

ANNÉE 2022

N°

**THÈSE**  
**pour le**  
**DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**par**

*Louise CHUPIN*

-----

*Présentée et soutenue publiquement le 5 décembre 2022*

**Kaftrio® (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) : une avancée majeure  
dans le traitement de la mucoviscidose**

**Présidente : Mme Christine Bobin-Dubigeon**, Maître de conférences des universités  
de Pharmacologie, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

**Directrice de thèse : Mme Lise Crémet**, Maître de conférences des universités –  
Praticien hospitalier de Bactériologie, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques  
de Nantes

**Membres du jury : M Emmanuel Foucaud**, Pharmacien d'officine, Nantes

## Remerciements

A madame Crémet, merci d'avoir accepté de diriger ma thèse. Merci pour vos relectures et corrections rapides. Je vous remercie aussi de votre patience pour ce travail pour lequel j'ai pris mon temps pour l'écrire.

A madame Bobin-Dubigeon, merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ma thèse malgré vos nombreux autres engagements. Merci pour vos enseignements tout le long de notre cursus universitaire.

A monsieur Foucaud, merci pour tout ce que vous m'avez appris depuis ce stage d'initiation de deuxième année. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, la boucle est bouclée.

A la pharmacie de la Cathédrale, Caroline et Chloé, merci pour votre bonne humeur au quotidien, c'est un plaisir de travailler avec vous dans une si bonne ambiance.

A la pharmacie de la Martellière, merci pour votre accueil et votre convivialité. Merci de me faire partager votre expérience depuis toutes ces années.

A ma maman, merci pour ton soutien à chaque moment, les bons comme les mauvais. Merci d'avoir tout fait pour que ma vie étudiante soit la plus facile possible. Merci pour tout.

A ma famille et en particulier mes oncles et tantes, maintenant, vous savez où en est ma thèse !

A Clothilde, merci d'être ma camarade de voyage, ma camarade de bouffe, ma camarade de sports en tout genre. Merci d'être toujours là pour parler de tout et de rien, pour râler, pour pleurer et pour rigoler.

A Elise et Pauline, merci pour votre amitié et votre soutien depuis déjà 5 ans. J'espère que Party planner continuera de longues années et que l'on refera des PLS de nombreuses fois.

Au A+C, Estelle, Gaëlle, Jade, Jeanne, Maud, Nawal ainsi qu'à tous les amis rencontrés lors de ces années pharma, merci pour tous ces bons moments passés ensemble, les soirées, les voyages, les tablées de 16 au restaurant, les innombrables parties de Mølky, les WECH à Pénestin puis à Pornic, les Tartilouissettes. En espérant que cela continue encore et encore.

A Domino, merci pour ton soutien émotionnel depuis le début de mes études en pharmacie.

## Sommaire

Liste des tableaux.....	1
Liste des figures.....	2
Liste des abréviations.....	3
I. Introduction.....	4
II. La mucoviscidose.....	5
A. Epidémiologie.....	5
1. Dans le monde.....	5
2. En France.....	6
B. Etiologie.....	7
1. Le gène et la protéine CFTR.....	7
2. Génétique.....	8
3. Les mutations du gène CFTR.....	9
C. Dépistage et diagnostic.....	11
D. Manifestations cliniques.....	13
1. Atteintes des voies respiratoires.....	13
1. Atteinte pulmonaire.....	13
2. Atteinte des sinus.....	17
2. Manifestations digestives.....	18
1. Atteinte pancréatique.....	18
2. Atteinte intestinale.....	19
3. Atteinte gastrique.....	21
4. Atteinte hépatobiliaire.....	21
5. Dénutrition.....	21
3. Troubles de la fertilité.....	23
E. Traitements actuels.....	23

1.	Prise en charge des symptômes respiratoires.....	23
1.	1. Traitements médicamenteux.....	23
2.	2. Kinésithérapie respiratoire.....	28
2.	Prise en charge des symptômes nutritionnels et digestifs.....	29
3.	Prise en charge des complications osseuses.....	33
4.	Transplantation pulmonaire.....	33
5.	Traitements ciblant la protéine ou le gène CFTR.....	34
1.	1. Ivacaftor (Kalydeco®).....	34
2.	2. Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®).....	36
3.	3. Tezacaftor/Ivacaftor (Symdeko®, Symkevi®).....	39
4.	4. Traitements disponibles en France.....	40
III.	Kaftrio® ou Trikafta® (elexacaftor/ivacaftor/tezacaftor).....	42
A.	Présentation.....	42
1.	1. Autorisation de mise sur le marché.....	42
2.	2. Essai clinique NCT03525444 évaluant l'efficacité et la sécurité de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor chez des patients de plus de 12 ans et ayant un seul allèle $\Delta F508$ .....	42
3.	3. Essai clinique NCT03525548 évaluant l'efficacité d'elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor par rapport à tezacaftor/ivacaftor chez des patients de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation $\Delta F508$ .....	48
4.	4. Etude par Burgel et al. évaluant les effets de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor chez des patients ayant une maladie pulmonaire avancée en France.....	53
5.	5. Etude italienne par Carnovale <i>et al.</i> évaluant l'efficacité et la sécurité d'elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor chez des patients âgés de 6 ans et plus pendant 48 semaines.....	58
6.	6. Etude PROMISE post-autorisation et observationnelle chez des patients de 12 ans et plus commençant le traitement aux Etats-Unis.....	61

B.	Mécanisme d'action .....	63
C.	Posologie .....	64
D.	Pharmacocinétique .....	64
E.	Bénéfices selon le patient .....	65
F.	Effets indésirables .....	68
G.	Interactions médicamenteuses .....	69
H.	Grossesse et allaitement .....	70
IV.	Conclusion .....	72
V.	Perspectives thérapeutiques.....	73
VI.	Bibliographie .....	74
	Annexe.....	80

## Liste des tableaux

TABLEAU 1 : ANTIBIOTIQUES INHALES UTILISES EN FRANCE.....	25
TABLEAU 2 : RECOMMANDATIONS EUROPEENNES CONCERNANT LA SUPPLEMENTATION VITAMINIQUE .....	31
TABLEAU 3 : RECOMMANDATIONS POSOLOGIQUES DE LUMACAFTOR/IVACAFTOR .....	38
TABLEAU 4 : RECOMMANDATIONS POSOLOGIQUES DE SYMKEVI (TEZACAFTOR/IVACAFTOR) ASSOCIE A KALYDECO (IVACAFTOR).....	40
TABLEAU 5 : LES MODULATEURS DU CFTR DISPONIBLES EN FRANCE EN JUILLET 2022 .....	41
TABLEAU 6: CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES DES PATIENTS A L'INITIATION DE L'ESSAI CLINIQUE NCT03525444 .....	43
TABLEAU 7 : CRITERES D'EVALUATION PRINCIPAUX ET SECONDAIRES DE L'ESSAI CLINIQUE NCT03525444 .....	46
TABLEAU 8 : EFFETS INDESIRABLES LORS DE L'ESSAI CLINIQUE NCT03525444.....	47
TABLEAU 9 : CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES DES PATIENTS DE L'ESSAI CLINIQUE NCT03525548 .....	50
TABLEAU 10 : CRITERES D'EVALUATION DE L'ESSAI CLINIQUE NCT03525548.....	51
TABLEAU 11 : EFFETS INDESIRABLES LORS DE L'ESSAI CLINIQUE NCT03525574.....	53
TABLEAU 12 : CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES DES PATIENTS A L'INITIATION DE L'ETUDE BURGEL ET AL.....	55
TABLEAU 13 : EFFETS DE L'ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR SUR LE VEMS ET LE POIDS SELON LE TRAITEMENT AVANT L'INITIATION DE L'ETUDE .....	56
TABLEAU 14 : NOMBRE DE TRANSPLANTATIONS PULMONAIRES EN FRANCE EN COMPARANT 2020 A 2018/2019 ....	58
TABLEAU 15 : CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES DES PATIENTS .....	60
TABLEAU 16 : VARIATION ABSOLUE DU VEMS DURANT LES 48 SEMAINES DE TRAITEMENT .....	60
TABLEAU 17 : VARIATIONS ABSOLUES DU CHLORE SUDORAL ET DE L'IMC DURANT LES 48 SEMAINES DE TRAITEMENT .	60
TABLEAU 18 : CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUE DES PATIENTS A L'INITIATION DE L'ETUDE .....	62
TABLEAU 19 : RESULTATS CLINIQUES DU DEBUT DE L'ETUDE AU 6EME MOIS .....	63
TABLEAU 20 : UTILISATION DE TRAITEMENTS CHRONIQUES AU COURS DE L'ETUDE .....	63
TABLEAU 21 : CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES DES PATIENTS .....	66

## Liste des figures

FIGURE 1 : ESTIMATION DU NOMBRE DE PERSONNES AYANT LA MUCOVISCIDOSE DANS LE MONDE EN 2022.....	5
FIGURE 2 : PREVALENCE DE LA MUCOVISCIDOSE PAR DEPARTEMENTS EN 2020 .....	6
FIGURE 3 : EVOLUTION DU NOMBRE DE PATIENTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE DEPUIS 1992 EN FRANCE .....	6
FIGURE 4 : STRUCTURE DE LA PROTEINE CFTR .....	8
FIGURE 5 : MODES DE TRANSMISSION DE LA MUCOVISCIDOSE .....	9
FIGURE 6 : LES DIFFERENTES MUTATIONS DU GENE CFTR .....	11
FIGURE 7 : MANIFESTATIONS CLINIQUES DE LA MUCOVISCIDOSE PAR ORGANES .....	13
FIGURE 8 : EVOLUTION DE LA MALADIE PULMONAIRE .....	14
FIGURE 9 : BACTERIES RETROUVEES CHEZ LES PATIENTS SELON L'AGE .....	15
FIGURE 10 : CONDITIONNEMENT DU KALYDECO EN COMPRIMES.....	35
FIGURE 11 : MECANISME D'ACTION D'ORKAMBI .....	37
FIGURE 12 : CONDITIONNEMENT D'ORKAMBI SOUS FORME DE COMPRIMES .....	38
FIGURE 13 : CONDITIONNEMENT DE SYMKEVI .....	39
FIGURE 14 : VARIATION ABSOLUE DU VEMS PAR RAPPORT A LA VALEUR INITIALE ET TAUX D'EXACERBATIONS PULMONAIRES .....	44
FIGURE 15 : VARIATION ABSOLUE DE LA CONCENTRATION DU CHLORE SUDORAL PAR RAPPORT A LA VALEUR INITIALE ET SCORE DU DOMAINE RESPIRATOIRE DU CFQ-R .....	45
FIGURE 16 : PROTOCOLE DE L'ESSAI CLINIQUE NCT03525548 .....	48
FIGURE 17 : VARIATION ABSOLUE DU VEMS PAR RAPPORT AU DEBUT DE L'ETUDE NCT03525548 .....	50
FIGURE 18 : VARIATION ABSOLUE DE LA CONCENTRATION EN CHLORE DE LA SUEUR ENTRE LE DEBUT DE L'ETUDE NCT03525548 ET LA SEMAINE 4.....	50
FIGURE 19 : VARIATION ABSOLUE DU SCORE DU DOMAINE RESPIRATOIRE DU QUESTIONNAIRE MUCOVISCIDOSE REVISE ENTRE LE DEBUT DE L'ETUDE NCT03525548 ET LA SEMAINE 4.....	51
FIGURE 20 : PROPORTION DE PATIENTS TRAITES AVEC DE L'OXYGENE A LONG TERME (A), UNE VENTILATION NON- INVASIVE (B) ET UNE NUTRITION ENTERALE (C).....	57
FIGURE 21 : CANDIDATURE A LA TRANSPLANTATION PULMONAIRE AU DEBUT ET A LA FIN DE L'ETUDE CLINIQUE .....	58
FIGURE 22 : SYMPTOMES CONSTATES PAR LES PATIENTS APRES L'INITIATION DU TRAITEMENT .....	66
FIGURE 23 : TRAITEMENTS NECESSAIRES APRES L'INITIATION DU TRAITEMENT .....	67
FIGURE 24 : DIAGRAMME REPRESENTANT LES REPONSES SUR LES EFFETS PERÇUS DU TRAITEMENT .....	68

## Liste des abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché

CFQ-R : Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised

CFTR : Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

CRCM : Centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose

ELX : Elexacaftor

FDA : Food and drugs administration

HAS : Haute autorité de santé

HGPO : Hyperglycémie provoquée orale

IMC : Indice de masse corporelle

IVA : Ivacaftor

NGS : Next generation sequencing ou Séquençage de nouvelle génération

PCR : Polymerase Chain Reaction

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

SOID : Syndrome d'obstruction intestinale distale

TEZ : Tezacaftor

UI ou U : Unité Internationale

VEEMS : Volume expiratoire maximal par seconde

## **I. Introduction**

La mucoviscidose est la maladie génétique mortelle la plus courante dans la population caucasienne. Son nom dérive de « mucus » et « visqueux ». En effet, la maladie est liée à une anomalie de la protéine CFTR qui permet le transport du chlore à travers les membranes des muqueuses glandulaires de l'organisme. Chez les personnes atteintes de la mucoviscidose, les sécrétions sont plus épaisses et visqueuses ce qui va altérer le fonctionnement de nombreux organes. Le principal organe touché est les poumons, à tel point que les troubles pulmonaires représentent la cause majeure de morbidité et de mortalité chez les patients.

La découverte du gène CFTR en 1989, la mise en place du dépistage à la naissance et l'amélioration des traitements symptomatiques ont permis d'allonger l'espérance de vie. Cependant, la qualité de vie était toujours fortement impactée par le poids de ces traitements contraignants. En 2012, le premier traitement modulateur du CFTR (ivacaftor ou Kalydeco®) arrive en France. Cependant, il ne fonctionne que sur certaines mutations du CFTR et il n'est donc disponible que pour une faible partie des malades. Depuis, d'autres traitements ont été développés afin de pouvoir traiter plus de patients.

La première partie détaille l'impact de la mucoviscidose sur les différents organes (poumons, appareil digestif, appareil reproducteur) ainsi que les traitements utilisés. De plus, les modulateurs du CFTR sont présentés. Ce sont des molécules récentes qui viennent cibler directement la protéine CFTR défectueuse. La deuxième partie est ciblée sur le Kaftrio® (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor), une nouvelle trithérapie disponible en France depuis juillet 2021. Les essais cliniques de phase III ont montré une efficacité particulièrement impressionnante chez les patients porteurs d'au moins une mutation  $\Delta F508$ . Ces études cliniques sont décrites dans cette thèse ainsi que la tolérance et la sécurité de ce nouveau médicament. Par ailleurs, une partie est consacrée aux ressentis du patient après la prise du Kaftrio®.

## II. La mucoviscidose

### A. Epidémiologie

#### 1. Dans le monde

Dans le monde, on estime que plus de 160000 personnes sont atteintes de mucoviscidose dont au moins 35000 aux Etats-Unis et 50000 en Europe.<sup>1,2</sup> Cette maladie est la plus fréquente des maladies génétiques dans les populations caucasiennes.

