d'atteinte du fœtus lors d'exacerbations pulmonaires. De plus, les médicaments peuvent, eux aussi, avoir un impact sur le bon développement du bébé (Smyth et al., 2014).

Dans le traitement standard, chacun des médicaments différents a été évalué pour assurer la sécurité de son utilisation lors la grossesse. On a peu de données concernant les antibiotiques et on considère donc qu'il est préférable de réduire la dose au moins durant le premier trimestre ou de changer pour un antibiotique plus sûr. Les corticostéroïdes, eux, sont associés à un risque tératogène chez l'animal ainsi qu'un risque de fente labiopalatine chez le nouveau-né, on préfère donc l'éviter durant le premier trimestre. Pour ce qui est de la dornase alfa et des bêta-mimétiques, on considère qu'on peut les utiliser avec sécurité durant la grossesse. On peut, par exemple, retrouver le risque associé de chacun des médicaments en fonction de la période de grossesse ou de l'allaitement sur le site Cybele⁵ en Belgique ou le CRAT en France (Edenborough et al, 2008).

Pour ce qui est des modulateurs, on ne connaît pas encore tout à fait leur impact sur le fœtus et seuls quelques rapports de cas et études sur les animaux fournissent des informations.

En effet, au niveau de la grossesse, on a testé les différents modulateurs séparément sur des modèles animaux et il en est ressorti que les médicaments passaient la barrière placentaire mais n'avaient pas d'effet génotoxique ou d'effet sur l'organogénèse à part un développement de cataracte pour l'ivacaftor chez les rongeurs et un poids de naissance légèrement diminué pour le tezacaftor, l'ivacaftor et l'alexacaftor. De plus, on a montré que les améliorations du VEMS et de l'état général dues aux modulateurs évitaient les atteintes du fœtus et, dans le cas d'un

⁵ <https://www.cybele.be/index.php>

foetus atteint de la mucoviscidose, évitaient les dégâts pancréatiques, l'iléus méconial et même l'absence de canal déférent. Cependant, le manque de recul vis-à-vis de l'impact à long terme de ces traitements ainsi que le manque d'études ne font actuellement pas des modulateurs le premier choix dans la grossesse d'une patiente atteinte de mucoviscidose (Ramos et al.,2021).

Ensuite, la question de la lactation peut également être abordée. Les modulateurs se retrouvent dans le lait et peu de données sont disponibles pour décrire l'impact que cela pourrait avoir sur le nourrisson, qu'il soit atteint de la mucoviscidose ou non. En effet, la présence d'un modulateur dans le sang d'un nourrisson « sain » peut soulever des questions par rapport aux risques que cela pourrait causer (Taylor-Cousar et al, 2020).

De plus, que ce soit lors de la grossesse ou lors de l'allaitement, les nourrissons ont une enzyme CYP3A4 immature jusque l'âge de 2 ans. Sachant que les modulateurs sont principalement métabolisés par cette enzyme, le devenir du modulateur dans l'organisme reste incertain et risque de mener vers une concentration plus élevée en principe actif, augmentant le risque d'effets indésirables comme ceux liés au foie notamment (Taylor-Cousar et al, 2020).

Enfin, les modulateurs ont montré une augmentation de la fertilité dans une population, de base, habituée à ne pas prendre de contraception. On a donc eu une augmentation des grossesses chez les personnes atteintes de mucoviscidose (O'Connor et al.,2021).

Au final, le choix de l'utilisation d'un modulateur dans la grossesse demeure assez compliqué. D'un côté, les résultats des études actuelles démontrent l'efficacité et la sécurité des modulateurs pour la mère et le fœtus et font pencher la balance en faveur des modulateurs. De plus, la grossesse est contre-indiquée lors d'un VEMS de 60-70% puisqu'une hypoxie peut mener à un retard de croissance chez le fœtus. Les modulateurs, capables d'augmenter le score de VEMS, pourraient permettre la stabilité d'une grossesse. Enfin, une étude d'une série de cas a montré que l'arrêt du traitement à base d'ivacaftor provoquait un effet rebond avec un déclin de la fonction pulmonaire, ce qui pourrait s'avérer dangereux pour la mère. Cependant, malgré toutes ces raisons, le manque d'études freine l'utilisation des modulateurs par les médecins qui préfèrent s'orienter vers un traitement symptomatique dont les effets sont connus et scientifiquement prouvés. L'utilisation des modulateurs n'est alors envisagée que lors d'une grossesse chez une patiente dans un état non stable après évaluation de la balance bénéfice-risque (Edenborough et al, 2008 ; Trimble et al, 2018).

Autre(s)

Divers autres aspects de la maladie peuvent être pris en compte pour évaluer l'impact des modulateurs vis-à-vis des traitements symptomatiques.

Tout d'abord, la mucoviscidose représente un fardeau relativement important dans la vie des malades. En effet, avec une moyenne de sept traitements symptomatiques différents quotidiens, le temps consacré à la prise de ces médicaments est estimé à 74 minutes pour un enfant et 104 minutes pour un adulte, ce qui représente un impact important sur la qualité de vie du patient et sur ses activités quotidiennes. Par conséquent, cela se répercute sur l'observance du patient. Aussi, l'utilisation des modulateurs permettrait de réduire le nombre de médicaments quotidiens à ceux nécessaires pour les dégâts irréversibles (cf. supra) et provoquerait un impact positif sur la qualité de vie des patients atteints de mucoviscidose (Dave et al., 2021).

Dans cette optique, bien que le traitement soit actuellement concomitant au reste, des études comme l'étude SIMPLIFY sont en cours pour déterminer si la thérapie symptomatique peut être arrêtée de façon sécurisée lors de la prise d'un modulateur (Dave et al., 2021).

Une autre question concerne le cas des transplantations pulmonaires. En effet, les personnes souffrant de comorbidités trop élevées, nécessitant une transplantation, ont été écartées des études cliniques. Le rapport bénéfice/risque des modulateurs pour cette catégorie est donc peu clair. Les modulateurs démontrant des résultats d'efficacité considérable, il serait important d'en connaître l'efficacité chez les personnes au stade avancé de la maladie ainsi qu'après la transplantation d'organes solides (Ramos et al., 2021).

Actuellement, des résultats cliniques ont montré des résultats encourageants menant à la suppression de certains patients de la liste d'attente de transplantation. Il serait donc intéressant d'approfondir les recherches pour aller plus loin dans ce mémoire (Benden et al., 2021).

Les modulateurs ont également montré une amélioration cliniquement significative de l'état des sinus et donc une réduction du nombre de rhinosinusites de façon durable (Beswick et al., 2022).

Cependant, les modulateurs allongeant l'espérance de vie, le risque de développer un diabète associé à la mucoviscidose est également augmenté. Une question est donc de savoir si les modulateurs exercent un effet favorable sur le risque de diabète chez les patients. En effet, des études ont montré un bénéfice important de l'ivacaftor et du Trikafta® sur la glycémie des patients. Cependant, ce bénéfice n'a pas été observé pour les deux autres modulateurs

(tezacaftor et lumacaftor) et des cas d'hypoglycémie ont également été observés dans les effets indésirables des principes actifs. Finalement, même si les résultats ne sont pas encore clairs, il est certain que les modulateurs exercent un effet sur le diabète et que des études supplémentaires sont nécessaires (Scully et al., 2021).

Le futur de la mucoviscidose

La recherche continue sur la voie des modulateurs afin de pouvoir développer des traitements encore plus efficaces.

En effet, pour le moment, les modulateurs demeurent toujours dépendants du génotype. L'idéal serait donc de pouvoir inclure les modulateurs sur la voie de la médecine personnalisée et d'obtenir ainsi des modulateurs plus puissants et adaptés à chacun (Mayer-Hamblett, 2016).

De nombreux modulateurs sont en cours d'étude. On peut notamment citer l'icenticaftor (QBW251, Novartis Pharmaceuticals), potentialisateur et le deutivacaftor (VX-561, Vertex pharmaceuticals), forme deutérée plus stable de l'ivacaftor qui permettrait une seule prise quotidienne au lieu de deux (Benden et al., 2019 ; Kazani et al., 2021).

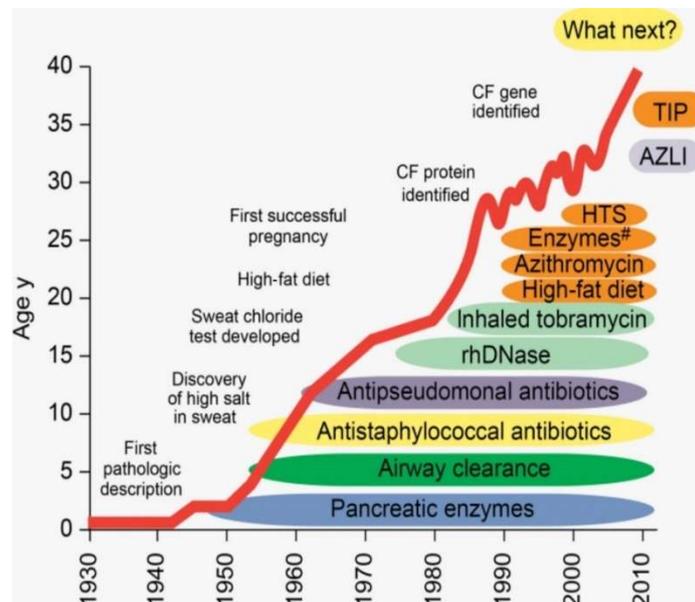
De plus, d'autres firmes se lancent dans la synthèse des modulateurs comme Proteostasis qui développe PTI-808 (dirocaftor), un nouveau potentialisateur, PTI-809, un nouveau correcteur, et qui a mis au point le tout premier amplificateur PTI-428 (nesolicaftor) (Dave et al., 2021).

Des études sont en cours dans de nombreux autres domaines que les modulateurs pour soigner les patients atteints de mucoviscidose, ce qui offre une perspective d'un avenir prometteur pour le soin de la maladie. En effet, de nombreuses nouvelles stratégies sont initiées comme des stratégies de correction ou de remplacement de l'ARN messager codant la mutation, de remplacement de cellules souches ou bien même de correction de la mutation au niveau des chromosomes. De plus, ProQR therapeutics NV a développé un traitement appelé QR-010, un ARN messager destiné à réparer la mutation f508del avec, pour but premier, une transcription normale de la protéine CFTR. Testé in vivo, le traitement a montré une augmentation importante de l'activité de la protéine CFTR ainsi qu'une restauration à la normale de la sécrétion par le canal. Il est actuellement testé en deux études cliniques (Schmidt et al., 2016 ; Clancy et al., 2019).

Ces idées ont encore besoin de progrès scientifiques mais, sachant qu'il y a quelques dizaines d'années, les connaissances des traitements étaient encore minimales, cela montre qu'il y a

encore beaucoup d'options pour obtenir la clé de la guérison de la mucoviscidose (Clancy et al., 2019).

Figure 9 : Evolution du traitement de la mucoviscidose dans l'histoire (De Boeck, 2020)



Conclusion

En conclusion, les modulateurs apportent un changement considérable dans la vie des patients atteints de mucoviscidose par rapport à leur traitement standard symptomatique.

En effet, les traitements innovateurs ont démontré d'importantes preuves d'efficacité, notamment pour le Trikafta®, accompagnées d'interactions plutôt légères puisqu'elles ne touchent pas les traitements symptomatiques, et des effets indésirables négligeables dans ce qu'ils apportent en plus aux traitements symptomatiques. De plus, les preuves démontrant une efficacité encore plus importante contre les dégâts irréversibles de la maladie lors d'une administration précoce chez le nourrisson voire chez la femme enceinte, le traitement ouvre la voie à une pseudo-guérison de la maladie et permettrait à ces nouveau-nés de vivre une vie normale.

Cependant, les bienfaits de ces modulateurs restent limités par leur prix actuel extrêmement élevé ainsi que par la limitation d'usage à quelques mutations, laissant les mutations rares de côté. De plus, le manque de recul empêche les médecins de tenter le traitement chez la femme enceinte. Pour ces raisons, les modulateurs ne pourront pas être considérés comme les

médicaments révolutionnaires dans la maladie tant qu'ils ne seront pas accessibles à tous quand les traitements symptomatiques le sont.