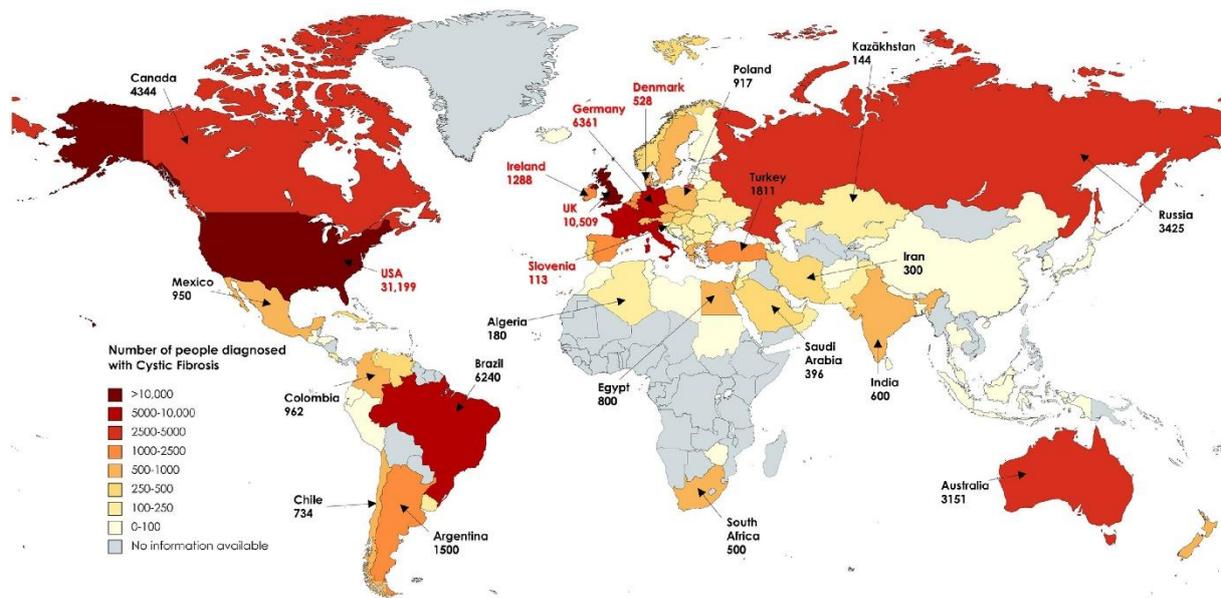


Figure 1 : Estimation du nombre de personnes ayant la mucoviscidose dans le monde en 2022<sup>2</sup>

Les populations d'origine européenne sont plus fréquemment concernées que celles d'origine africaine ou asiatique. En Europe, l'incidence est estimée à 1 sur 4500 naissances en Europe de l'Ouest et à 1 sur 6000 en Europe du Nord et Europe centrale.<sup>3</sup> En effet, l'incidence varie de 1 sur 1353 en Irlande à 1 sur 25000 en Finlande.

Dans les pays sud-américains, l'incidence est difficile à estimer à cause du manque de registres de la mucoviscidose et le brassage génétique important. L'incidence moyenne serait de 1 sur 8000 à 1 sur 10000 naissances.<sup>4</sup>

Sur le continent asiatique, l'incidence est plus élevée au Moyen-Orient qu'en Asie de l'Est. Elle est très faible au Japon (1/350000) et en Chine, moins de 30 cas ont été rapportés depuis les deux dernières décennies.<sup>4</sup> Cependant, la maladie est très probablement sous diagnostiquée et les cas sont peu rapportés en Asie.

## 2. En France

En France, on estime qu'environ 200 enfants naissent atteints de mucoviscidose chaque année ce qui correspond à 1 enfant sur 3500 naissances. On observe une forte disparité régionale due aux socles génétiques locaux. L'ouest de la France est plus touché : 1 nouveau-né sur 3000 en Bretagne contre 1 sur 7000 à 8000 en Languedoc Roussillon.<sup>5</sup>

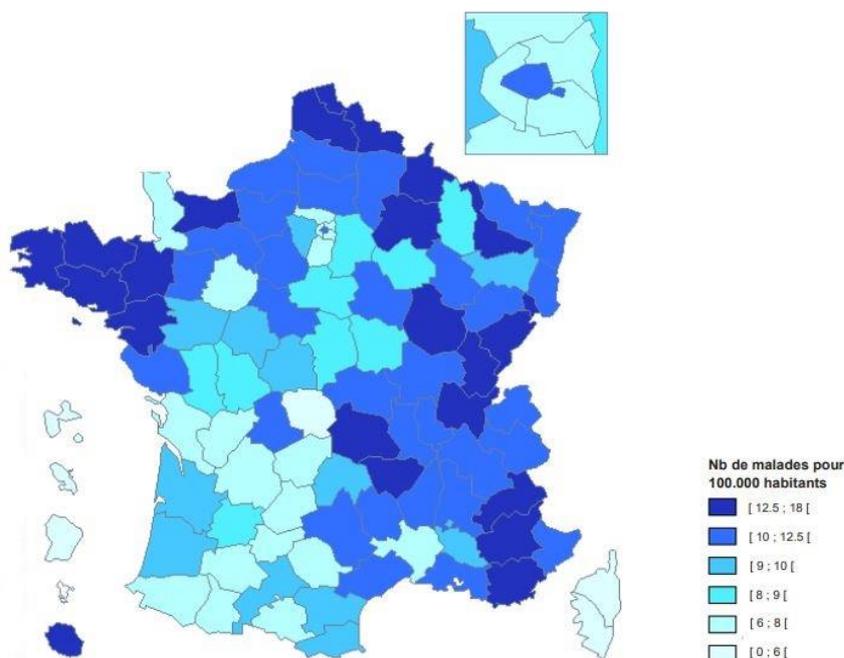


Figure 2 : Prévalence de la mucoviscidose par départements en 2020 <sup>6</sup>

En 2020, on recense environ 7300 patients en France, un chiffre en augmentation. De plus, on remarque une augmentation significative du nombre d'adultes : en 1992, ils n'étaient que 17,8% et ils représentent maintenant 59,7% des patients atteints de mucoviscidose en France.<sup>6</sup>

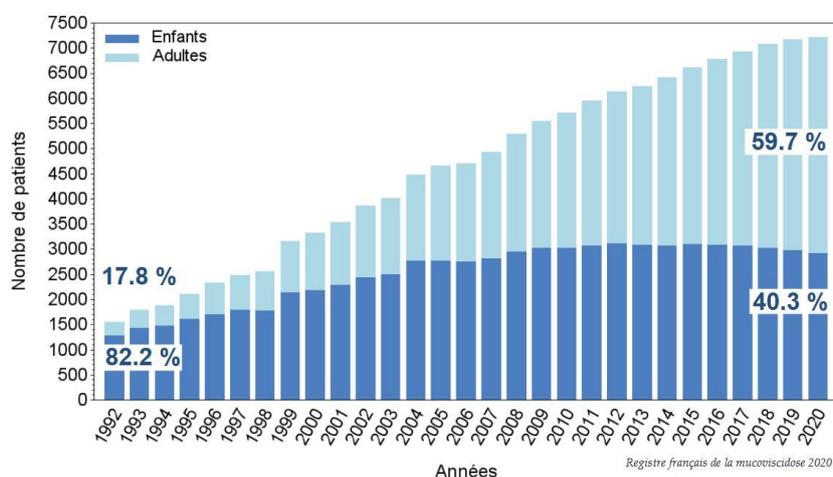


Figure 3 : Evolution du nombre de patients atteints de mucoviscidose depuis 1992 en France<sup>6</sup>

Concernant l'espérance de vie, elle est proche de 50 ans pour les malades naissants aujourd'hui. Elle était de 7 ans pour les enfants nés en 1965.<sup>7</sup> Avant le développement des modulateurs du CFTR, l'âge médian de décès était de 29 ans en Europe en 2017.

## **B. Etiologie**

### **1. Le gène et la protéine CFTR**

Le gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) a été découvert en 1989. Il est situé sur le bras long du chromosome 7, sur le locus 7q31.2. Le gène est constitué d'environ 190000 paires de bases et il est composé de 27 exons. Il est ensuite transcrit en ARN messenger de 6,2 kb.

La protéine CFTR est fabriquée à partir du gène CFTR. Cette protéine d'environ 1480 acides aminés est un canal anionique de la famille des transporteurs ABC (ATP-binding cassette) se situant à la membrane cellulaire épithéliale. Elle permet le transport de chlore à travers la membrane épithéliale des voies respiratoires, du pancréas, du système gastrointestinal et des glandes sudoripares. La protéine CFTR a aussi d'autres fonctions telles que la sécrétion de bicarbonates ce qui régule le pH du liquide de surface des voies respiratoires ou l'inhibition du canal épithélial sodique qui permet l'hydratation des sécrétions.<sup>8</sup>

La protéine CFTR est composée de 2 domaines transmembranaires (membrane-spanning domains MSD) formant un canal, 2 domaines intracellulaires (nucleotide binding domains NBD) capables de se lier à l'ATP et un domaine régulateur (R). L'augmentation intracellulaire d'AMP cyclique déclenche l'activation des protéines kinase A (PKA) ce qui conduit à la phosphorylation du domaine régulateur. Ensuite, la liaison de l'ATP aux domaines NBD 1 et 2 permet un changement de conformation des domaines transmembranaires et l'ouverture du canal. L'hydrolyse de l'ATP des domaines intracellulaires entraîne la fermeture du canal.<sup>9</sup>

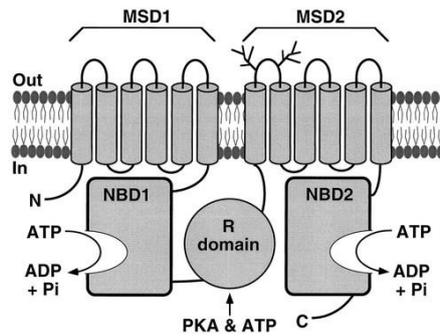


Figure 4 : Structure de la protéine CFTR<sup>10</sup>

La mucoviscidose est liée à un fonctionnement défectueux de la protéine CFTR. L'altération du canal entraîne un déséquilibre ionique avec une augmentation de la sécrétion d'ions chlorure et une augmentation de l'absorption de sodium. Cela provoque une absorption osmotique de l'eau et donc la déshydratation des fluides de surface épithéliaux de multiples organes. Le canal CFTR défectueux empêche la réabsorption du chlore ce qui conduit à une concentration en chlore de la sueur anormalement élevée. Le défaut de l'excrétion des ions bicarbonates mène à une diminution du pH à la surface du mucus ce qui inhibe l'activité des peptides antimicrobiens du liquide de surface des voies respiratoires. De plus, la déshydratation des surfaces des voies respiratoires diminue la teneur en eau des fluides périciliaires ce qui altère la clairance muco-ciliaire, un des principaux mécanismes de défense des poumons. Le mucus s'accumule dans les voies aériennes ce qui permet aux microbes de s'implanter et de persister dans les poumons.<sup>9,11</sup>

La protéine CFTR a aussi un rôle dans le fonctionnement de l'hypothalamus, des reins et des os. Ainsi, son mauvais fonctionnement pourrait entraîner un retard de croissance, une puberté retardée, un risque plus élevé d'ostéoporose et de calculs rénaux.<sup>11</sup>

On observe aussi un taux plus élevé de cancers chez les patients ayant la mucoviscidose ce qui a conduit à l'hypothèse que la protéine CFTR défectueuse pourrait augmenter le risque de cancer colo-rectal et de leucémie.<sup>11</sup>

## 2. Génétique

La mucoviscidose est une maladie autosomique récessive monogénique, c'est-à-dire que chacun des deux parents doit être porteur du gène muté pour transmettre la maladie à son enfant.

Si l'enfant hérite des 2 chromosomes 7 ayant le gène muté, il sera atteint de la mucoviscidose.

S'il reçoit qu'un seul des 2 chromosomes portant le gène muté, il ne sera pas malade mais il pourra transmettre la maladie à ses enfants. S'il hérite des 2 chromosomes portant le gène non muté, il ne sera pas malade et il ne transmettra pas la mucoviscidose. Il y a donc 1 risque sur 4 que l'enfant soit atteint de mucoviscidose (Figure 5). Ce risque est identique à chaque grossesse.<sup>12</sup>

2 millions de français sont porteurs sains pour le gène et peuvent donc le transmettre sans le savoir à leurs enfants.<sup>13</sup>

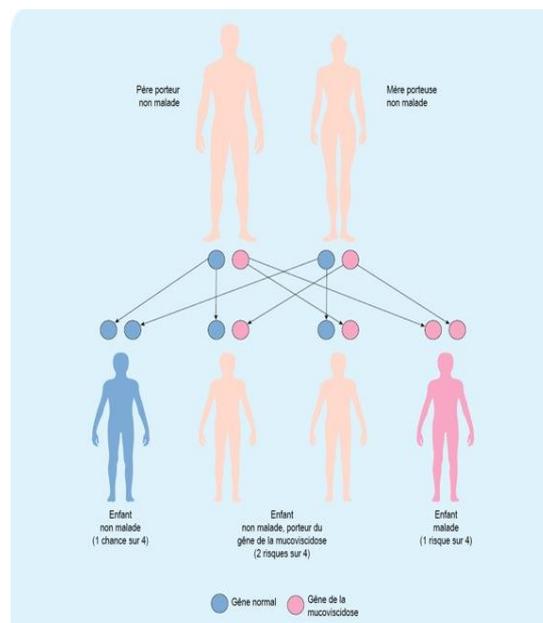


Figure 5 : Modes de transmission de la mucoviscidose <sup>3</sup>

### 3. Les mutations du gène CFTR

Près de 2000 mutations différentes du gène CFTR ont été rapportées à ce jour. Le lien de causalité entre environ 400 de ces mutations et la physiopathologie de la mucoviscidose a été démontré. Ces mutations vont entraîner une diminution de la synthèse de la protéine, d'autres vont affecter sa fonctionnalité, son positionnement à la membrane cellulaire ou sa stabilité (Figure 6).

Les mutations du gène CFTR sont regroupées en différentes classes : <sup>5,9,14-16</sup>

Les mutations de classe I entraînent une synthèse défectueuse de la protéine CFTR et donc une absence d'expression cellulaire. Ces mutations sont dues à un codon stop prématuré causé par une mutation non-sens ce qui entraîne un ARN messager instable qui est

rapidement dégradé. La faible proportion d'ARNm non dégradé est traduit en une protéine raccourcie et non fonctionnelle.

Les mutations de classe II créent des anomalies de repliement de la protéine ou de sa circulation intracellulaire. La protéine malformée est retenue dans le réticulum endoplasmique puis dégradée dans le protéasome. Néanmoins, une faible fraction de la protéine mutante arrive à la membrane plasmique mais elle est défectueuse et instable. La mutation de classe II  $\Delta F508$ , correspondant à la délétion de la phénylalanine en position 508, est la plus fréquente : 70% des malades et environ 50% sont homozygotes pour cette mutation.

Les mutations de classe III ou « mutation gating » sont des mutations faux-sens qui empêchent la liaison de l'ATP à la protéine et donc une anomalie d'ouverture et de fonctionnement du canal CFTR.

Les mutations de classe IV provoquent une perturbation de la fonction canal de la protéine CFTR. Les domaines transmembranaires ont un fonctionnement défectueux et cela conduit à une diminution de la conductance ionique.

Les mutations de classe V engendrent un épissage anormal du gène et donc une réduction de la synthèse de la protéine. Cela conduit à une diminution de la densité de protéines CFTR à la membrane plasmique.

Les mutations de classe VI occasionnent une diminution de la stabilité de la protéine CFTR à la membrane cellulaire.