De plus, pour mieux répondre à la question de ce mémoire, il serait intéressant d'investiguer les effets bénéfiques ou non de ces modulateurs vis-à-vis des comorbidités à long terme comme le diabète, la transplantation pulmonaire, l'ostéoporose ou même les risques encourus liés au phénomène de majoration d'obèses chez les patients et les répercussions par rapport à leur régime censé être gras et hypercalorique.

Méthodologie

Après avoir choisi le thème de la mucoviscidose, je me suis documentée sur la maladie en elle-même ainsi que l'actualité de la maladie sur Internet et notamment Google Scholar, l'association muco, l'European Medicines Agency ainsi que PubMed avec, comme mot de recherche, « cystic fibrosis » pour avoir une vue d'ensemble sur la maladie. Je me suis arrêtée sur les modulateurs CFTR qui me semblait une bonne idée de sujet.

J'ai donc discuté avec ma promotrice, Laurence Henri, pharmacienne au centre mucoviscidose des Cliniques Universitaires de Saint-Luc (UCLouvain), d'une question de recherche qui pourrait convenir pour mon mémoire.

Une fois ma question de recherche fixée, j'ai défini un fil conducteur qui me semblait intéressant et réalisé une ébauche de table des matières.

J'ai ensuite cherché les articles intéressants qui pourraient apporter des informations pertinentes à mon mémoire. J'ai recherché des informations sur *PubMed*, *Science Direct*, la base de données *DIAL* de l'UCL (où de nombreuses recherches ont été réalisées par les membres du centre muco de l'UCL) ou le *CBIP*. J'ai également trouvé des données intéressantes sur le *BMJ Journal*, le site *Frontiers*, *Nature* ainsi que *BMC Medicine*. J'ai tapé en mots clés les infos que je désirais en commençant par la globalité et, ensuite, en me concentrant sur des catégories plus spécifiques (« cystic fibrosis symptomatic treatment », « CFTR protein mutation », « CFTR modulator cystic fibrosis trial » ou bien « ivacaftor, tezacaftor, elexacaftor trial »). Je me suis concentrée sur les molécules disponibles en Belgique, à savoir l'ivacaftor, le lumacaftor, le tezacaftor ainsi que l'elexacaftor.

J'ai sélectionné les informations dans les divers articles qui correspondaient à ma recherche et les ai classées dans les différents points de ma table des matières (accompagnées de leurs références respectives).

J'ai ensuite mis en commun les informations afin d'écrire le mémoire et évaluer de manière critique leur fiabilité et pertinence.

Bibliographie

Abdallah, K., De Boeck, K., Dooms, M., & Simoens, S. (2021). A Comparative Analysis of Pricing and Reimbursement of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulators in Europe. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 746710. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.746710>

Ahmad, A., Ahmed, A., & Patrizio, P. (2013). Cystic fibrosis and fertility. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 25(3), 167-172. <https://doi.org/10.1097/GCO.0b013e32835f1745>

Association Muco, *Les modulateurs CFTR*, Consulté 31 octobre 2021, à l'adresse <https://www.muco.be/fr/que-faisons-nous/recherche-scientifique/modulateurs-cftr/>

Babinski, D., & Trawinska-Bartnicka, M. (2008). Rhinosinuitis in cystic fibrosis : Not a simple story. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 72(5), 619-624. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2008.01.010>

Baumann, U., Stocklossa, C., Greiner, W., Graf von der Schulenburg, J.-M., & von der Hardt, H. (2003). Cost of care and clinical condition in paediatric cystic fibrosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2(2), 84-90. [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(03\)00024-9](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(03)00024-9)

Beq, F. (2003). CFTR et les anomalies des transports ioniques dans la mucoviscidose. *Archives de Pédiatrie*, 10, S325-S332. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(03\)90047-9](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(03)90047-9)

Benden, C., & Schwarz, C. (2021). CFTR Modulator Therapy and Its Impact on Lung Transplantation in Cystic Fibrosis. *Pulmonary Therapy*, 7(2), 377-393. <https://doi.org/10.1007/s41030-021-00170-9>

Beswick, D. M., Humphries, S. M., Balkissoon, C. D., Strand, M., Vldar, E. K., Lynch, D. A., & Taylor-Cousar, J. L. (2022). Impact of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Therapy on Chronic Rhinosinuitis and Health Status : Deep Learning CT Analysis and Patient-reported Outcomes. *Annals of the American Thoracic Society*, 19(1), 12-19. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202101-057OC>

Bresnick, K., Arteaga-Solis, E., Millar, S. J., Laird, G., & LeCamus, C. (2021). Burden of cystic fibrosis in children <12 years of age prior to the introduction of CFTR modulator therapies. *BMJ Open Respiratory Research*, 8(1), e000998. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2021-000998>

Brown, S. D., White, R., & Tobin, P. (2017). Keep them breathing : Cystic fibrosis pathophysiology, diagnosis, and treatment. *JAAPA: Official Journal of the American Academy of Physician Assistants*, 30(5), 23-27. <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000515540.36581.92>

Burgel, P.-R., Durieu, I., Chiron, R., Mely, L., Prevotat, A., Murriss-Espin, M., Porzio, M., Abely, M., Reix, P., Marguet, C., Macey, J., Sermet-Gaudelus, I., Corvol, H., Bui, S., Biouhee, T., Hubert, D., Munck, A., Lemonnier, L., Dehillotte, C., ... French Cystic Fibrosis Reference Network study group. (2021). Clinical response to lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis according to baseline lung function. *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 20(2), 220-227. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.06.012>

Castellani, C., Linnane, B., Pranke, I., Cresta, F., Sermet-Gaudelus, I., & Peckham, D. (2019). Cystic Fibrosis Diagnosis in Newborns, Children, and Adults. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 40(6), 701-714. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1697961>

CBIP, Kalydeco, https://www.cbip.be/fr/chapters/21?frag=16485&trade_family=13961, consulté le 22/01/2022

Clancy, J. P., Cotton, C. U., Donaldson, S. H., Solomon, G. M., VanDevanter, D. R., Boyle, M. P., Gentzsch, M., Nick, J. A., Illek, B., Wallenburg, J. C., Sorscher, E. J., Amaral, M. D., Beekman, J. M., Naren, A. P., Bridges, R. J., Thomas, P. J., Cutting,

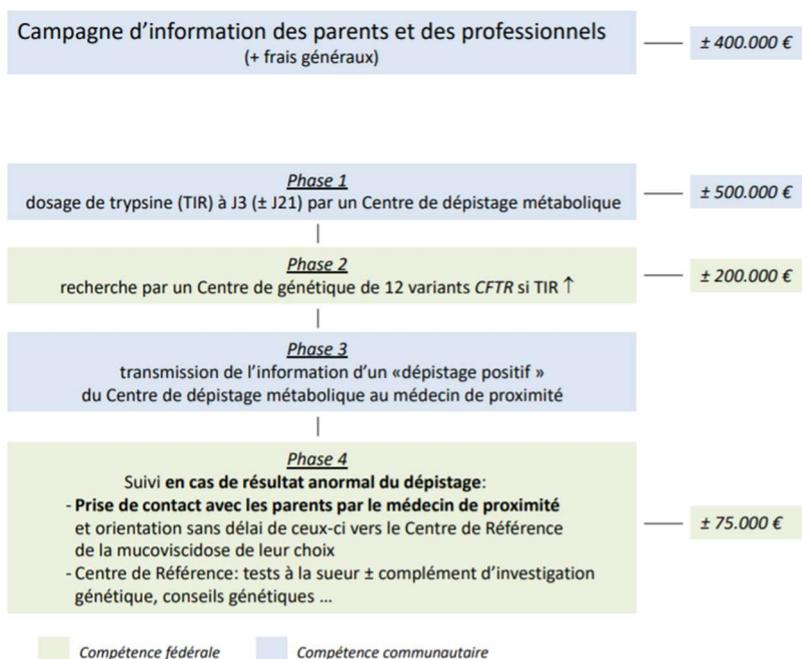
- G., Rowe, S., Durmowicz, A. G., ... Tuggle, K. L. (2019). CFTR modulator theratyping : Current status, gaps and future directions. *Journal of Cystic Fibrosis*, 18(1), 22-34. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.05.004>
- da Silva Filho, L. V. R. F., Zampoli, M., Cohen-Cymerknoh, M., & Kabra, S. K. (2021). Cystic fibrosis in low and middle-income countries (LMIC) : A view from four different regions of the world. *Paediatric Respiratory Reviews*, 38, 37-44. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.07.004>
- Dave, K., Dobra, R., Scott, S., Saunders, C., Matthews, J., Simmonds, N. J., & Davies, J. C. (2021). Entering the era of highly effective modulator therapies. *Pediatric Pulmonology*, 56(S1), S79-S89. <https://doi.org/10.1002/ppul.24968>
- Davies, J. C., Sermet-Gaudelus, I., Naehrlich, L., Harris, R. S., Campbell, D., Ahluwalia, N., Short, C., Haseltine, E., Panorchan, P., Saunders, C., Owen, C. A., Wainwright, C. E., & VX16-661-115 Investigator Group. (2021). A phase 3, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of tezacaftor in combination with ivacaftor in participants 6 through 11 years of age with cystic fibrosis homozygous for F508del or heterozygous for the F508del-CFTR mutation and a residual function mutation. *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 20(1), 68-77. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.07.023>
- De Boeck, K. (2006). Cystic fibrosis : Terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*, 61(7), 627-635. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.043539>
- De Boeck, K. (2020). Cystic fibrosis in the year 2020 : A disease with a new face. *Acta Paediatrica*, 109(5), 893-899. <https://doi.org/10.1111/apa.15155>
- De Boeck, K., Lee, T., Amaral, M., Drevinek, P., Elborn, J. S., Fajac, I., Kerem, E., & Davies, J. C. (2020). Cystic fibrosis drug trial design in the era of CFTR modulators associated with substantial clinical benefit : Stakeholders' consensus view. *Journal of Cystic Fibrosis*, 19(5), 688-695. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.05.012>
- Debray, D., Mas, E., Munck, A., Gérardin, M., & Clouzeau, H. (2016). Atteinte hépatique, digestive, prise en charge nutritionnelle et troubles de l'oralité chez l'enfant 46uell46t de mucoviscidose. *Archives de Pédiatrie*, 23(12, Supplément), 12S15-12S20. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(17\)30058-1](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(17)30058-1)
- Denning, G. M., Anderson, M. P., Amara, J. F., Marshall, J., Smith, A. E., & Welsh, M. J. (1992). Processing of mutant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is temperature-sensitive. *Nature*, 358(6389), 761-764. <https://doi.org/10.1038/358761a0>
- Durieu, I., & Nove Josserand, R. (2008). La mucoviscidose en 2008. *La Revue de Médecine Interne*, 29(11), 901-907. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2007.12.020>
- Durupt, S., Nove Josserand, R., & Durieu, I. (2014). Actualité thérapeutique dans la mucoviscidose. *La Revue de Médecine Interne*, 35(6), 388-392. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2013.11.003>
- Edenborough, F. P., Borgo, G., Knoop, C., Lannefors, L., Mackenzie, W. E., Madge, S., Morton, A. M., Oxley, H. C., Touw, D. J., Benham, M., & Johannesson, M. (2008). Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, 7, S2-S32. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2007.10.001>
- Ehre, C. (2019). Accumulation de mucus—Le point de départ de la pathogenèse pulmonaire chez les patients atteints de mucoviscidose. *médecine/sciences*, 35(12), 1217-1220. <https://doi.org/10.1051/medsci/2019234>
- EMA, Orkambi (2018), https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/orkambi-epar-medicine-overview_fr.pdf consulté le 27 Janvier 2022
- Fischer, A., Dewatripont, M., & Goldman, M. (2020). L'innovation thérapeutique, à 46uell prix ? *Médecine/sciences*, 36(4), 389-393. <https://doi.org/10.1051/medsci/2020059>
- Guimbellot, J. S., Baines, A., Paynter, A., Heltshe, S. L., VanDalfsen, J., Jain, M., Rowe, S. M., Sagel, S. D., & GOAL-e2 Investigators. (2021). Long term clinical effectiveness of ivacaftor in people with the G551D CFTR mutation. *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 20(2), 213-219. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.11.008>
- Hadjiliadis, D., Khoruts, A., Zauber, A. G., Hempstead, S. E., Maisonneuve, P., Lowenfels, A. B., Braid, A. L., Cullina, J., Daggett, A., Fink, A., Gini, A., Hadjiliadis, D., Harron, P. F., Hempstead, S., Khoruts, A., Lansdorp-Vogelaar, I., Lieberman, D., Liou, T., Lomas, P., ... Sabadosa, K. (2018). Cystic Fibrosis Colorectal Cancer Screening Consensus Recommendations. *Gastroenterology*, 154(3), 736-745.e14. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.12.012>
- HAS, Commission de la transparence (5 Décembre 18). https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17070_ORKAMBI_PIC_EI_Avis3_CT17070.pdf Consulté le 27 Janvier 2022
- Hubert, D. (2005). Mucoviscidose. *EMC – Médecine*, 2(1), 34-41. <https://doi.org/10.1016/j.emcmed.2004.09.004>