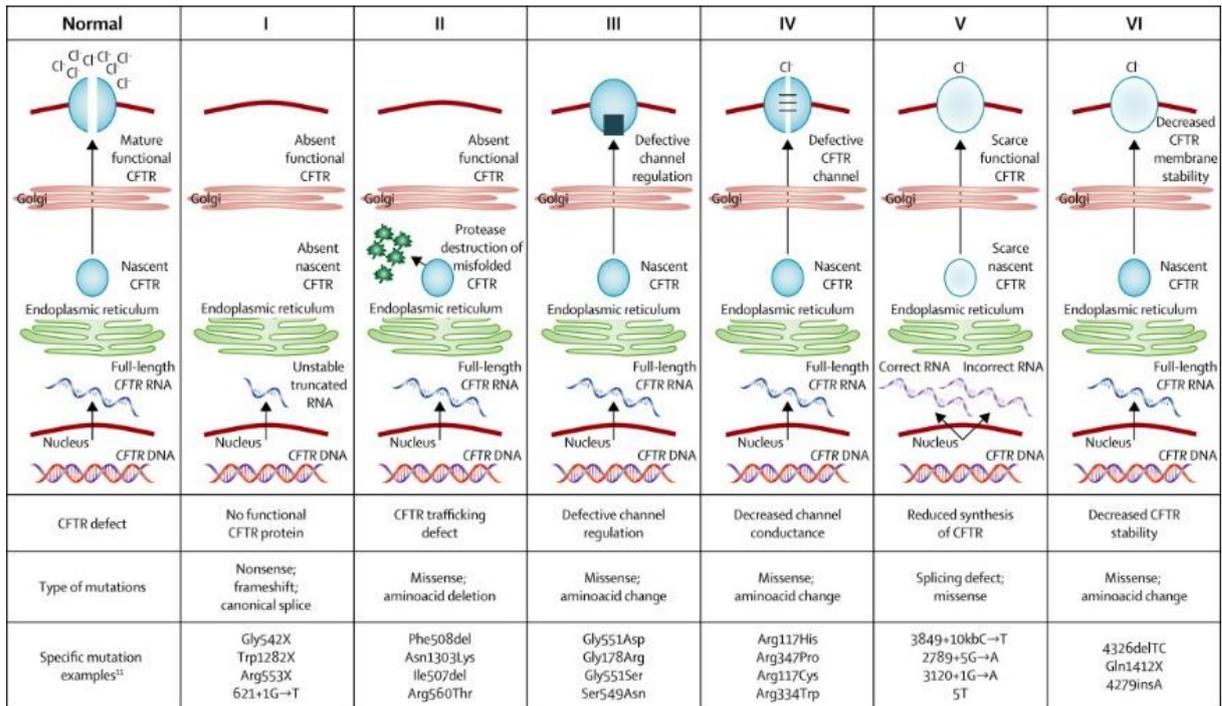


Figure 6 : Les différentes mutations du gène CFTR <sup>7</sup>

Les mutations de classes I à III sont associées à peu ou pas d'activité de la protéine CFTR et donc à une maladie plus sévère et en particulier, une insuffisance pancréatique. Les mutations de classes IV, V et VI permettent une fonction résiduelle du canal CFTR et donc se traduisent par une maladie moins sévère.<sup>8</sup>

### C. Dépistage et diagnostic

Depuis 2002 en France, il existe un dépistage systématique chez tous les nouveau-nés au troisième jour de vie par le test de Guthrie. Il s'effectue par prélèvement d'une goutte de sang au niveau du talon qui est ensuite déposée sur un papier buvard. Celui-ci est ensuite envoyé dans un laboratoire spécialisé et il permet de détecter la présence de 6 maladies génétiques dont la mucoviscidose.

Le dépistage consiste au dosage de la trypsine immunoréactive. Cette enzyme pancréatique est habituellement absente du sang mais son passage sanguin est favorisé par l'obstruction *in utero* des canaux pancréatiques par le mucus. Son dosage permet de repérer 95% des nouveau-nés atteints de mucoviscidose. Cependant, la spécificité est insuffisante donc le dépistage est complété par une analyse génétique après un accord écrit et signé des parents au dos du buvard du test de Guthrie. Une analyse par PCR est effectuée pour rechercher une trentaine de mutations du gène CFTR parmi les plus fréquentes. Si aucune mutation n'est

identifiée, un séquençage nouvelle génération NGS est réalisé pour connaître la séquence des deux copies du gène CFTR et poser le diagnostic.<sup>5</sup>

Le diagnostic est confirmé par le test de la sueur à partir de 15 jours d'âge.<sup>17,18</sup> C'est un test indolore et très fiable qui est réalisé en faisant passer, au niveau de l'avant-bras, un courant électrique de faible intensité au travers d'une compresse imprégnée de pilocarpine ce qui va permettre de stimuler la sudation. La sueur est recueillie sur du papier absorbant puis le dosage des ions chlorures est effectué. Le test est positif si la concentration de chlorure de la sueur est supérieure ou égale à 60 mmol/L. Dans ce cas, un deuxième test de confirmation est le plus souvent réalisé dans le même laboratoire et avec la même technique. Il est à noter qu'il n'y a pas de relation directe entre les valeurs du test et la gravité de la maladie. Chez les personnes non atteintes de mucoviscidose, la concentration est inférieure à 40 mmol/L de chlorures sudoraux. Une concentration entre 40 et 60 mmol/L est douteuse et nécessite des examens complémentaires (répétition du test de la sueur, analyse génétique à la recherche de mutations du CFTR).

Lors de l'échographie prénatale, on peut très rarement observer une dilation de l'intestin due à l'obstruction par le méconium à partir de la 20<sup>ème</sup> semaine de grossesse. Une amniocentèse ou une biopsie du trophoblaste sera alors réalisée.<sup>18</sup>

La mucoviscidose peut aussi être diagnostiquée sur signes cliniques. Cela était bien plus courant avant la mise en place du dépistage néonatal systématique. Chez le nouveau-né, on peut observer des signes cliniques tels qu'un iléus méconial (occlusion de l'intestin grêle due à un méconium anormalement épais) ou un ictère persistant. Chez les nourrissons, enfants ou adultes, un encombrement et/ou des infections récidivantes des voies respiratoires, une diarrhée graisseuse chronique, un prolapsus rectal, une atteinte hépatobiliaire, une polypose nasale, une pancréatite aigüe récurrente ou une hypofertilité masculine peuvent orienter vers le diagnostic de mucoviscidose.<sup>19</sup>

La grande majorité des diagnostics de mucoviscidose se fait à un jeune âge mais jusqu'à 10% sont détectés à l'âge adulte. Ces malades ont habituellement des phénotypes moins sévères ou atypiques, ils ont souvent des troubles gastrointestinaux (pancréatite) ou des troubles respiratoires (bronchiectasie, bronchite chronique).<sup>8</sup>

## D. Manifestations cliniques

La mucoviscidose altère la production des sécrétions de différentes cellules de l'organisme. Le mucus est plus épais que la normale et va engendrer des symptômes multiples touchant de multiples organes.

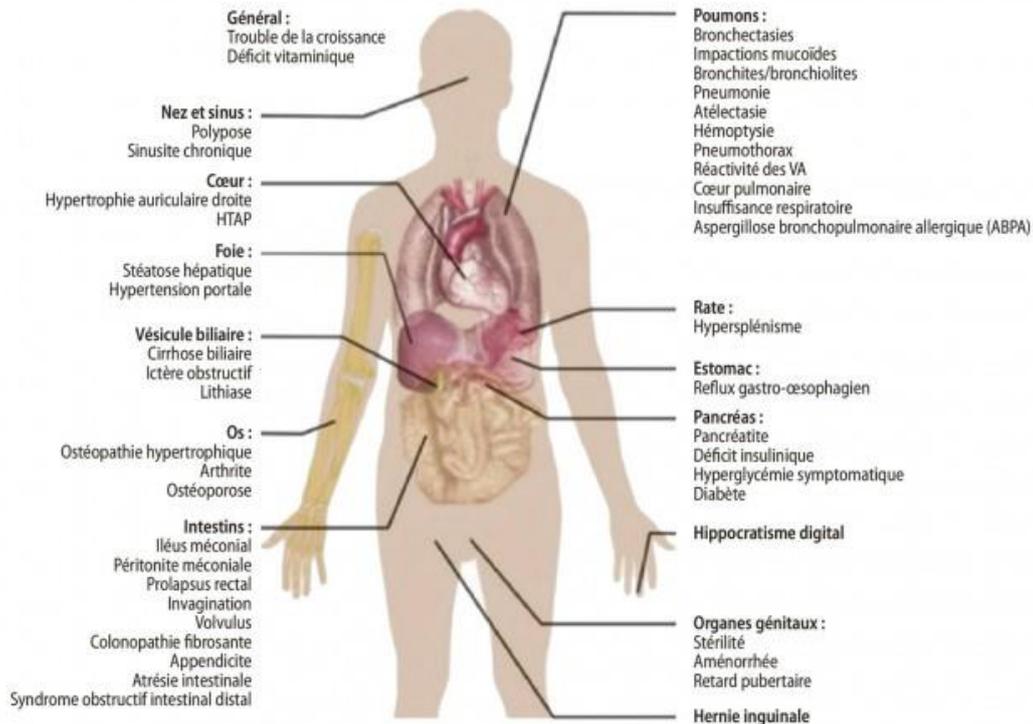


Figure 7 : Manifestations cliniques de la mucoviscidose par organes<sup>20</sup>

### 1. Atteintes des voies respiratoires

#### 1. Atteinte pulmonaire

La mucoviscidose provoque une diminution de la teneur en eau du liquide péri-ciliaire et donc un épaissement des sécrétions muqueuses qui recouvrent les bronches. De plus, le canal sodique situé au pôle apical des cellules épithéliales bronchiques va réabsorber en grande quantité du sodium ce qui va diminuer l'hydratation du mucus.<sup>11</sup> En conséquence, ce mucus visqueux va diminuer la clairance muco-ciliaire. Tout cela va engendrer une obstruction des petites bronches. Ces sécrétions favorisent également l'implantation et le développement d'agents pathogènes et donc la survenue de surinfections répétées.

Les poumons, fragilisés par les infections bronchiques à répétition, vont développer une maladie pulmonaire chronique. Cela est dû à l'infiltration de cellules immunitaires dans les voies respiratoires. Les premières cellules à arriver sont les neutrophiles qui vont combattre

les infections bactériennes et fongiques. Cependant, leur activation va endommager le tissu pulmonaire environnant en relarguant des oxydants et des protéases, engendrant une inflammation chronique qui associée à l'épaississement du mucus fera le lit d'infections répétées. Cette cascade résulte en infections respiratoires récurrentes et des exacerbations pulmonaires qui mènent à des poumons affaiblis.<sup>15</sup> Les cycles répétés d'inflammation et d'infection vont conduire à des lésions structurelles des voies respiratoires et donc à une bronchiectasie, c'est-à-dire une dilatation anormale et irréversible des bronches. Elle se développe au départ dans les lobes supérieurs puis progresse dans le poumon entier.<sup>21</sup> Cette maladie chronique se manifeste par une dyspnée à l'effort puis ensuite au quotidien. La toux et les expectorations sont continuelles. La bronchiectasie évolue vers l'insuffisance respiratoire qui est la principale cause de décès chez le patient atteint de mucoviscidose.

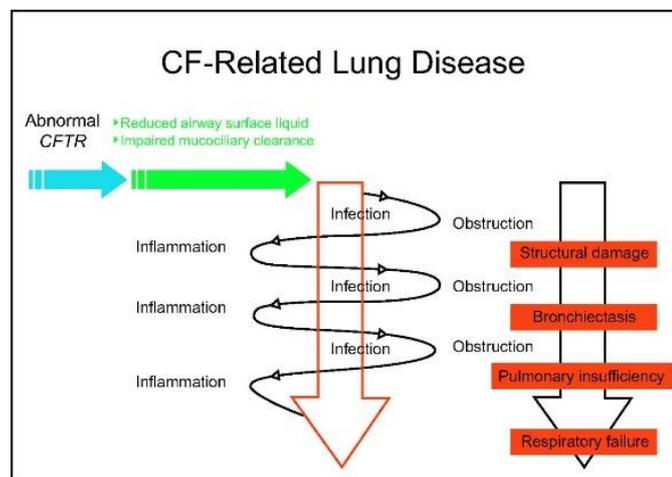


Figure 8 : Evolution de la maladie pulmonaire<sup>18</sup>

A la naissance, les poumons ne sont pas atteints mais les complications pulmonaires arrivent rapidement.<sup>22</sup>

Les symptômes pulmonaires varient selon les patients et se traduisent par une toux sèche ou grasse, quinteuse, persistante, répétitive et épuisante. Cette toux peut être sifflante due à l'obstruction des bronches.

L'examen de référence pour suivre la fonction pulmonaire est la spirométrie. Le VEMS (Volume Expiré Maximal par Seconde) est une mesure correspondant à la quantité d'air maximale expirée de manière forcée durant la première seconde après une inspiration profonde. Le VEMS (%) est le pourcentage de la valeur moyenne du VEMS obtenue chez des personnes saines de même âge, sexe et taille évaluée sur 100.<sup>23</sup> Cette mesure permet de

définir la sévérité de l'atteinte pulmonaire, de participer au diagnostic d'exacerbation pulmonaire ou encore d'évaluer les effets des traitements. Il est de plus utilisé dans les essais cliniques comme critère d'évaluation.<sup>22</sup>

- Infections bactériennes

Une infection bronchique bactérienne survient dès les premières années de vie. Au début, elle est aiguë puis devient chronique avec une persistance des bactéries malgré une antibiothérapie.

Le dépistage est réalisé sur les sécrétions des voies aériennes par examen cyto bactériologique des crachats (ECBC), après expectoration spontanée chez les grands enfants ou adultes, de préférence après une séance de kinésithérapie. Chez le nourrisson, le jeune enfant ou le patient non expectorant, le recueil se fait après kinésithérapie par aspiration du crachat ou par écouvillonnage pharyngé. Le dépistage est réalisé au moins 4 fois par an avec une recherche bactérienne et mycologique (1 fois par an pour les mycobactéries atypiques). Les antibiogrammes sont systématiques pour les bactéries pathogènes isolées en quantité significative.

On remarque une prédominance de l'infection par certaines bactéries en fonction de l'âge (Figure 9). Pendant l'enfance, *Staphylococcus aureus* et *Haemophilus influenzae* sont les bactéries les plus fréquemment retrouvées. Ensuite, vers l'âge de 5 ans, on retrouvera de plus en plus *Pseudomonas aeruginosa* qui colonise 50% des adultes. De nouveaux pathogènes sont retrouvés depuis plusieurs années : *Achromobacter xylosoxidans*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* complex et une augmentation de staphylocoques dorés résistants à la méticilline (SARM) en particulier aux Etats-Unis.<sup>22</sup>

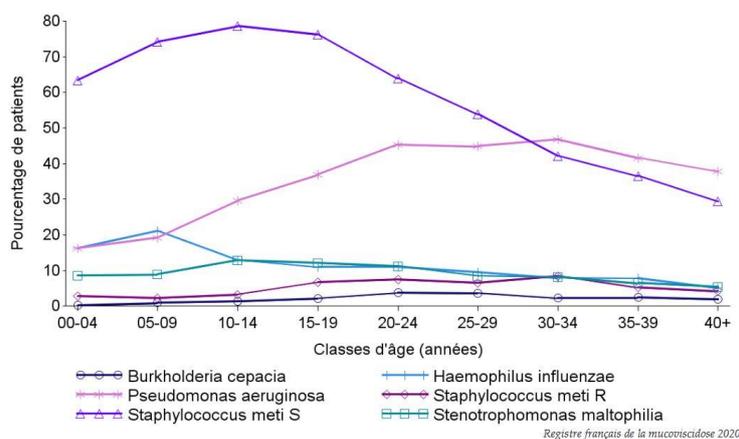


Figure 9 : Bactéries retrouvées chez les patients selon l'âge <sup>6</sup>

Les infections à *P. aeruginosa* et SARM sont associés à une survie réduite, une accélération de la détérioration du VEMS et une incapacité à retrouver la fonction pulmonaire de base après une exacerbation pulmonaire.<sup>21</sup>

Les infections à *P. aeruginosa* deviennent le plus souvent chroniques. Chez le patient atteint de mucoviscidose, on retrouvera en majorité une souche mucoïde, capable de sécréter un exo-polysaccharide d'alginate autour de la bactérie pour la protéger contre les défenses immunitaires de l'hôte et les antibiotiques.<sup>24</sup> De nombreux programmes d'éradication ont été établis ce qui a permis de diminuer l'incidence et la prévalence de cette bactérie ces dernières années.<sup>22</sup>

- Infections fongiques

Les infections peuvent aussi être fongiques. Elles sont en augmentation à cause de l'amélioration de la détection et de l'identification des champignons, l'émergence de champignons, l'amélioration du pronostic de la maladie, l'utilisation d'antibiotiques au long cours et la modification des environnements. Les champignons filamenteux sont fréquents : on retrouve *Aspergillus fumigatus* chez 20 à 60% des patients. Les infections peuvent être asymptomatiques à sévères.<sup>18</sup>

L'aspergillose broncho-pulmonaire touche 5 à 25% des patients. Les signes cliniques sont une respiration sifflante, une augmentation de la toux avec des expectorations de bouchons muqueux de couleur brunâtre. Elle entraîne une détérioration respiratoire importante et une aggravation des bronchectasies.<sup>22,25</sup> Les patients atteints de mucoviscidose sont plus atteints d'aspergillose bronchopulmonaire allergique que la population n'ayant pas la mucoviscidose, le mucus visqueux favorisant la persistance d'*Aspergillus* dans les voies aériennes.