- Jordan, C. L., Noah, T. L., & Henry, M. M. (2016). Therapeutic challenges posed by critical drug–drug interactions in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*, 51(S44), S61-S70. <https://doi.org/10.1002/ppul.23505>
- Kazani, S., Rowlands, D. J., Bottoli, I., Milojevic, J., Alcantara, J., Jones, I., Kulmatycki, K., Machineni, S., Mostovy, L., Nicholls, I., Nick, J. A., Rowe, S. M., Simmonds, N. J., Vegesna, R., Verheijen, J., Danahay, H., Gosling, M., Ayalavajjala, P. S., Salman, M., & Strieter, R. (2021). Safety and efficacy of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiator icentricaftor (QBW251). *Journal of Cystic Fibrosis*, 20(2), 250-256. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.11.002>
- Kessler, L., & Baltzinger, P. (2016). Le diabète de la mucoviscidose : Situation actuelle et prise en charge. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 10(5), 445-451. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(16\)30145-6](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(16)30145-6)
- Lebecque, P., Lebecque, O., Proesmans, M., & Leal, T. (2019). *Mucoviscidose—2019 : Mise en place du dépistage 47uell47t47 en Belgique*. 10.
- Lebecque, O., Leal, T., & Lebecque, P. (2019). Mucoviscidose : Le tournant des modulateurs. *Louvain 47uell47t*, 138(2), 126.
- Lopes-Pacheco, M. (2020). CFTR Modulators : The Changing Face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 1662. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01662>
- Mahase, E. (2019). Cystic fibrosis : Triple therapy shows promising results. *BMJ*, 16347. <https://doi.org/10.1136/bmj.l6347>
- Marson, F. A. L., Bertuzzo, C. S., & Ribeiro, J. D. (2016). Classification of CFTR mutation classes. *The Lancet Respiratory Medicine*, 4(8), e37-e38. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30188-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30188-6)
- Mayer-Hamblett, Nicole, Michael Boyle, et Donald VanDevanter. 2016. « Advancing Clinical Development Pathways for New CFTR Modulators in Cystic Fibrosis ». *Thorax* 71 (5): 454-61. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-208123>.
- McKone, E. F., DiMango, E. A., Sutharsan, S., Barto, T. L., Campbell, D., Ahluwalia, N., Higgins, M., Owen, C. A., & Tullis, E. (2021). A phase 3, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis heterozygous for F508del-CFTR and a gating mutation. *Journal of Cystic Fibrosis*, 20(2), 234-242. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.11.003>
- Middleton, P. G., Mall, M. A., Dřevínek, P., Lands, L. C., McKone, E. F., Polineni, D., Ramsey, B. W., Taylor-Cousar, J. L., Tullis, E., Vermeulen, F., Marigowda, G., McKee, C. M., Moskowitz, S. M., Nair, N., Savage, J., Simard, C., Tian, S., Waltz, D., Xuan, F., ... Jain, R. (2019). Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *New England Journal of Medicine*, 381(19), 1809-1819. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908639>
- Munck, A. (2014). Nutrition et mucoviscidose : De la prise en charge 47uell47t4747e au support nutritionnel. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 28(1), 12-16. <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2013.10.002>
- Munck, A., Kerem, E., Ellemunter, H., Campbell, D., Wang, L. T., Ahluwalia, N., Owen, C. A., & Wainwright, C. (2020). Tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis heterozygous for minimal function CFTR mutations. *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 19(6), 962-968. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.04.015>
- O'Connor, K. E., Goodwin, D. L., NeSmith, A., Garcia, B., Mingora, C., Ladores, S. L., Rowe, S. M., Krick, S., & Solomon, G. M. (2021). Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor resolves subfertility in females with CF : A two center case series. *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 20(3), 399-401. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.12.011>
- Olesen, H. V., Dřevínek, P., Gulmans, V. A., Hatziagorou, E., Jung, A., Mei-Zahav, M., Stojnic, N., Thomas, M., & Zolin, A. (2020). Cystic fibrosis related diabetes in Europe : Prevalence, risk factors and outcome; Olesen et al. *Journal of Cystic Fibrosis*, 19(2), 321-327. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.10.009>
- Pelluau, S., Oualha, M., Souilamas, R., & Hubert, Ph. (2012). Les défaillances respiratoires dans la mucoviscidose : Prise en charge en réanimation ; indications de la transplantation. *Archives de Pédiatrie*, 19, S40-S43. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(12\)71109-0](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(12)71109-0)
- Pettit, R. S., & Fellner, C. (2014). CFTR Modulators for the Treatment of Cystic Fibrosis. *Pharmacy and Therapeutics*, 39(7), 500-511.
- Phuan, P.-W., Haggie, P. M., Tan, J. A., Rivera, A. A., Finkbeiner, W. E., Nielson, D. W., Thomas, M. M., Janahi, I. A., & Verkman, A. S. (2021). CFTR modulator therapy for cystic fibrosis caused by the rare c.3700A>G mutation. *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 20(3), 452-459. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.07.003>
- Ramos, K. J., Pilewski, J. M., & Taylor-Cousar, J. L. (2021). Challenges in the use of highly effective modulator treatment for cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, 20(3), 381-387. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2021.01.007>
- Riordan, J. R. (2008). CFTR Function and Prospects for Therapy. *Annual Review of Biochemistry*, 77(1), 701-726. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.75.103004.142532>

- Ratjen, F., & Döring, G. (2003). Cystic fibrosis. *Lancet (London, England)*, 361(9358), 681-689. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12567-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12567-6)
- Schmidt, B. Z., Haaf, J. B., Leal, T., & Noel, S. (2016). Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis: Current perspectives. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*, 8, 127-140. <https://doi.org/10.2147/CPAA.S100759>
- Schwarz, C., Sutharsan, S., Epaud, R., Klingsberg, R., Fischer, R., Rowe, S., Audhya, P., Wang, L., You, X., & Ferro, T. (2019). Safety, Efficacy, and Tolerability of Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Patients Who Previously Discontinued Lumacaftor/Ivacaftor Due To Respiratory Adverse Events: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3b Study. In *Pneumologie* (Vol. 73). <https://doi.org/10.1055/s-0039-1678160>
- Scully, K. J., Marchetti, P., Sawicki, G. S., Uluer, A., Cernadas, M., Cagnina, R. E., Kennedy, J. C., & Putman, M. S. (2021). The effect of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) on glycemia in adults with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2021.09.001>
- Sethi, J., Bugajski, A., Patel, K. N., Davis, N. M., Wille, K. M., Qureshi, M. R., Banday, M. M., Lin, M., Emani, V., Weill, D., Tumin, D., Hayes, D., & Sharma, N. S. (2021). Recipient Age Impacts Long-Term Survival in Adult Subjects with Cystic Fibrosis after Lung Transplantation. *Annals of the American Thoracic Society*, 18(1), 44-50. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201908-637OC>
- Smyth, A. R., Bell, S. C., Bojcin, S., Bryon, M., Duff, A., Flume, P., Kashirskaya, N., Munck, A., Ratjen, F., Schwarzenberg, S. J., Sermet-Gaudelus, I., Southern, K. W., Taccetti, G., Ullrich, G., & Wolfe, S. (2014). European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *Journal of Cystic Fibrosis*, 13, S23-S42. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.010>
- Stanojevic, S., Vukovojac, K., Sykes, J., Ratjen, F., Tullis, E., & Stephenson, A. L. (2021). Projecting the impact of delayed access to elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor for people with Cystic Fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 20(2), 243-249. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.07.017>
- Stern, R. C. (1997). The Diagnosis of Cystic Fibrosis. *New England Journal of Medicine*, 336(7), 487-491. <https://doi.org/10.1056/NEJM199702133360707>
- Taylor-Cousar, J. L. (2020). CFTR Modulators: Impact on Fertility, Pregnancy, and Lactation in Women with Cystic Fibrosis. *Journal of Clinical Medicine*, 9(9), 2706. <https://doi.org/10.3390/jcm9092706>
- Taylor-Cousar, J. L., Munck, A., McKone, E. F., van der Ent, C. K., Moeller, A., Simard, C., Wang, L. T., Ingenito, E. P., McKee, C., Lu, Y., Lekstrom-Himes, J., & Elborn, J. S. (2017). Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *New England Journal of Medicine*, 377(21), 2013-2023. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal709846>
- Trimble, A. T., & Donaldson, S. H. (2018). Ivacaftor withdrawal syndrome in cystic fibrosis patients with the G551D mutation. *Journal of Cystic Fibrosis*, 17(2), e13-e16. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.09.006>
- VanDevanter, D. R. (2021). The march towards CFTR modulator access for all people with CF: The end of the beginning. *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 20(2), 185-187. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2021.01.005>
- Velino, C., Carella, F., Adamiano, A., Sanguinetti, M., Vitali, A., Catalucci, D., Bugli, F., & Iafisco, M. (2019). Nanomedicine Approaches for the Pulmonary Treatment of Cystic Fibrosis. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 7. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fbioe.2019.00406>
- Yamada, A., Komaki, Y., Komaki, F., Micic, D., Zullo, S., & Sakuraba, A. (2018). Gastrointestinal cancers in patients with cystic fibrosis – Authors' reply. *The Lancet Oncology*, 19(8), e369. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30519-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30519-9)

Annexes

Annexe 1 : Etapes du dépistage néonatal en Belgique et coûts estimés. (Lebecque et al., 2019)



Annexe 2 : Liste des mutations recherchées en Belgique lors du dépistage néonatale (Lebecque et al., 2019)

Panel du programme	16 variants les plus fréquents en Belgique	% patients	Caractéristiques des patients porteurs en trans du variant F508del (source : CFTR2)(20)	
			% Insuffisance pancréatique exocrine	[Cl] sudoral moyen (mmol/L)
1	F508del	85.6	98	102
2	G542X	5.2	98	103
3	N1303K	4.5	98	104
4	3272-26A->G *	3.5	30	94
5	1717-1G->A	2.9	98	102
6	S1251N	2.5	78	90
7	A455E *	2.4	33	85
8	2789+5G->A *	2.4	46	98
	R117H	2.2		
	L927P	2.0		
9	3849+10kbC->T *,**	1.5	35	66
	2183AA->G	1.4		
10	R553X	1.4	97	103
11	W1282X	1.3	99	102
	I507del	0.8		
12	R1162X	0.8	98	103

* Globalement, les patients porteurs d'un génotype associant en trans l'un de ces 4 variants et F508 del présentent une atteinte clinique moins sévère que les patients homozygotes pour le variant F508del (30-32); ** Chez les personnes atteintes de mucoviscidose, 3849+10kbC->T est l'un des variants causatifs les plus souvent associés à un taux de chlorure sudoral < 60 mmol/L.