- Infections virales

Les infections virales respiratoires sont aussi fréquentes que chez les personnes non atteintes de mucoviscidose. Cependant, elles sont un facteur déclenchant d'une exacerbation pulmonaire dans 40 à 60% des cas et en particulier si l'infection est due au virus respiratoire syncytial ou la grippe.

- Exacerbations pulmonaires

Les exacerbations pulmonaires sont définies par la détérioration et/ou la modification aigüe des signes cliniques sur un état stable : altération de l'état général (anorexie, asthénie, stagnation du poids ou diminution, diminution de la tolérance à l'effort ou du niveau d'activité physique, fièvre) ou de l'état respiratoire (majoration de la toux, du volume et de la purulence des crachats, de la gêne respiratoire, asthme, diminution du VEMS).<sup>19</sup> Les exacerbations pulmonaires ont un impact important sur la maladie pulmonaire et sont associées à une mortalité augmentée, une diminution du VEMS, une détérioration de la qualité de vie et à un accroissement des besoins médicaux.<sup>21</sup>

- Hémoptysie

L'hémoptysie est définie par l'expectoration de sang provenant des voies aériennes, à la suite d'un effort de toux.<sup>26</sup> Elle est fréquente chez les patients atteints de mucoviscidose. L'incidence était de 4,8% en France en 2020<sup>6</sup> et environ 4% des malades auront un épisode d'hémoptysie massive (> 240 mL/jour) durant leur vie. L'hémoptysie est retrouvée plus fréquemment chez les patients adultes avec une atteinte pulmonaire avancée.<sup>19</sup>

Cette complication pulmonaire est due à l'inflammation chronique des voies respiratoires ce qui conduit à une angiogenèse et une hypertrophie de la circulation artérielle des bronches. De plus, l'inflammation des bronches affaiblit les parois artérielles ce qui entraîne des hémorragies intermittentes.<sup>22</sup>

Les signes cliniques varient selon le patient, certains peuvent avoir un faible saignement ou d'autres une hémorragie potentiellement mortelle.

## **2. Atteinte des sinus**

Les sinus sont aussi touchés par des sinusites à répétition ou des polypes, pouvant provoquer des céphalées.<sup>18</sup> La rhino-sinusite chronique affecte environ 60% des patients, ceux ayant un génotype sévère (mutations de classe I à III) étant plus à risque que ceux ayant un génotype moins sévère.<sup>27</sup>

## 2. Manifestations digestives

### 1. Atteinte pancréatique

Le pancréas est atteint dans plus de 85% des cas, selon la mutation du gène CFTR, et encore plus si la maladie débute tôt dans la vie.

- Insuffisance pancréatique

L'insuffisance pancréatique exocrine est fortement liée au génotype de la mucoviscidose, en particulier si le patient est porteur d'une mutation du CFTR de classe I, II ou III. Elle est due aux sécrétions épaisses et à l'obstruction des canaux pancréatiques qui vont engendrer une hyperpression et donc une destruction des acini. Il y a donc moins d'enzymes pancréatiques et donc une malabsorption protéo-lipidique et des carences en acides aminés et acides gras essentiels. Durant l'enfance, le symptôme majoritaire est un retard de croissance malgré un appétit important.<sup>28</sup> Les selles sont pâteuses, fétides, de couleur orange et abondantes voire huileuses. Ces troubles digestifs peuvent aboutir à une malnutrition, à une carence en vitamines liposolubles (A, D, E et K) ainsi qu'un retard de croissance.

Le diagnostic se fait en mesurant les enzymes pancréatiques dans les fèces, le plus souvent l'élastase-1 fécale. Ce dosage est facilement réalisable et il n'est pas affecté par la prise d'enzymes pancréatiques. L'insuffisance pancréatique est diagnostiquée si l'élastase fécale est inférieure à 100 µg par gramme de selles.<sup>11,29</sup>

- Pancréatite aigüe<sup>28</sup>

La pancréatite aigüe récidivante est présente chez environ 20% des patients dits « suffisants pancréatiques » soit ceux ayant une mutation de classe IV, V ou VI. Les symptômes sont ceux d'une pancréatite classique : douleurs abdominales intenses et augmentation des enzymes pancréatiques. Ces épisodes répétés peuvent conduire à une insuffisance pancréatique et à un risque augmenté de cancer du pancréas.

- Diabète de la mucoviscidose<sup>29-31</sup>

La fibrose kystique du pancréas peut aussi conduire à un diabète lié à une insuffisance de la sécrétion d'insuline. La destruction des îlots de Langerhans par la fibrose, et en particulier les cellules β qui produisent l'insuline, mène à une insulino-pénie ce que l'on retrouve dans le

diabète de type 1. Une période d'intolérance au glucose précède l'apparition du diabète proprement dit, comme dans le diabète de type 2. Ce diabète se développe uniquement chez les patients ayant une insuffisance pancréatique exocrine et d'autant plus si celle-ci est sévère. Sa fréquence est aussi plus élevée chez les patients ayant une mutation du CFTR de classe I, II ou III.

Les signes cliniques de ce diabète sont un syndrome polyuro-polydipsique, une perte pondérale malgré une nutrition adaptée ou un retard de croissance ou pubertaire.

Ce diabète est rare dans l'enfance et se manifeste plus tardivement, l'âge médian de sa découverte étant de 20 ans. La prévalence de ce diabète est de 2% chez les enfants, 19% chez les adolescents et 40 à 50% chez les patients adultes. De plus, les femmes sont plus fréquemment atteintes. Un dépistage annuel par hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) est réalisé à partir de l'âge de 10-12 ans.

Le diabète de la mucoviscidose est associé à une survie réduite, en particulier chez les femmes, une augmentation du nombre d'hospitalisations, une dégradation de la fonction pulmonaire et de l'état nutritionnel. L'hyperglycémie est associée à une plus facile colonisation des bactéries dans les poumons.

Des complications microvasculaires (microalbuminurie, rétinopathie, neuropathie) peuvent apparaître mais elles sont moins fréquentes et moins sévères que dans le diabète de type 1 ou 2. Un contrôle tous les 5 ans est recommandé. Les complications macro vasculaires sont très rares.

## **2. Atteinte intestinale**

- Iléus méconial<sup>28</sup>

Dès la naissance, le nouveau-né peut avoir un retard d'expulsion du méconium ou un iléus méconial, un arrêt du transit intestinal dû à un méconium trop épais. Celui-ci est dû à une diminution de la sécrétion de bicarbonates à cause de la protéine CFTR défectueuse et donc une diminution de l'hydratation du mucus intestinal. L'iléus méconial est présent chez 10 à 20% des nouveau-nés ayant la mucoviscidose. A l'inverse, un bébé né à terme ayant un iléus méconial est diagnostiqué comme ayant la mucoviscidose dans 80% des cas. Il peut se compliquer d'une atrésie iléale voire d'une perforation.

- Constipation<sup>28</sup>

Une constipation est également possible, liée à l'épaississement des sécrétions intestinales et aggravée par un manque d'hydratation. Un prolapsus rectal à cause de selles volumineuses est retrouvé chez 3,5% des patients atteints de mucoviscidose.

- Syndrome d'occlusion intestinale distale<sup>28,32,33</sup>

Le syndrome d'occlusion intestinale distale (SOID) est une obstruction partielle ou complète de l'iléus terminal et du cæcum par des selles compactes en quelques jours. C'est une complication fréquente chez les personnes atteintes de mucoviscidose, la prévalence est de 10 à 20%. Les symptômes sont une douleur vive au niveau de la fosse iliaque droite, une anorexie et éventuellement des nausées et vomissements. Les facteurs déclenchants sont encore indéterminés, une diminution de la teneur en eau du mucus et des selles est possible, une utilisation inadéquate des enzymes pancréatiques et un trouble de la motilité intestinale sont aussi évoqués.

- Mucocèle appendiculaire<sup>29</sup>

La mucocèle appendiculaire est spécifique de la mucoviscidose. Cela correspond à l'obstruction de la lumière appendiculaire par du mucus. Elle peut être asymptomatique ou symptomatique et dans ce cas, les signes cliniques sont proches de ceux d'une appendicite (douleur de la fosse iliaque droite). Cela nécessitera une intervention chirurgicale.

- Infection à *Clostridium difficile*<sup>26,33</sup>

Une infection à *Clostridium difficile* est possible et en particulier chez les patients nécessitant des antibiotiques fréquemment ainsi que les patients transplantés sous traitement immunosuppresseur. Dans une étude irlandaise, 50% des patients seraient porteurs asymptomatiques de la bactérie et deux tiers de ces porteurs seraient positifs pour la toxine. Les signes cliniques sont de la diarrhée, des signes d'obstruction intestinale, de la fièvre. Des signes d'inflammation sont présents au niveau sanguin. A l'imagerie, les parois du colon sont épaisses dues à l'inflammation.

### **3. Atteinte gastrique<sup>28,29,33</sup>**

Le reflux gastro-œsophagien est très fréquent chez les patients atteints de mucoviscidose. On estime sa fréquence à 90% des patients. Les facteurs favorisants sont la toux, une diminution du tonus du sphincter œsophagien inférieur et une gastroparésie. La forme simple se manifeste par un pyrosis et des épigastralgies. En cas de RGO sévère ou résistant (brûlures rétrosternales, dysphagie, hématemèse), des examens complémentaires peuvent être réalisés (pH-métrie, transit œsogastroduodéal).

La présence de reflux gastro-œsophagien pourrait être associée à une dégradation de la fonction pulmonaire.

### **4. Atteinte hépatobiliaire**

Le foie peut également être touché dans 15 à 20% des cas. La fréquence des atteintes hépatobiliaires augmente à l'adolescence. La diminution du flux biliaire et l'augmentation de la viscosité de la bile va obstruer les canaux biliaires. La présence en excès d'acides biliaires cytotoxiques va entraîner une cirrhose biliaire primitive chez 5 à 8% des patients atteints de mucoviscidose. Cela peut évoluer en hypertension portale et insuffisance hépatique.<sup>18,29,33</sup>

De plus, 5% des nouveau-nés vont développer une cholestase néonatale. Le risque est d'autant plus élevé si le nouveau-né a eu un iléus méconial. Cette cholestase se résout spontanément au cours de la première année de vie de l'enfant.<sup>28</sup>

### **5. Dénutrition**

La dénutrition est fréquemment retrouvée chez les patients atteints de mucoviscidose. Elle est due à une réduction des ingesta ainsi qu'à une augmentation des pertes. La perte d'appétit est liée à la toux, au syndrome inflammatoire, aux médicaments anorexigènes comme certains antibiotiques ou à un état dépressif. Par ailleurs, l'inconfort digestif (reflux gastro-œsophagien, douleurs abdominales, vomissements, constipation) entraîne une diminution des ingesta. En outre, des prescriptions diététiques trop restrictives et des troubles du comportement alimentaire (anorexie mentale) participent à la dénutrition. La perte calorique fécale participe aussi à la dénutrition, on l'estime à 2 kilocalories par gramme de selles. L'augmentation des pertes est due à l'insuffisance pancréatique, aux pertes sudorales (eau, sodium, protéines) ainsi qu'à l'augmentation de la dépense énergétique de repos. Celle-ci

peut augmenter de 115 à 130% par rapport à la valeur normale lors de la détérioration de la fonction respiratoire. Cela est dû à l'augmentation du travail musculaire respiratoire et de l'état inflammatoire chronique lié à la surinfection pulmonaire.<sup>29</sup>

Un IMC de 22 kg/m<sup>2</sup> chez les femmes et 23 kg/m<sup>2</sup> chez les hommes est associé à une meilleure fonction respiratoire.<sup>8</sup>

Cette dénutrition va entraîner de nombreuses complications. Concernant la fonction respiratoire, on observe une relation entre VEMS et dénutrition. Les malades sans insuffisance pancréatique ont une meilleure fonction respiratoire. On voit aussi une amélioration de la fonction respiratoire par la renutrition. La dénutrition entraîne une diminution de la masse musculaire squelettique, respiratoire, digestive et cardiaque, une augmentation de la susceptibilité à l'infection, un retard de croissance staturo-pondéral et un retard pubertaire. Le développement psychomoteur est altéré. L'espérance de vie est diminuée.

Il y a aussi des complications osseuses (ostéoporose, ostéomalacie et fractures vertébrales) liées à la malnutrition, un IMC bas, une maladie pulmonaire sévère, une diminution de l'absorption des vitamines D et K et du calcium, l'utilisation de corticostéroïdes et la circulation de cytokines pro-inflammatoires.<sup>11</sup> Une évaluation de la densité minérale osseuse par DXA (absorptionmétrerie biphotonique à rayons X) sur le corps entier et le rachis lombaire est recommandée à partir de 8-10 ans et ensuite tous les 1 à 5 ans selon l'âge du patient, les résultats des examens précédents et la présence de facteurs de risque (faible activité physique, administration de corticoïdes).<sup>30</sup> Un bilan phosphocalcique (25-OH vitamine D, PTH, calcémie, phosphorémie, calciurie) est réalisé tous les ans à minima.<sup>29</sup>

- Déshydratation et alcalose métabolique

Une alcalose métabolique peut être retrouvée chez le patient en particulier lorsqu'il est dans une situation de déshydratation : pertes liquidiennes importantes (diarrhées, vomissements, transpiration abondante) et apports liquidiens faibles. La déshydratation extracellulaire et le manque de chlorure vont provoquer cette alcalose. Cela est plus fréquent chez le jeune enfant.<sup>28</sup>

### 3. Troubles de la fertilité

Chez 98% des hommes, une stérilité est présente due à une absence ou interruption des canaux déférents par lesquels transitent les spermatozoïdes ce qui conduit à une azoospermie excrétoire.

La stérilité est plus rare chez la femme mais une infertilité est possible. Elle est due à des cycles anovulatoire, des troubles hydroélectriques et l'épaississement de la glaire cervicale.<sup>18</sup> Le suivi gynécologique est identique à celui de la femme en population générale. Toutefois, chez les femmes transplantées, un démarrage anticipé du dépistage du col de l'utérus peut être discuté et la fréquence des frottis sera annuelle.<sup>19</sup>

Des centres de procréation médicalement assistée agréés en lien avec les centres de référence mucoviscidose permettent une prise en charge de ces troubles. Un conseil génétique doit être proposé systématiquement à chaque couple pour évaluer le risque de mucoviscidose chez les enfants à venir.

#### E. Traitements actuels

##### 1. Prise en charge des symptômes respiratoires

###### 1. Traitements médicamenteux

- Traitements des infections bactériennes

Le traitement des exacerbations respiratoires est basé sur l'antibiothérapie à fortes doses par voie orale, intraveineuse et/ou inhalée. Elle est adaptée aux bactéries habituellement retrouvées dans les expectorations du patient. La cure dure usuellement 14 jours, en l'absence de durée optimale dans la littérature. Le choix des antibiotiques est fait en fonction des résultats d'antibiogramme et en privilégiant ceux ayant entraîné une amélioration clinique lors des infections précédentes.