Annexe 3 : Tableau des mutations approuvées par traitement modulateur selon la FDA ou l'EMA (De Boeck, 2020)

	Approbation EMA		Approbation FDA (mutations supplémentaires à l'EMA en italique)	
	Mutation	A partir de l'âge :	Mutation	A partir de l'âge :
Kalydeco™ (ivacaftor)	G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N et S549R	6 mois	G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N et S549R	6 mois
	R117H	18 ans	R117H * E56K, P67L, R74W, D110E, D110H, R117C,	
	R117H	18 ans	R117H * E56K, P67L, R74W, D110E, D110H, R117C, E193K, L206W, R347H, R352Q, A455E, D579G, 711+3A>G, E831X, S945L, S977F, F1052V, K1060T, A1067T, GQ1069R, R107070, R1069R, D1152H, D1270N, 2789+5G>A, 3272-26A>G, 3849+10kbC>T	
Orkambi^{MC} (lumacaftor + ivacaftor)	F508del homozygote	2 ans	F508del homozygote	2 ans

Symkevi ^{MC} , F508del homozygote	12	F508del homozygote	6 ans
Symdeko ^{MC}	ans		
(tezacaftor + ivacaftor)			
Hétérozygote pour F508del et l'un des suivants : P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A>G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G>A, 3272- 26A>G ou 3849+10kbC>T		* E56K, P67L, R74W, D110E, D110H, R117C, E193K, L206W, R347H, R352Q, A455E, D579G, 711+3A>G, E831X, S945L, S977F, F1052V, K1060T, A1067T, F1170H, D1070W, D12, , 2789+5G>A, 3272-26A>G, 3849+10kbC>T	

Annexe 4 : Description des études utilisées dans la partie « efficacité clinique »

Kalydeco®	<p>Étude de phase strive (Mayer-Hamblett et al, 2016 ; Durupt et al, 2014)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Randomisée contrôlée par un placebo (RCP) - 161 patients - Âgés de 12 ans et plus - 150 mg d'ivacaftor ou un placebo - Porteurs d'au moins une copie de G551D - Outcome primaire : changement absolu moyen du VEMS de départ jusqu'à la semaine 24 - Méthode d'analyse : test standard de spirométrie <p>Étude GOAL (Guimbellot et al, 2021)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cohorte prospective - 96 patients - Âgés de 6 ans et plus - Au moins une copie de la mutation G551D - Outcomes primaires : changements dans le VEMS, la BMI, la concentration de chlore dans la sueur et le CFQ-R sur 5 ans <p>Étude Discover (Durupt et al, 2014)</p> <ul style="list-style-type: none"> - RCP - Double aveugle - 140 patients - Âgés de 12 ans et plus
-----------	--

	<ul style="list-style-type: none"> - Homozygotes pour la mutation F508del - Outcome primaire : variation absolue du VEMS du début à 16^{ème} semaines de traitement. - Outcomes secondaires : variation absolue du taux de chlorure dans la sueur, de la qualité de vie évaluée par le CFQ-R et du poids de l'initiation à la 16^{ème} semaine
Orkambi®	<p>Étude de cohorte (Burgel et al, 2021)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 827 patients - Âgés de 12 ans et plus - Ayant commencé l'Orkambi® en 2016 - Outcomes primaires : changement absolu du VEMS, de la BMI et des exacerbations pulmonaires
Symkevi®	<p>Étude 1 : étude de phase 3 évaluant l'effet du tezacaftor chez des patients ayant des effets indésirables avec Orkambi® (Schwarz et al, 2021)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Randomisée et contrôlée par un placebo en double aveugle - Étude multicentrique - 98 participants - Âgés de 12 ans et plus et ayant un VEMS entre 25 et 90% - Ayant arrêté l'Orkambi® à cause d'au moins un effet indésirable respiratoire - Exclus : patient avec une comorbidité (cirrhose, hypertension portale, maladie cardiovasculaire ou cérébrale) pouvant influencer les résultats - Outcome primaire : incidence de 7 effets indésirables respiratoires prédéfinis - Outcome secondaire : changement absolu du VEMS <p>Étude 2 : étude de phase 3 évaluant l'efficacité, la sécurité et la pharmacocinétique du tezacaftor (McKone et al, 2021)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Randomisée et contrôlée par un placebo - 156 participants

	<ul style="list-style-type: none"> - Âgés de 12 ans et plus - Porteurs de la mutation F508del (hétérozygotes) - Ayant un VEMS entre 40 et 90 % et un taux de chlorure dans la sueur supérieur à 60 mmol/L - Outcome primaire : changement absolu du VEMS pendant 8 semaines - Outcome secondaire : changement absolu du CFQ-R et de la concentration de chlorure dans la sueur <p>Étude 3 : étude de phase 3 évaluant l'efficacité du tezacaftor chez les homozygotes pour F508del (Cousar et al, 2017)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Randomisée et contrôlée par un placebo - Multicentrique - 510 patients - Âgés de 12 ans et plus - Homozygotes pour la mutation F508del - Outcome primaire : changement absolu du VEMS pendant 24 semaines
Trikafta®	<p>Étude de phase 3 évaluant l'efficacité du Trikafta® chez les hétérozygotes (Middleton et al, 2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Randomisée et contrôlée par un placebo en double aveugle - 403 patients - Âgés de 12 ans et plus - Hétérozygotes pour la mutation f508del - Outcome primaire : changement absolu du VEMS à la semaine 4 <p>Microsimulation montrant l'impact d'empêcher l'accès du Trikafta® aux patients (Stanojevic et al, 2021)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4400 individus atteints de mucoviscidose - Ayant une fonction pulmonaire stable en 2018

	- Analyse du changement absolu des exacerbations et du taux de transplantations
--	---

Annexe 5 : Pourquoi l'Orkambi® est-il utilisé chez les enfants ?

L'Orkambi®, contrairement aux autres modulateurs, n'a pas montré les effets bénéfiques attendus chez les patients de plus de 12 ans en regard de ses effets indésirables plus importants que les autres (cf. supra). Seulement, la spécialité reste utilisée en vue de la gravité de la maladie chez les personnes qui ne peuvent pas utiliser les autres modulateurs (EMA, 2018).

Du côté des enfants, des études ont également été réalisées.

Lors d'une étude randomisée sur 204 enfants âgés de 6 à 11 ans homozygotes pour F508del afin de tester l'efficacité de l'Orkambi®, les résultats ont démontré une diminution de 1,01 de l'indice de clairance pulmonaire (LCI2.5) après 24 semaines, preuve d'une augmentation de la capacité pulmonaire. A l'inverse, le groupe placebo a montré une augmentation de 0,08 points (EMA, 2018).

Une seconde étude sur des enfants plus jeunes (2 à 5 ans) homozygotes pour la mutation F508del a montré une diminution du chlorure dans la sueur ainsi qu'une amélioration de la croissance après 24 semaines à la suite du traitement par Orkambi® (EMA, 2018).