La primo-infection à *P. aeruginosa* doit systématiquement être traitée. L'European Cystic Fibrosis Society recommande un traitement par tobramycine inhalée pendant 28 jours ou une bithérapie avec de la ciprofloxacine par voie orale et de la colistine en nébulisation pendant une durée pouvant aller jusqu'à 3 mois.<sup>34</sup>

Les infections chroniques à *P. aeruginosa* sont traitées par une bithérapie d'antibiotiques en intraveineuse lors des épisodes d'exacerbation. Il s'agit le plus souvent d'une bêtalactamine et d'un aminoside.<sup>19,26</sup> Les bêtalactamines associées ou non à un inhibiteur enzymatique (ceftazidime, carbapénèmes, pipéracilline-tazobactam) sont utilisées. Leur toxicité hépatique doit être contrôlée après chaque cure. Les aminosides (tobramycine, amikacine) sont aussi prescrits et leur ototoxicité et néphrotoxicité prudemment surveillées. D'autres antibiotiques tels que la colistine, ceftazidime + avibactam, ceftolozane + tazobactam peuvent être employés.

La ciprofloxacine est le seul antibiotique utilisé par voie orale. Il ne doit pas être administré en monothérapie pour éviter la sélection de souches résistantes.

Afin de prévenir les exacerbations, le traitement antibiotique est prolongé par voie inhalée. Cette voie d'administration permet de cibler directement l'infection et de diminuer la colonisation bactérienne dans le mucus pulmonaire tout en limitant les effets indésirables systémiques. Il existe 3 molécules différentes : la tobramycine, la colistine et l'aztréonam. La **tobramycine** est l'antibiotique par voie inhalée le plus utilisé. Des études cliniques montrent qu'il permet d'augmenter le VEMS de +10%, de diminuer les hospitalisations et de diminuer l'utilisation d'antibiotiques par voie parentérale. La tobramycine existe sous forme de solution pour inhalation par nébulisation et elle a ensuite été développée sous forme de poudre inhalée ce qui permet de diminuer le temps d'administration et ne nécessite pas de nébuliseur. Les effets cliniques entre les deux formes sont comparables. Cependant, les effets indésirables sont plus fréquents avec la poudre pour inhalation (toux, dysphonie, dysgueusie). La **colistine** a l'avantage d'avoir un faible taux de développement de résistance de *P. aeruginosa* à cet antibiotique. L'**aztréonam** a une bonne efficacité thérapeutique, une bonne tolérance mais il doit être administré 3 fois par jour. Pour les patients prenant plusieurs traitements par inhalation, l'antibiotique sera administré en dernier.<sup>19,26,33</sup>

Antibiotique	Forme pharmaceutique	Posologie	
<b>Tobramycine</b>	Solution pour inhalation par nébulisation (TOBI®)	1 ampoule de 300 mg	28 jours de traitement puis
	Poudre pour inhalation avec un inhalateur Podhaler (TOBI Podhaler®)	4 gélules de 28 mg 2 fois par jour	28 jours de pause
<b>Colistine</b>	Solution pour inhalation par nébulisation (Tadim®, Colimycine®)	1 à 2 MUI 2 à 3 fois par jour (maximum 6 MUI/jour)	

	Poudre pour inhalation avec un inhalateur Turbospin (Colobreathe®)	1 gélule de 1 662 500 UI 2 fois par jour
<b>Aztréonam</b>	Solution pour inhalation par nébulisation (Cayston®)	75 mg 3 fois par jour pendant 28 jours puis 28 jours de pause L'administration doit être précédée d'une inhalation d'un bronchodilatateur

Tableau 1 : Antibiotiques inhalés utilisés en France<sup>35-40</sup>

Pour les infections à *S. aureus*, les traitements antibiotiques sont principalement oraux et en fonction de l'antibiogramme (amoxicilline + acide clavulanique, sulfaméthoxazole/triméthoprim, cyclines, lévofloxacine).

Cependant, pour traiter les infections à staphylocoques dorés résistants à la méticilline (SARM), on utilisera de la vancomycine par voie intraveineuse et du linézolide par voie orale.<sup>21</sup>

Pour traiter les infections à mycobactéries non tuberculeuses (2,2% des patients français en 2015), un macrolide (l'azithromycine est préférée à la clarithromycine), la rifampicine et l'éthambutol sont administrés.<sup>19</sup>

- Traitement des infections virales<sup>19</sup>

Lors d'infections virales, un traitement antibiotique ciblant les germes du patient (même si la nature virale de l'infection est connue) sera prescrit pour diminuer le risque de surinfection.

L'administration précoce d'oseltamivir (Tamiflu®) est recommandée en cas de grippe. La vaccination antigrippale est fortement recommandée dès l'âge de 6 mois. Avant cet âge, l'entourage proche doit être incité à se faire vacciner.

- Traitement de l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique

Le traitement de l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique est la corticothérapie par voie orale (prednisone ou prednisolone) pendant plusieurs semaines à plusieurs mois. Les effets secondaires des corticoïdes sont à surveiller attentivement chez ces patients plus sujets au diabète, à l'ostéoporose et aux infections. Des antifongiques sont souvent associés. Le choix de la molécule se fait selon le champignon, l'antifongogramme, les symptômes cliniques et les contre-indications du patient. L'itraconazole est le plus utilisé mais nécessitant une surveillance des taux sériques pour adapter la posologie. Le posaconazole peut aussi être une alternative.

Les corticoïdes par voie orale sont aussi indiqués en cas de non amélioration après une antibiothérapie de 14 jours pour une exacerbation pulmonaire. Une cure courte de corticoïdes oraux est recommandée du fait de ses effets néfastes sur la glycémie et la croissance.<sup>41</sup>

- Traitements bronchodilatateurs

Les bronchodilatateurs ont une efficacité limitée dans la mucoviscidose. Les anticholinergiques n'ont pas d'efficacité démontrée et pourraient épaissir le mucus et diminuer la clairance muco-ciliaire. Les bêta-2-mimétiques peuvent être utilisés dans certains cas. Lors des exacerbations, on utilisera des bronchodilatateurs de courte durée d'action en nébulisation. En période stable, les bêta-2-stimulants de courte durée et/ou de longue durée d'action permettent de diminuer la gêne respiratoire (toux, dyspnée, tolérance à l'effort). Avant une séance de kinésithérapie respiratoire, les bêta-2-mimétiques de courte durée d'action sous forme de nébulisât aident au drainage bronchique.<sup>41</sup>

- Traitements mucolytiques

La **dornase alfa** ou désoxyribonucléase recombinante humaine (Pulmozyme<sup>®</sup>) est une enzyme qui hydrolyse l'ADN, relargué par les polynucléaires neutrophiles présents dans le mucus, ce qui permet de diminuer sa viscosité. Cela entraîne une amélioration de la fonction respiratoire et une diminution du nombre d'exacerbations. Une administration quotidienne par nébulisation est nécessaire pour obtenir un effet optimal. Ainsi, l'effet de ce traitement disparaît rapidement après son arrêt. Ce traitement est utilisé à partir de l'âge de 5 ans à la posologie d'une nébulisation par jour d'une ampoule non diluée de 2500 U de désoxyribonucléase. La posologie peut être augmentée à une ampoule deux fois par jour dans certains cas. Un drainage bronchique proximal est recommandé avant administration du Pulmozyme.<sup>41</sup> Ce traitement est bien toléré mais il peut survenir une pharyngite, une rhinite, une dysphonie, une dyspepsie ou un rash cutané.<sup>33</sup>

Du **chlorure de sodium hypertonique** à 7% (Nebusal<sup>®</sup>) peut être utilisé en inhalation pour diminuer l'encombrement bronchique en cas d'échec de la dornase alfa ou en complément. La posologie est d'une à deux ampoules par jour. Chaque séance doit systématiquement être précédée de l'administration d'un bêta-2 mimétique. Par son effet osmotique, le chlorure de sodium hypertonique permet de fluidifier le mucus déshydraté.<sup>42</sup>

Le **mannitol** sous forme de poudre sèche inhalée (Bronchitol®) est commercialisé dans certains pays mais il n'est pas disponible en France. La dose recommandée est de 400 mg deux fois par jour soit 10 gélules à inhaler deux fois par jour. Le mannitol a des propriétés hyperosmotiques qui permettent de fluidifier le mucus.<sup>43</sup> Sa formulation sous forme de poudre sèche est plus pratique et plus rapide à utiliser (5 minutes environ) que les mucolytiques par nébuliseur.<sup>33,34</sup>

- Traitements anti-inflammatoires<sup>19,22,33,34</sup>

Les macrolides font partie de l'arsenal thérapeutique du fait de leur action anti-infectieuse et anti-inflammatoire. Un traitement de fond par **azithromycine** permet d'améliorer la fonction respiratoire et de diminuer les exacerbations. Une prise de poids a aussi été remarquée. Cependant, ce traitement n'a pas l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication. La molécule est utilisée à la posologie de 250 mg 3 fois par semaine chez les enfants de plus de 6 ans et pesant moins de 40 kg ou de 500 mg 3 fois par semaine chez le patient de plus de 40 kg. Ce traitement est bien toléré mais il peut entraîner des troubles digestifs (nausées, diarrhées), un rash cutané, des troubles de l'audition (acouphènes, surdité) et une arthropathie. En revanche, une utilisation au long cours de cet antibiotique pourrait favoriser une infection à mycobactérie non-tuberculeuse et contribuer à l'antibiorésistance.

Les **corticoïdes inhalés** sont indiqués en cas d'asthme avec des antécédents personnels ou familiaux d'atopie et/ou de signes d'hyperréactivité bronchique. Les posologies utilisées sont celles du traitement de l'asthme. Leur efficacité est limitée mais ils sont très utilisés dans la mucoviscidose car ils sont faciles d'utilisation, peu pourvoyeurs d'effets indésirables et ils pourraient avoir un effet bénéfique.

De fortes doses d'**ibuprofène** au long cours permettent de diminuer la vitesse d'aggravation de la fonction pulmonaire. Cependant, les effets indésirables sont nombreux et incluent des troubles digestifs (gastrite, hémorragie gastro-intestinale) et une insuffisance rénale fonctionnelle.

- Traitement de l'hémoptysie<sup>22,26</sup>

Le patient sera hospitalisé en cas d'hémoptysie de moyenne à grande abondance. Des antibiotiques sont souvent prescrits car l'hémoptysie précède souvent une exacerbation

pulmonaire. Les traitements inhalés peuvent être interrompus pendant quelques jours pour limiter l'irritation des bronches. Une embolisation des artères bronchiales peut être discutée lors des cas sévères et/ou récidivants.

- Traitements des pathologies ORL<sup>19,27</sup>

Pour traiter les pathologies de la sphère ORL, un lavage quotidien des fosses nasales au sérum physiologique est recommandé. Une corticothérapie locale peut être utilisée pour diminuer le volume des cornets et la tailles des polypes. Des traitements antibiotiques locaux peuvent être administrés par aérosols soniques (tobramycine pendant 2 à 3 semaines) ce qui permet de diminuer la colonisation bactérienne, de réduire les exacerbations et de soulager les symptômes. Les mucolytiques comme le chlorure de sodium (isotonique ou hypertonique) ou la dornase alfa peuvent aussi être utilisés avec un aérosol sonique. Une chirurgie des sinus par voie endoscopique peut être proposée quand les polypes deviennent gênants.

## **2. Kinésithérapie respiratoire**<sup>18,19,33</sup>

Pour prévenir les infections respiratoires, la kinésithérapie respiratoire permet de mobiliser et d'évacuer les sécrétions des poumons. Elle est pratiquée tous les jours même sans symptômes et la fréquence est augmentée lors des exacerbations pulmonaires. Parmi les techniques utilisées, on a la technique de respiration en cycle actif, le drainage autogène, le drainage postural où le patient a la tête plus basse que les épaules ce qui permet de provoquer la toux. Divers instruments peuvent être associés comme la spirométrie incitative, l'utilisation d'une sangle thoracique pour améliorer l'endurance et la force des muscles inspiratoires, les instruments générant une pression expiratoire positive, les vibrations mécaniques... Le choix de la technique se fait selon les préférences du patient, le coût et la disponibilité des équipements et leur tolérance.

Cette kinésithérapie permet la mobilisation du mucus afin de le rendre moins visqueux, le drainage bronchique, la ventilation et le recrutement de surfaces d'échange. La séance peut être précédée, 30 minutes avant, d'une fluidification du mucus par une nébulisation de sérum salé hypertonique ou de dornase alfa (Pulmozyme®).

La kinésithérapie peut aussi être à visée musculosquelettique pour prévenir ou traiter les troubles liés à la maladie respiratoire (cyphose dorsale, enroulement des épaules, déformation thoracique, désadaptation à l'effort...).

## **2. Prise en charge des symptômes nutritionnels et digestifs**

- Supplémentation en enzymes pancréatiques <sup>22,28,32,44</sup>

Des enzymes pancréatiques (Creon®, Eurobiol®) prises au cours des repas ou collation permettent une meilleure absorption des aliments. La pancréatine est un mélange d'enzymes digestives (amylase, lipase et protéase) qui vont digérer respectivement l'amidon, les lipides et les protéines.

Ce sont des gélules qui contiennent des granulés gastro-résistants ce qui leur permet de résister au pH acide de l'estomac et de se dissoudre quand le pH est supérieur à 5,5 dans le duodéno-jéjunum. En conséquence, les granulés ne doivent pas être écrasés ni mâchés. Pour les personnes ayant des difficultés à avaler les gélules, elles peuvent être ouvertes et les granulés peuvent être mélangés avec de la nourriture semi-acide (compote de pomme, yaourt) ou du jus de fruit (pomme, orange, ananas). Les enzymes pancréatiques se prennent en début ou en cours de repas. La dose peut être divisée en deux prises, en début et au milieu du repas.

Le patient peut moduler la posologie selon la teneur en graisses de son repas. La dose initiale est de 1000 UI de lipase par kilogramme et par repas avant 4 ans et ensuite de 500 UI de lipase par kilogramme et par repas. Les enzymes pancréatiques peuvent aussi être dosées selon la quantité de lipides : 2000 à 4000 UI de lipase par gramme de lipide. La dose maximale recommandée de lipase est de 10000 UI de lipase par kilogramme et par jour.

Devant des signes de malabsorption (douleurs abdominales, diarrhée grasseuse, mauvais état nutritionnel), certains facteurs sont à écarter : mauvaise conservation des enzymes pancréatiques, prise en dehors des repas, consommation importante de jus de fruits, absence de prise lors de collation, mauvaise observance. Si les symptômes continuent malgré une prise adéquate, des inhibiteurs de pompe à protons peuvent être prescrits afin d'augmenter le pH

duodéal ce qui permet la dissolution des granules gastro-résistantes plus précocement dans le tractus gastro-intestinal.

- Supplémentation en vitamines et minéraux<sup>29,30,44</sup>

Des suppléments spécifiques peuvent être ajoutés en fonction des taux sériques et des analyses d'urine (NaCl) : vitamines liposolubles (ADEK,  $\beta$ -carotène), fer, zinc, calcium, magnésium, sélénium.

La carence en vitamine A est fréquente chez les patients atteints de mucoviscidose (10 à 40%). Cette carence est indépendante de l'âge, de l'état nutritionnel, du génotype et de la fonction pancréatique du patient. Un taux faible de vitamine A est associé à une fonction pulmonaire dégradée, une augmentation des exacerbations pulmonaires et à un état nutritionnel médiocre. Chez les femmes enceintes, la supplémentation doit être surveillée avec précaution du fait de la tératogénicité de la vitamine A. Les apports doivent être limités à 10000 UI par jour.

La carence en vitamine D est également très fréquente chez les personnes atteintes de mucoviscidose (plus de 90% des enfants et jeunes adultes). Elle permet l'absorption intestinale du calcium et sa carence est un des facteurs contribuant à la baisse de la densité minérale osseuse. La supplémentation est requise afin de maintenir la concentration sérique en 25-OH vitamine D au-dessus de 20 ng/mL (50 nmol/L).

La vitamine E ou alpha-tocophérol est un anti-oxydant qui protège les acides gras contre le stress oxydatif et permet de préserver les membranes cellulaires contre les radicaux libres. Sa carence peut entraîner une anémie hémolytique, une dégénérescence neuromusculaire, des troubles de la vision et des troubles cognitifs.

La vitamine K est souvent présente à un taux sous-optimal chez les patients atteints de la mucoviscidose. Elle joue un rôle dans la coagulation sanguine et dans le métabolisme osseux. Une augmentation de la supplémentation peut être prescrite lors de traitement antibiotique prolongé, chez les enfants nourris par allaitement maternel exclusif ou ayant une maladie du foie. Une administration quotidienne est recommandée du fait de la faible capacité de stockage de la vitamine K.

Les vitamines liposolubles devront être obligatoirement administrées en même temps que les enzymes pancréatiques pour permettre leur absorption.

Vitamine	Posologie
A	4000 à 10000 UI par jour
D	Nourrissons : 400 à 1000 UI/jour Enfants de 1 à 10 ans : 800 à 2000 UI/jour Enfants de plus de 10 ans et adultes : 800 à 4000 UI/jour
E	100 à 400 mg par jour (1 mg = 1,49 UI)
K	Nourrissons : 0,3 à 1 mg par jour Enfants et adultes : 1 mg à 10 mg par jour

*Tableau 2 : Recommandations européennes concernant la supplémentation vitaminique*

Une supplémentation en chlorure de sodium est également nécessaire pour compenser les pertes dues à la sudation et en particulier lors de fièvre ou périodes de forte chaleur ou encore de diarrhées et vomissements. Chez le nourrisson, on peut lui administrer des solutions de réhydratation orale entre les biberons. Le chlorure de sodium se trouve aussi sous forme de gélules. Chez l'adulte, l'apport sodique moyen recommandé est de 6 à 9 grammes de sodium par jour.

- Diabète de la mucoviscidose<sup>34</sup>

Concernant le diabète de la mucoviscidose, l'insuline est le traitement de choix. Les antidiabétiques oraux peuvent être prescrits mais ils ne sont pas recommandés car ils sont moins efficaces. Ils peuvent être envisagés dans les formes asymptomatiques débutantes ou si le patient refuse l'insuline. Seuls les insulino-sécréteurs sont utilisables.

Le régime alimentaire ne doit pas être modifié par rapport à celui suivi avant le diagnostic du diabète. Lors des exacerbations pulmonaires, le contrôle glycémique peut être instable. Cela nécessite des contrôles de la glycémie plus réguliers et parfois, une augmentation des doses d'insuline.

- Traitement des atteintes intestinales

Dans le cas de l'iléus méconial, un ou plusieurs lavements sont pratiqués afin d'évacuer le méconium trop épais. En cas d'échec, une intervention chirurgicale peut être nécessaire.<sup>28</sup>

La constipation est usuellement traitée par des laxatifs osmotiques comme le macrogol.

Pour traiter un syndrome d'occlusion intestinale distale, des laxatifs osmotiques contenant du polyéthylène glycol (Klean-Prep®, Movicol® par exemple) sont administrés par voie orale. Une réhydratation par voie orale ou intraveineuse est aussi recommandée. Un lavement rectal peut être pratiqué lorsque l'occlusion est complète. Cependant, une intervention chirurgicale peut être nécessaire lors de formes compliquées.<sup>28,32,33</sup>

Le traitement de la colite à *Clostridium difficile* est la vancomycine par voie orale ou la fidaxomyline. Le métronidazole, très largement utilisé auparavant, est administré en cas de contre-indication aux antibiotiques précédemment cités ou lorsque la voie orale est impossible. La transplantation fécale peut être envisagée dans les cas de récurrences.<sup>26</sup>

- Traitement du reflux gastro-oesophagien<sup>28</sup>

Le traitement du reflux gastro-œsophagien est basé sur les inhibiteurs de pompe à protons. En cas de reflux sévère, la fundoplicature de Nissen est possible mais les résultats sont variables.

- Traitement des atteintes hépatiques<sup>18,29,32</sup>

En cas d'atteinte du foie, un traitement par acide ursodésoxycholique est prescrit. Cet acide biliaire hydrophile va stimuler la sécrétion de la bile et également protéger les hépatocytes contre la toxicité des acides biliaires détergents accumulés. La posologie efficace est de 20 mg/kg/jour en 2 ou 3 prises par jour. L'amélioration se voit en quelques semaines à quelques mois mais les valeurs redeviennent anormales à l'arrêt du traitement ce qui conduit à une médication à vie.

Le traitement de la cholestase néonatale est aussi l'acide ursodésoxycholique.

- Dénutrition

La dénutrition est très fréquente chez les patients atteints de mucoviscidose. Un régime hypercalorique (110 à 200% des apports caloriques recommandés) et équilibré est conseillé. Pour atteindre cet objectif, des aliments riches en glucides et lipides sont recommandés. En cas de dénutrition, des compléments nutritionnels hypercaloriques peuvent être proposés. En cas d'échec, une alimentation entérale par sonde nasogastrique ou gastrostomie peut être

recommandée. Cependant, les sondes naso-gastriques sont mal tolérées à cause de la toux et des polypes nasaux et la gastrostomie est souvent mal acceptée. La nutrition parentérale est réservée en cas d'échec de la voie entérale et dans certains cas du fait de sa complexité : exacerbation pulmonaire, cure d'antibiotiques, en pré-greffe.<sup>29</sup>

### **3. Prise en charge des complications osseuses**

Le déficit en vitamine D est prévenu par l'administration de vitamine D3. Une supplémentation en calcium est souvent associée si les apports journaliers ne sont pas suffisants.

L'activité physique est fortement encouragée car elle favorise la minéralisation osseuse.

Un traitement par biphosphonates est prescrit si nécessaire par un médecin expert. Ils permettent d'augmenter la densité minérale osseuse.

### **4. Transplantation pulmonaire<sup>6,33,45-47</sup>**

La transplantation pulmonaire est une option de traitement lorsque la fonction pulmonaire s'est irrémédiablement dégradée. Elle permet d'améliorer la survie et la qualité de vie du patient. Les poumons greffés ne sont pas atteints du gène défectueux et auront un mucus fluide. Cependant, la mucoviscidose est toujours présente au niveau des autres organes. Les patients ne peuvent recevoir qu'une double greffe des poumons car un seul poumon transplanté serait à risque d'infection provenant du poumon natif.

Les critères de démarche pré-greffe selon l'ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation) sont un VEMS inférieur à 30% ou un VEMS supérieur à 30% mais déclinant rapidement, une exacerbation nécessitant un séjour en réanimation, des exacerbations fréquentes avec augmentation de l'antibio-requérance, des pneumothorax récidivants et des hémoptysies non contrôlées par l'embolisation. Le projet de greffe doit être discuté lorsque le patient présente au moins un des critères précédemment cités.

Les critères de transplantation sont une insuffisance respiratoire oxygène-dépendante, une hypercapnie et une hypertension artérielle pulmonaire.

Certaines comorbidités, comme les colonisations infectieuses, peuvent être des contre-indications transitoires à la greffe pulmonaire. En effet, un surrisque de morbidité en post

greffe a été décrit pour les colonisations à *Burkholderia cepacia* et à un niveau moins important pour les champignons et les mycobactéries.

Une centaine de patients sont transplantés des poumons chaque année en France. Selon le Registre Français de la Mucoviscidose, environ 22% des patients adultes sont greffés en 2020.

Le nombre de greffés augmente depuis quelques années et la survie des patients s'améliore. Cependant, la greffe peut s'accompagner de nouvelles pathologies : rejet aigu et chronique, risque accru d'infection, douleurs pré et post-greffe ou encore retentissement psychologique. De plus, les traitements anti-rejets sont associés à un risque majoré de cancer. En 2017, la survie à long terme de la transplantation pulmonaire est estimée de 63% à 5 ans.

## 5. Traitements ciblant la protéine ou le gène CFTR

La découverte du gène CFTR en 1989 a permis des avancées considérables dans la recherche d'un traitement.

A ce jour, il existe 2 stratégies thérapeutiques regroupées sous le nom de modulateurs du CFTR (« -caftor ») :

- Les potentiateurs : Ils vont stimuler l'activité résiduelle de la protéine CFTR afin d'améliorer le transport des ions à travers le canal.
- Les correcteurs : Ils permettent d'augmenter le nombre et la disponibilité de la protéine CFTR.

### 1. Ivacaftor (Kalydeco®)

L'ivacaftor est le premier traitement ciblant le gène CFTR approuvé par la FDA, en janvier 2012. Il a l'AMM européenne depuis juillet 2012 pour les patients de 12 ans et plus ayant la mutation G551D, le variant le plus commun de la classe III, puis l'AMM a été étendue à 8 autres mutations et à partir de 6 mois d'âge.

Cette molécule est un potentiateur de l'activité de la protéine CFTR. *In vitro*, il permet d'augmenter l'ouverture du canal CFTR et donc d'améliorer le transport des ions chlorures. L'ivacaftor a un effet sur les mutants G551D et 8 autres mutations plus rares : G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P et G1349D. Ce sont des mutations de classe III, une mutation dite « gating » dont la conséquence est la diminution de la probabilité d'ouverture

du canal CFTR. Elle est présente chez 2% des malades en France et 4% des malades dans le monde.

Lors des essais cliniques, il a été observé une augmentation de la fonction pulmonaire (VEMS) de 5 à 10%, une diminution des exacerbations respiratoires chez les adolescents et les adultes, une diminution de la teneur en chlore de la sueur en dessous des seuils de diagnostic de la mucoviscidose, une amélioration du score du domaine respiratoire du questionnaire mucoviscidose révisé et une prise de poids comprise entre 2,8 et 7,2 kilogrammes, 12 mois après le début du traitement.<sup>19,48</sup>

Dans les études en vie réelle, il a été constaté une diminution des hospitalisations, une diminution de l'utilisation d'antibiotiques par voie intraveineuse ainsi qu'une diminution de la durée d'antibiothérapie et une réduction de la colonisation bronchique à *P. aeruginosa* et à *S. aureus*. Cependant, peu de différences ont été observées en termes de comorbidités comme le diabète ou l'insuffisance pancréatique.<sup>49,50</sup>

L'ivacaftor a été étudié chez des patients âgés de 6 ans et plus ayant au moins une mutation R117H<sup>51</sup>, ce qui correspond à environ 3% de la population atteinte de la mucoviscidose. Cette mutation de classe IV est associée à un phénotype variable, généralement peu sévère, et à une atteinte pulmonaire tardive. Après 24 semaines de traitement, aucune différence significative était retrouvée pour le VEMS et l'IMC. Cependant, le score du domaine respiratoire du questionnaire mucoviscidose était amélioré et la concentration en chlorure de la sueur avait diminué.



Figure 10 : Conditionnement du Kalydeco en comprimés <sup>52</sup>

Ce médicament se présente sous la forme de comprimé ou de granulés d'ivacaftor à prendre 2 fois par jour avec un repas riche en graisses. Chez les enfants de plus de 4 mois et pesant de 5 à 7 kg, la posologie est de 25 mg de granulés toutes les 12 heures. Chez les enfants de 7 à 13 kg la posologie est augmentée à 50 mg deux fois par jour. De 14 à 24 kg, la posologie est

de 75 mg toutes les 12 heures. A partir de 6 ans et pour un poids supérieur à 25 kg, la posologie est d'un comprimé de 150 mg deux fois par jour. Les granulés doivent être mélangés avec 5 mL d'aliment semi-liquide à température ambiante ou inférieure et pris immédiatement. Les comprimés ne doivent pas être croqués, coupés ou écrasés.

L'ivacaftor est métabolisé par le cytochrome CYP3A4 et il est aussi un inhibiteur faible de celui-ci. Ainsi, l'administration d'inducteurs puissants du CYP3A4 est déconseillée avec l'ivacaftor. Une réduction de la posologie est recommandée en cas de traitement avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 (azolés, clarithromycine). De plus, la consommation de pamplemousse doit être évitée car elle peut augmenter l'exposition systémique de l'ivacaftor.

L'ivacaftor est un traitement bien toléré. On peut retrouver des effets indésirables de type toux, céphalées, douleur oropharyngée, congestion nasale, infections des voies respiratoires supérieures, douleurs abdominales ou encore diarrhées. Une augmentation des transaminases a été observée chez certains patients et notamment chez les enfants. En conséquence, une surveillance de la fonction hépatique est nécessaire, en particulier pendant la première année du traitement.

Le coût du traitement pour un mois est de 11363,64€.

## **2. Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)**

L'association lumacaftor/ivacaftor est autorisée aux Etats-Unis depuis juillet 2015 et a l'AMM européenne depuis novembre 2015 pour les patients âgés de 12 ans et plus et ayant 2 mutations  $\Delta F508$  puis l'AMM a été étendue aux enfants de 6 à 11 ans en 2018 et enfin aux enfants âgés de plus de 2 ans en 2019. Ce médicament est disponible en pharmacie de ville depuis décembre 2019.

D'un côté, le lumacaftor est un correcteur de CFTR qui interagit directement avec la protéine et permet de stabiliser le mutant CFTR, d'améliorer sa maturation et son trafic intracellulaire. Cela permet d'augmenter la quantité de protéines CFTR fonctionnelles à la membrane cellulaire. De l'autre côté, l'ivacaftor potentialise l'activité du canal et augmente la conductance d'ions chlorure. Les mécanismes exacts ne sont pas connus.

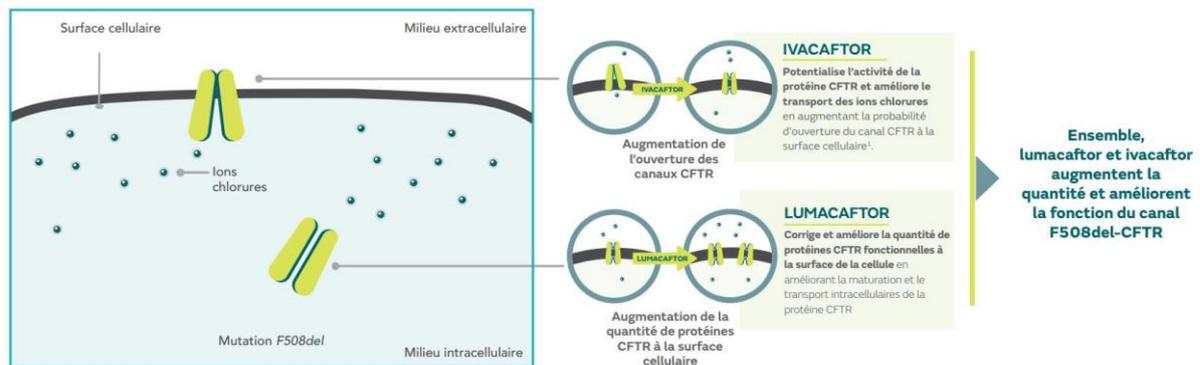


Figure 11 : Mécanisme d'action d'Orkambi<sup>53</sup>

Le lumacaftor en monothérapie a été évalué chez des patients homozygotes pour la mutation  $\Delta F508$  pendant 4 semaines dans un essai clinique en double aveugle. Une diminution de la teneur en chlore dans la sueur a été rapportée mais il n'y avait pas de changement significatif concernant la fonction pulmonaire.<sup>54</sup>

Les premières études cliniques de phase III montrent une amélioration clinique modeste chez les patients ayant la mutation  $\Delta F508$ . 24 semaines après le début de l'essai clinique, il est observé une diminution des exacerbations pulmonaires et des hospitalisations, une augmentation de l'IMC et une amélioration modérée mais significative du VEMS. Dans les études en vie réelle, l'augmentation du VEMS était d'environ 3 points par rapport à l'initiation du traitement. Tout comme dans les essais randomisés contrôlés, une augmentation de l'IMC est notée ainsi qu'une diminution des exacerbations pulmonaires nécessitant un traitement antibiotique.<sup>49</sup>

Des effets indésirables respiratoires de type oppression thoracique, dyspnée, bronchospasme ont été notés en début de traitement, quelques jours voire quelques heures après la première dose. Des événements respiratoires graves, en particulier chez des patients ayant une atteinte respiratoire sévère (VEMS inférieur à 40%), ont conduit à l'arrêt définitif du traitement. Des effets indésirables digestifs (diarrhées, nausées) ont aussi été rapportés. Une augmentation des transaminases a été fréquemment constatée. Par conséquent, un bilan biologique hépatique doit être réalisé avant l'instauration du traitement et ensuite régulièrement. Une

détérioration de la fonction hépatique pouvant aller jusqu'à l'insuffisance hépatique d'issue fatale a été rapportée chez les patients ayant une atteinte hépatique avancée. Dans ces cas et si la balance bénéfique/risque est favorable, la posologie doit être diminuée et une surveillance étroite est requise. De plus, une augmentation de la pression artérielle peut être observée lors du traitement. Des cas d'opacités du cristallin sans répercussion sur la vision ont été rapportés chez des enfants et adolescents traités par Orkambi®. Un examen ophtalmologique avant et pendant le traitement est recommandé.