Finalement, les autorités compétentes ont décidé d'attribuer le traitement aux enfants de 6-11 ans.

Selon la commission de transparence du 5 décembre 2018, la HAS a notamment donné un avis favorable à l'utilisation de l'Orkambi® chez les enfants de 6 à 11 ans dont les modalités demeurent ci-dessous (HAS, 2018).

SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de l'efficacité d'ORKAMBI reposant uniquement sur un critère intermédiaire, à savoir l'amélioration de l'indice de clairance pulmonaire, évalué à court terme (24 semaines), par rapport au placebo, - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie, - de son profil de tolérance similaire à celui observé chez l'adolescent et l'adulte, sans mise en évidence de nouveau signal chez l'enfant de 6 à 11 ans, - du besoin médical non couvert chez les patients âgés de 6 à 11 ans atteints de mucoviscidose avec mutation <i>F508del</i> du gène CFTR, mutation la plus fréquemment observée et exposant à une forme relativement sévère de mucoviscidose, <p>ORKAMBI (ivacaftor/lumacaftor) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose, qui comprend des traitements symptomatiques, chez les patients âgés de 6 ans et plus et homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR.</p>
ISP	ORKAMBI n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique
Place dans la stratégie thérapeutique	ORKAMBI représente un traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée aux patients avec mucoviscidose âgés de 6 ans et plus porteurs homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR. En complément d'ORKAMBI, les traitements symptomatiques sont maintenus ou adaptés en fonction du contexte. La durée optimale de traitement par ORKAMBI n'est pas connue.
Recommandations	<p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge Médicament d'exception</p> <p>► Demandes de données</p> <p>La Commission demande la mise en place d'une étude exhaustive portant sur tous les patients français traités par ORKAMBI (soit à partir de l'âge de 6 ans), les caractéristiques de l'ensemble des patients traités quel que soit leur âge, et de renseigner l'impact en termes de morbi-mortalité, en pratique réelle, de cette spécialité.</p> <p>Seront notamment recueillies pour l'ensemble des patients traités par ORKAMBI : les valeurs des paramètres ci-dessous décrits, antérieurement à la mise sous traitement (avec recueil rétrospectif si nécessaire) puis au cours du traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la valeur des tests spirométriques incluant le VEMS et l'indice de clairance pulmonaire avant la mise sous ORKAMBI puis l'évolution de ces tests toutes les 24 semaines sous traitement ; - le nombre d'exacerbations pulmonaires avant la mise sous traitement par ORKAMBI puis tout au long du traitement ; - le nombre d'exacerbations pulmonaires, ayant donné lieu à un traitement antibiotique (avec un recueil rétrospectif de ce nombre avant la mise sous ORKAMBI) ; - le nombre de surinfections pulmonaires ayant donné lieu à une hospitalisation à domicile ou en établissement (avec un recueil rétrospectif de ce nombre avant la mise sous ORKAMBI) ; - le nombre et le type d'effets indésirables imputables au traitement ; - les durées de traitement ; - toute donnée permettant une évaluation de la qualité de vie. <p>Cette étude pourra notamment s'appuyer sur les données du registre des patients atteints de mucoviscidose. La Commission souhaite obtenir les données dans un délai maximum de 5 ans.</p>

Tableau issu de la commission de transparence du 5 décembre 2018 de la HAS (HAS, 2018)

De même, l'EMA a également validé l'utilisation de l'Orkambi® chez les enfants de 6 à 11 ans en échange d'une étude sur cinq ans par la firme relevant toutes les données d'efficacité et d'effets indésirables chez les enfants sous Orkambi® ou un autre traitement. Cela aura pour but de pouvoir comparer l'efficacité des différents traitements (EMA, 2018).

Au final, suite aux résultats cliniques intéressants de l'Orkambi® sur l'état des enfants, la spécialité leur a été attribuée. Cependant, les données n'étant pas encore assez nombreuses, des études d'efficacité et de pharmacovigilance doivent être entreprises en échange.

La mucoviscidose est la maladie génétique la plus connue et la plus fréquente dans notre hémisphère. Se transmettant de façon autosomique récessive, elle atteint une personne sur 25 000 en Belgique et touche entre 70 000 et 100 000 personnes dans le monde. Cette maladie est due à différents types de mutations de la protéine CFTR et provoque des dégâts notamment au niveau des poumons et du pancréas.

Actuellement, les personnes atteintes de la maladie sont soignées dans des centres spécialisés dans la maladie via des traitements dits symptomatiques, composés d'une prise en charge respiratoire (kinésithérapie, mucolytique, bronchodilatateur, antibiothérapie...), digestive (enzymes pancréatiques, vitamines ADEK, régime spécifique, acide ursodésoxycholique...), ORL ainsi que d'autres prises en charge spécifiques à chaque patient. Seulement, de nouveaux traitements capables de restaurer la fonction CFTR ont été synthétisés et ont montré des résultats efficaces extrêmement importants. Il s'agit des modulateurs.

L'objectif de ce mémoire est de mesurer l'ampleur de l'impact de l'arrivée des modulateurs sur les traitements symptomatiques. Pour cela, divers critères sont abordés : l'efficacité, les interactions, les effets indésirables, le coût, l'action selon la mutation, l'âge au début du traitement, la grossesse ainsi que les comorbidités et les impacts divers des traitements.

Cystic fibrosis is the most known and most common genetic disease in our hemisphere. Transmitted in an autosomal recessive manner, it affects one in 25,000 people in Belgium and affects between 70,000 and 100,000 people in the world. This disease is due to different kinds of mutation of the CFTR protein and causes damage to the lungs and pancreas in particular.

Currently, people with the disease are treated in specialized centers with symptomatic treatments, consisting of respiratory care (physiotherapy, mucolytics, bronchodilator, antibiotic therapy, etc.), digestive care (pancreatic enzymes, ADEK vitamins, specific diet, ursodeoxycholic acid, etc.), and other treatments specific to each patient. However, new treatments called modulators which can restore CFTR function have been synthesized and have shown extremely significant efficacy results.

The objective of this thesis is to measure the extent of the impact of the modulators on symptomatic treatments. For this, various criteria are used: efficacy, interactions, adverse effects, cost, type of mutation, age when starting treatment, pregnancy as well as comorbidities and various impact.