Après le début du traitement par lumacaftor/ivacaftor, certains patients ont rapporté une dégradation de leur état mental ou un état dépressif nouveau. Dans la plupart des cas, cela a mené à un arrêt du traitement.<sup>55</sup>



Figure 12 : Conditionnement d'Orkambi sous forme de comprimés

Orkambi® existe sous forme de comprimés ou de granulés à prendre toutes les 12 heures avec un repas contenant des graisses.<sup>56</sup> Le contenu du sachet doit être mélangé avec une cuillère à café (5 ml) d'aliment semi-liquide (compote, yaourt) ou liquide (lait, jus de fruit) à température ambiante ou inférieure. Une fois mélangé, le mélange est stable pendant une heure. Le comprimé ne doit pas être croqué ou dissous.

Age	Dose d'Orkambi®
2 à 5 ans et poids < 14 kg	Un sachet de lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg toutes les 12 heures
2 à 5 ans et poids ≥ 14 kg	Un sachet de lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg toutes les 12 heures
6 à 11 ans	Deux comprimés de lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg toutes les 12 heures
12 ans et plus	Deux comprimés de lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg toutes les 12 heures

Tableau 3 : Recommandations posologiques de lumacaftor/ivacaftor<sup>57</sup>

Le lumacaftor est un inducteur puissant du cytochrome CYP3A4. Les contraceptifs hormonaux par voie orale, injectable, transdermique ou par dispositif implantable auront une efficacité diminuée. Une interaction entre l'ivacaftor et le lumacaftor pourrait expliquer son efficacité

modeste. L'administration chronique d'ivacaftor diminuerait la stabilité de la protéine CFTR stabilisée par le lumacaftor. De plus, l'effet inducteur du lumacaftor diminuerait la concentration plasmatique d'ivacaftor.<sup>54</sup>

Le coût du traitement pour un mois est de 10183,78€. En 2019, environ 1200 patients français bénéficiaient de ce traitement.<sup>58</sup>

### 3. Tezacaftor/Ivacaftor (Symdeko®, Symkevi®)

Cette combinaison d'un correcteur (tezacaftor) et d'un potentiateur (ivacaftor) du CFTR est indiquée pour les patients homozygotes pour la mutation  $\Delta F508$  ainsi qu'hétérozygote pour la mutation  $\Delta F508$  et porteur d'une des mutations suivantes : P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G et 3849 + 10kbC→T en Europe. Aux Etats-Unis, elle est autorisée pour 12 mutations supplémentaires : E56K, R74W, A1067T, E193K, D110H, R347H, D110E, F1052V, F1074L, K1060T, D170N, E831X.

Le tezacaftor est un correcteur du CFTR qui va favoriser la maturation et le trafic intracellulaire de la protéine CFTR permettant l'augmentation du nombre de protéines à la surface cellulaire. La molécule a été créée en se basant sur la structure chimique du lumacaftor et avec de meilleures propriétés pharmacocinétiques tout en ayant moins d'effets indésirables.<sup>54</sup> L'ivacaftor permet l'amélioration de l'activité de la protéine CFTR.

Une étude clinique de phase III (EVOLVE)<sup>59</sup> a montré, après 24 semaines de traitement, une diminution significative des exacerbations pulmonaires (-35%), une augmentation significative du VEMS (+ 4%), un meilleur score respiratoire du questionnaire mucoviscidose, une diminution de la teneur en chlore de la sueur mais pas de changement significatif de l'IMC.



Figure 13 : Conditionnement de Symkevi

Le comprimé de tezacaftor/ivacaftor est pris le matin et un comprimé d'ivacaftor est pris le soir à 12h d'intervalle avec des aliments riches en graisses. Les comprimés doivent être avalés entiers.<sup>60</sup>

Âge	Matin	Soir
6 à < 12 ans et poids < 30 kg	tezacaftor/ivacaftor 50 mg/75 mg	ivacaftor 75 mg
6 à < 12 ans, poids ≥ 30 kg	tezacaftor/ivacaftor 100 mg/150 mg	ivacaftor 150 mg
≥ 12 ans	tezacaftor/ivacaftor 100 mg/150 mg	ivacaftor 150 mg

Tableau 4 : Recommandations posologiques de Symkevi (tezacaftor/ivacaftor) associé à Kalydeco (ivacaftor)

Tout comme le lumacaftor/ivacaftor, des cas de décompensation hépatique ont été rapportés ainsi que des augmentations des transaminases. Un bilan hépatique chez tous les patients est recommandé.

Symkevi® est mieux toléré que Orkambi®. Les effets indésirables les plus fréquents sont des céphalées, une rhinopharyngite, des infections des voies respiratoires supérieures. Des troubles digestifs de type douleurs abdominales, diarrhées, nausées sont aussi retrouvés fréquemment. Cependant, des troubles neuropsychiatriques ont été rapportés (hallucinations visuelles, trouble de dépersonnalisation, brouillard mental, migraine sévère)<sup>55</sup>.

Les interactions médicamenteuses sont les mêmes qu'avec l'ivacaftor seul du fait de sa forte affinité avec le cytochrome CYP3A4. Les inducteurs puissants du CYP3A4 sont déconseillés car ils diminueraient l'exposition au Symkevi®. La posologie doit être adaptée en cas d'administration concomitante avec un inhibiteur puissant du CYP3A4.

Le coût mensuel du traitement est de 4532,78€ pour Symkevi et de 5748,26€ pour Kalydeco®.

Pour les patients ayant une mutation homozygote  $\Delta F508$ , l'association d'un correcteur (lumacaftor ou tezacaftor) avec le potentiateur ivacaftor permet d'améliorer la fonction pulmonaire et de diminuer les exacerbations pulmonaires. Cependant, pour les personnes ayant un allèle  $\Delta F508$  et une deuxième mutation, cette combinaison de médicaments n'est pas assez efficace. On les appelle les mutations à fonction minimale à cause de l'absence de production de protéine ou leur absence de réponse *in vitro* à l'ivacaftor ou à l'association tezacaftor/ivacaftor.<sup>61</sup>

#### 4. Traitements disponibles en France

Modulateurs	Mutations	Année de prise en charge	Age	Population cible en France
<b>Ivacaftor (Kalydeco®)</b>	Au moins une mutation G551D	2012	≥ 6 ans	80 patients
		2014	≥ 6 ans	160 patients
	Au moins une mutation de classe III : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R	2016	≥ 2 ans	30 patients
		2019	≥ 1 an	Moins de 5 patients
		2020	≥ 6 mois	Moins de 5 patients
		2021	≥ 4 mois	Moins de 5 patients
Au moins une mutation de classe III (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R) ou une mutation R117H (non remboursé pour cette mutation)	2021	≥ 4 mois	130 patients	
<b>Lumacaftor + Ivacaftor (Orkambi®)</b>	Homozygotes pour la mutation ΔF508	2016	≥ 12 ans	1700 patients
		2018	≥ 6 ans	530 patients
		2019	≥ 2 ans	270 patients
<b>Tezacaftor + Ivacaftor (Symkevi®)</b>	Homozygotes pour la mutation ΔF508 ou hétérozygotes pour la mutation ΔF508 et porteurs d'une des mutations suivantes : P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G et 3849 + 10kbC→T	2020	≥ 12 ans	2310 patients
		2021	≥ 6 ans	600 patients
<b>Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor (Kaftrio®)</b>	Homozygotes pour la mutation ΔF508 ou hétérozygotes pour la mutation ΔF508 et porteurs d'une mutation à fonction minimale	2020	≥ 12 ans	3000 patients
		2021	≥ 12 ans	530 patients
	Au moins une mutation ΔF508	2022	≥ 6 ans	920 patients

Tableau 5 : Les modulateurs du CFTR disponibles en France en juillet 2022<sup>49</sup>

En France, seulement 2% de la population atteinte de mucoviscidose était éligible au traitement par ivacaftor en 2012. En 2015, la moitié des patients est devenue éligible grâce à l'arrivée de la bithérapie lumacaftor/ivacaftor.<sup>49</sup>

### **III. Kaftrio® ou Trikafta® (elexacaftor/ivacaftor/tezacaftor)**

#### **A. Présentation**

##### **1. Autorisation de mise sur le marché**

Le 21 octobre 2019, la FDA a approuvé Trikafta® pour les patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans ou plus ayant au moins une mutation  $\Delta F508$  sur le gène CFTR.

En Europe, le médicament renommé Kaftrio® a obtenu une AMM en 2020, sous le statut de médicament orphelin, pour les patients de 12 ans et plus porteurs d'au moins une mutation  $\Delta F508$ . En France, les patients pouvaient accéder au Trikafta® dès décembre 2019 via une autorisation temporaire d'utilisation nominative. Kaftrio® est commercialisé en France depuis juin 2021. Il permet à 82% de la population française atteinte de mucoviscidose d'avoir accès à un traitement modulateur du CFTR.

##### **2. Essai clinique NCT03525444 évaluant l'efficacité et la sécurité de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor chez des patients de plus de 12 ans et ayant un seul allèle $\Delta F508$**

Cet essai clinique de phase III, multicentrique, randomisé, en double aveugle contre placebo avait pour but de confirmer l'efficacité et la sécurité de la trithérapie elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor chez des patients âgés de 12 ans et plus et ayant un seul allèle avec la mutation  $\Delta F508$ .<sup>15,62</sup> Cette trithérapie est composée d'un nouveau correcteur, l'elexacaftor, un autre correcteur, le tezacaftor et un potentiateur, ivacaftor. Les patients étaient éligibles si leur VEMS au screening était compris entre 40 et 90% et si leur maladie était stable durant la période de screening de 4 semaines.

Pendant la phase d'intervention de 24 semaines, les patients recevaient 200 mg d'elexacaftor, 100 mg de tezacaftor ainsi que 150 mg d'ivacaftor toutes les 12 heures ou un placebo.

Le critère d'évaluation principal était la variation absolue du VEMS 4 semaines après le début de la phase d'intervention. Les critères secondaires étaient évalués à la semaine 24 : la variation absolue du VEMS, le nombre d'exacerbations pulmonaires, la variation de la concentration en chlore dans la sueur, le score concernant le domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R (Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised) (aussi évalué à la semaine 4), la variation de l'IMC et du poids et la durée avant la première exacerbation respiratoire. Le profil de sécurité et de tolérance étaient aussi évalués.

L'essai s'est déroulé dans 115 sites dans 13 pays différents de juin 2018 à avril 2019. 405 patients ont été randomisés et 403 ont reçu au moins une dose de médicament/placebo. 200 étaient dans le bras recevant la trithérapie et 203 étaient dans le bras placebo.

<b>Caractéristiques</b>	<b>Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (N = 200)</b>	<b>Placebo (N = 203)</b>
<b>Sexe féminin</b>	96 (48%)	98 (48,3%)
<b>Age</b>		
<b>Moyenne – années</b>	25,6 ± 9,7	26,8 ± 11,3
<b>12 à 18 ans</b>	56 (28%)	60 (29,6%)
<b>≥ 18 ans</b>	144 (72%)	143 (70,4%)
<b>Région géographique</b>		
<b>Amérique du Nord</b>	118 (59%)	120 (59,1%)
<b>Europe ou Australie</b>	82 (41%)	83 (40,9%)
<b>VEMS en pourcentage</b>		
<b>Moyenne</b>	61,6 ± 15,0	61,3 ± 15,5
<b>&lt; 40%</b>	18 (9,0%)	16 (7,9%)
<b>40 à 70%</b>	114 (57,0%)	120 (59,1%)
<b>70 à 90%</b>	66 (33,0%)	62 (30,5%)
<b>&gt; 90%</b>	2 (1,0%)	5 (2,5%)
<b>IMC</b>	21,49 ± 3,07	21,31 ± 3,14
<b>Concentration du chlore sudoral (en mmol/L)</b>	102,3 ± 11,9	102,9 ± 9,8
<b>Score du domaine respiratoire du CFQ-R</b>	68,3 ± 16,9	70,0 ± 17,8

Tableau 6: Caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'initiation de l'essai clinique NCT03525444

Après les 24 semaines de l'étude, tous les patients pouvaient continuer dans une étude de prolongation de 96 semaines où tout le monde pouvait avoir le médicament actif.

L'étude a montré une augmentation de 13.6 points du VEMS à 4 semaines pour le groupe traitement contre -0.2 pour le groupe placebo (+13.9 contre -0.4 à 24 semaines). Le nombre d'exacerbations pulmonaires à la semaine 24 était de 41 pour le groupe traitement et 113 pour le groupe placebo soit une diminution de 63% (Figure 14).

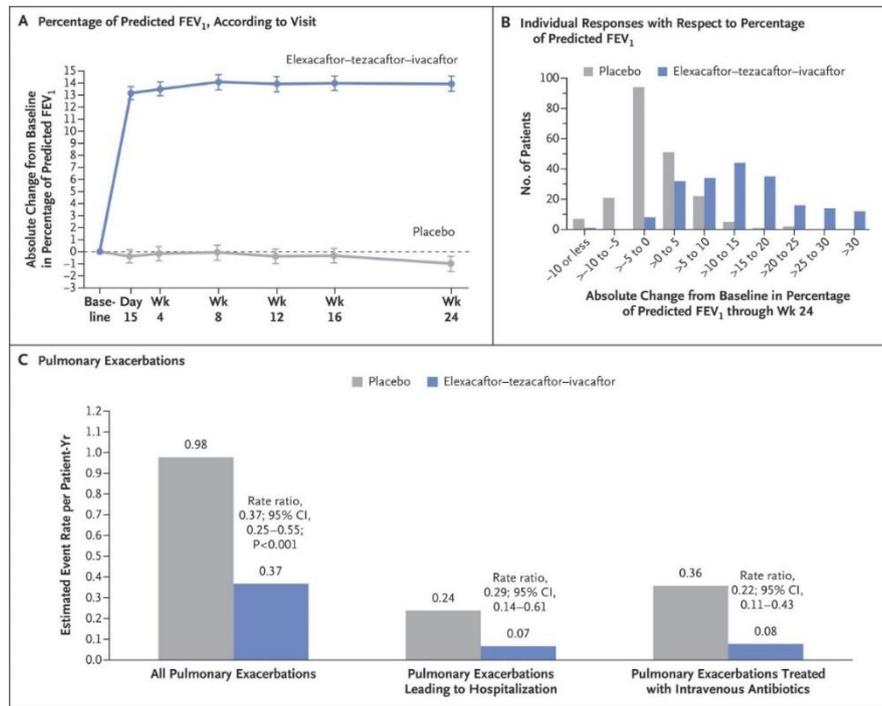


Figure 14 : Variation absolue du VEMS par rapport à la valeur initiale et taux d'exacerbations pulmonaires

Il a aussi été observé une différence de -41.8 mmol/L de la teneur en chlore de la sueur pour le groupe traitement par rapport au placebo. Cette teneur diminuait de 102 mmol/L à 58 mmol/L à la semaine 24, soit juste en-dessous du seuil de diagnostic pour la mucoviscidose (supérieur ou égal à 60 mmol/L). Cela témoigne d'un rétablissement de la fonction de la protéine CFTR. Le score du domaine respiratoire du questionnaire mucoviscidose révisé (CFQ-R) était fortement amélioré à la semaine 24 chez les patients dans le groupe ELX/TEZ/IVA avec une différence de 20 points comparé au groupe placebo (Figure 15).

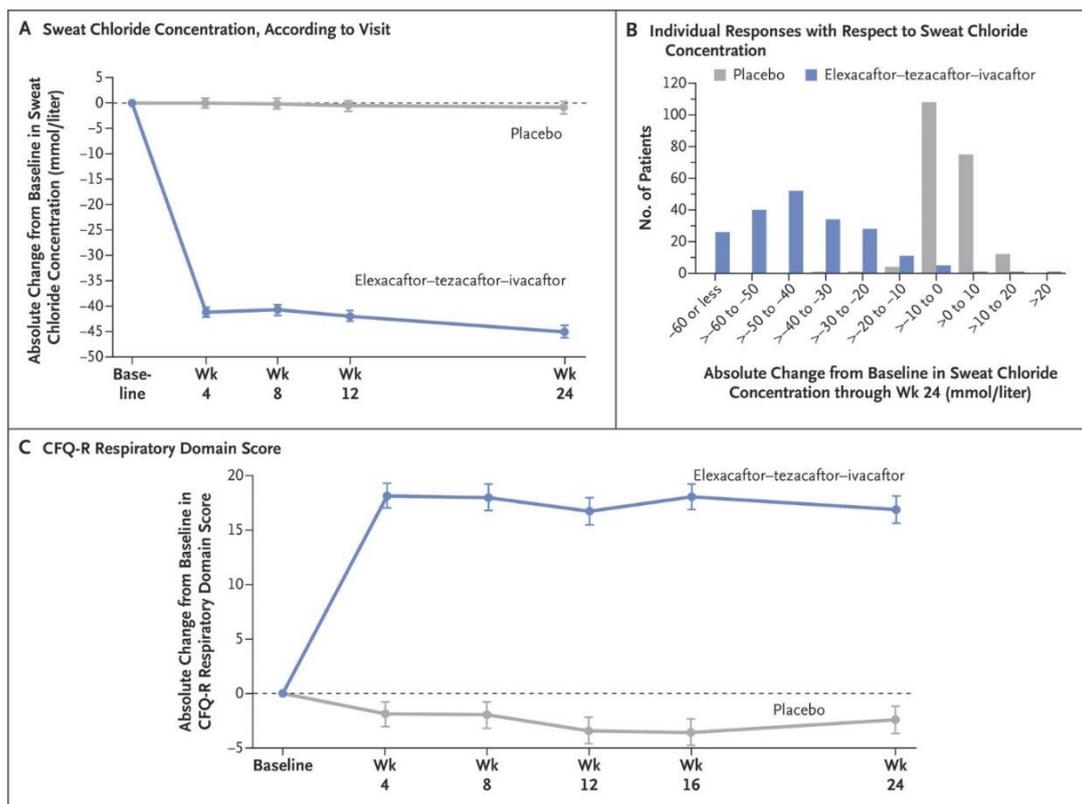


Figure 15 : Variation absolue de la concentration du chlore sudoral par rapport à la valeur initiale et score du domaine respiratoire du CFQ-R

De plus, on note une variation de 1.13 points de l'IMC chez les patients traités contre 0.009 chez les patients recevant un placebo.

Critères d'évaluation	Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (N = 200)	Placebo (N = 203)	Différence (IC 95%)	P value
<b>Critère principal : Variation absolue en pourcentage du VEMS entre l'initiation et la semaine 4 (IC95%)</b>	13,6% (12,4 à 14,8)	-0,2% (-1,3 à 1,0)	13,8% (12,1 à 15,4)	< 0,001
<b>Critères secondaires</b>				
Variation absolue en pourcentage du VEMS entre l'initiation et la semaine 24 (IC95%)	13,9% (12,8 à 15)	-0,4% (-1,5 à 0,7)	14,3 (12,7 à 15,8)	< 0,001
Exacerbations pulmonaires jusqu'à la semaine 24 (estimation du nombre d'événements par an)	41 (0,37)	113 (0,98)	37 (0,25 à 0,55)	< 0,001
Variation absolue de la concentration en chlore de la sueur entre l'initiation et la semaine 24 en mmol/litre (IC95%)	-42,2 (-44 à -40,4)	-0,4 (-2,2 à 1,4)	-41,8 (-44,4 à -39,3)	< 0,001

Variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R entre l'initiation et la semaine 24 (IC95%)	17,5 (15,6 à 19,5)	-2,7 (-4,6 à -0,8)	20,2 (17,5 à 23,0)	< 0,001
Variation absolue de l'IMC entre l'initiation et la semaine 24 (IC95%)	1,13 (0,99 à 1,26)	0,09 (-0,05 à 0,22)	1,04 (0,85 à 1,23)	< 0,001
Variation absolue de la concentration en chlore de la sueur entre l'initiation et la semaine 4 en mmol/litre (IC95%)	-41,2 (-43,1 à -39,2)	0,1 (-1,9 à 2)	-41,2 (-44,0 à -38,5)	< 0,001
Variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R entre l'initiation et la semaine 4 (IC95%)	18,1 (15,9 à 20,4)	-1,9 (-4,2 à 0,3)	20,1 (16,9 à 23,2)	< 0,001

Tableau 7 : Critères d'évaluation principaux et secondaires de l'essai clinique NCT03525444

Concernant les effets indésirables, ils ont concerné 92,6% des patients sous trithérapie contre 93% des patients dans le groupe placebo, en excluant les exacerbations pulmonaires. Ces effets secondaires étaient majoritairement bénins à modérés : céphalées, toux, augmentation des crachats, diarrhées, rhinopharyngite, douleur oropharyngée. Ces effets indésirables se sont résolus en grande partie durant l'essai clinique. 13,8% des patients recevant le traitement ont présenté des effets indésirables sévères (obstruction intestinale, infection des voies respiratoires, rash cutané) contre 20,9% dans le groupe placebo. 2 patients du groupe traitement ont quitté l'essai clinique à cause d'effets secondaires (rash et hypertension portale chez un patient ayant une cirrhose au préalable). Les modulateurs du CFTR entraînant fréquemment une augmentation des transaminases et un rash cutané, ces effets indésirables ont été observés de près. Une augmentation des transaminases a été remarquée chez 10,9% des patients du groupe traitement contre 4% du groupe placebo. Un rash est apparu chez 10,9% des patients sous traitement contre 6,5% des patients sous placebo. Le rash est plus fréquent chez la femme et encore plus fréquent chez la femme utilisant une contraception hormonale. Une augmentation de la créatine kinase a été observée mais cela était asymptomatique et souvent associé à un exercice physique. La pression artérielle était augmentée à la semaine 24 par rapport au début de l'essai clinique. Cela était peut-être dû à la diminution de la perte en sel, l'amélioration du statut nutritionnel ou lié à la modulation du CFTR.

Effets indésirables	Elexaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (N = 200)	Placebo (N = 203)
<b>Au moins un effet indésirable</b>	188 (93,1%)	193 (96%)
<b>Gravité maximale de l'effet indésirable</b>		
Minime	67 (33,2%)	53 (26,4%)
Modéré	102 (50,5%)	125 (62,2%)
Sévère	19 (9,4%)	14 (7,0%)
Menace vitale	0	1 (0,5%)
<b>Effet indésirable grave</b>	28 (13,9%)	42 (20,9%)
<b>Effet indésirable conduisant à l'arrêt de l'essai clinique</b>	2 (1,0%)	0
<b>Effet indésirable conduisant au décès</b>	0	0
<b>Effets indésirables les plus fréquents</b>		
Exacerbation pulmonaire	44 (21,8%)	95 (47,3%)
Augmentation des expectorations	40 (19,8%)	39 (19,4%)
Céphalées	35 (17,3%)	30 (14,9%)
Toux	34 (16,8)	77 (38,3%)
Diarrhées	26 (12,9%)	14 (7,0%)
Infection des voies respiratoires hautes	24 (11,9%)	22 (10,9%)
Rhinopharyngite	22 (10,9%)	26 (12,9%)
Douleur oropharyngée	20 (9,9%)	25 (12,4%)
Hémoptysie	11 (5,4%)	28 (13,9%)
Asthénie	9 (4,5%)	20 (10,0%)

Tableau 8 : Effets indésirables lors de l'essai clinique NCT03525444

En conclusion, cet essai contre placebo montre une augmentation significative, rapide et durable du VEMS et donc de la fonction pulmonaire chez des patients hétérozygotes pour la mutation  $\Delta F508$ . La concentration en chlorure sudorax diminue en dessous des seuils de diagnostic de la mucoviscidose. De plus, les patients rapportent une meilleure santé respiratoire. Le médicament est bien toléré et les effets secondaires sont en général bénins à modérés. La fonction hépatique et la survenue de rash cutané sont cependant à surveiller.

### 3. Essai clinique NCT03525548 évaluant l'efficacité d'elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor par rapport à tezacaftor/ivacaftor chez des patients de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation $\Delta F508$

Cet essai clinique de phase III, multicentrique, randomisé, en double aveugle avec contrôle par un témoin actif avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité de l'elexacaftor associé au tezacaftor et à l'ivacaftor par rapport au tezacaftor/ivacaftor seuls chez des patients âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation  $\Delta F508$ .<sup>63</sup> L'essai s'est déroulé dans 44 sites dans 4 pays différents (Belgique, Etats-Unis, Pays-Bas, Royaume-Uni) d'août 2018 à décembre 2018.

Les participants commençaient par recevoir 4 semaines de traitement par TEZ/IVA puis étaient randomisés dans l'un des deux groupes : ELX/TEZ/IVA ou TEZ/IVA, pendant 4 semaines. A la fin de l'essai, les patients pouvaient participer à une étude de prolongation de 96 semaines.

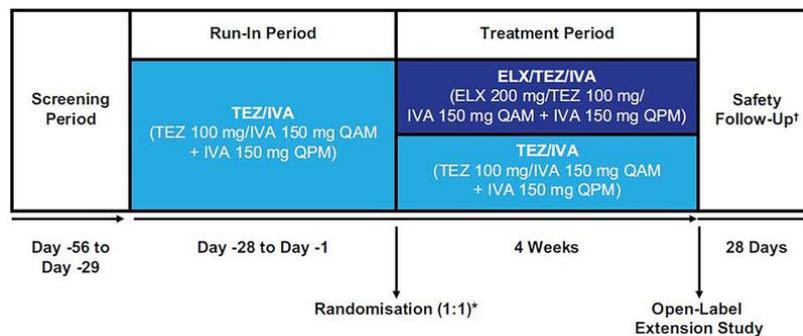


Figure 16 : Protocole de l'essai clinique NCT03525548

Les critères d'inclusion principaux étaient un VEMS compris entre 40 et 90% et une maladie stable.

Le critère d'évaluation principal était la variation absolue du VEMS quatre semaines après le début de l'étude. Les critères de jugement secondaires étaient la variation absolue de la concentration en chlore sudoral et le domaine respiratoire du questionnaire mucoviscidose révisé à la semaine 4. Les autres critères étaient la sécurité et la tolérance du médicament.

113 patients ont participé à l'essai clinique. Après les 4 semaines de traitement par TEZ/IVA, 107 patients ont été randomisés et ont reçu au moins une dose de traitement (55 dans le bras

ELX/TEZ/IVA et 52 dans le bras contrôle). Tous ces participants ont terminé les 4 semaines de l'étude et ont continué dans l'étude de prolongation.

Caractéristiques	Tezacaftor/Ivacaftor (N = 52)	Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (N = 55)
<b>Sexe féminin</b>	28 (54%)	31 (56%)
<b>Age</b>		
<b>Moyenne – années</b>	27,9 ± 10,8	28,8 ± 11,5
<b>12 à 18 ans</b>	14 (27%)	16 (29%)
<b>≥ 18 ans</b>	38 (73%)	39 (71%)
<b>Région géographique</b>		
<b>Amérique du Nord</b>	33 (63%)	34 (62%)
<b>Europe</b>	19 (37%)	21 (38%)
<b>VEMS en pourcentage</b>		
<b>Moyenne</b>	60,2 ± 14,4	61,6 ± 15,4
<b>&lt; 40%</b>	4 (8,0%)	6 (11%)
<b>40 à 70%</b>	34 (65,0%)	31 (56,0%)
<b>70 à 90%</b>	14 (27,0%)	18 (33%)
<b>&gt; 90%</b>	0	0
<b>IMC</b>	21,88 ± 4,12	21,75 ± 3,19
<b>Concentration du chlore sudoral (en mmol/L)</b>	90,0 ± 12,3	91,4 ± 11,0
<b>Score du domaine respiratoire du questionnaire mucoviscidose révisé</b>	72,6 ± 17,9	70,6 ± 16,2
<b>Positif pour <i>Pseudomonas aeruginosa</i> au cours des 2 dernières années</b>	31 (60%)	39 (71%)
<b>Utilisation antérieure de médicaments</b>		
<b>Dornase alfa</b>		
<b>Oui</b>	48 (92%)	51 (93%)
<b>Non</b>	4 (8%)	4 (7%)
<b>Azithromycine</b>		
<b>Oui</b>	25 (48%)	33 (60%)
<b>Non</b>	27 (52%)	22 (40%)
<b>Antibiotique par voie inhalée</b>		
<b>Oui</b>	28 (54%)	35 (64%)
<b>Non</b>	24 (46%)	20 (36%)
<b>Bronchodilatateur</b>		
<b>Oui</b>	47 (90%)	54 (98%)
<b>Non</b>	5 (10%)	1 (2%)

**Sérum hypertonique en inhalation**

<b>Oui</b>	41 (79%)	38 (69%)
<b>Non</b>	11 (21%)	17 (31%)
<b>Corticoïdes inhalés</b>		
<b>Oui</b>	28 (54%)	36 (65%)
<b>Non</b>	24 (46%)	19 (35%)
<b>Modulateur du CFTR</b>		
<b>Oui</b>	34 (65%)	32 (58%)
<b>Non</b>	18 (35%)	23 (42%)

Tableau 9 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients de l'essai clinique NCT03525548

Les résultats montrent, à 4 semaines, une amélioration de 10 points du VEMS chez les patients sous trithérapie par rapport à la bithérapie (Figure 17).

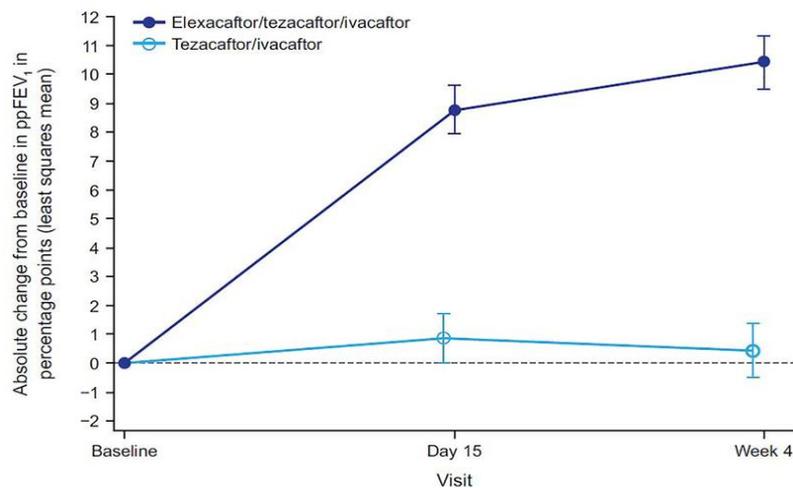


Figure 17 : Variation absolue du VEMS par rapport au début de l'étude NCT03525548

Il a aussi été observé une diminution importante du chlore retrouvé dans la sueur pour le groupe trithérapie (différence de -45.1 mmol/L) (Figure 18). Les valeurs observées étaient en-dessous du seuil diagnostique pour la mucoviscidose.

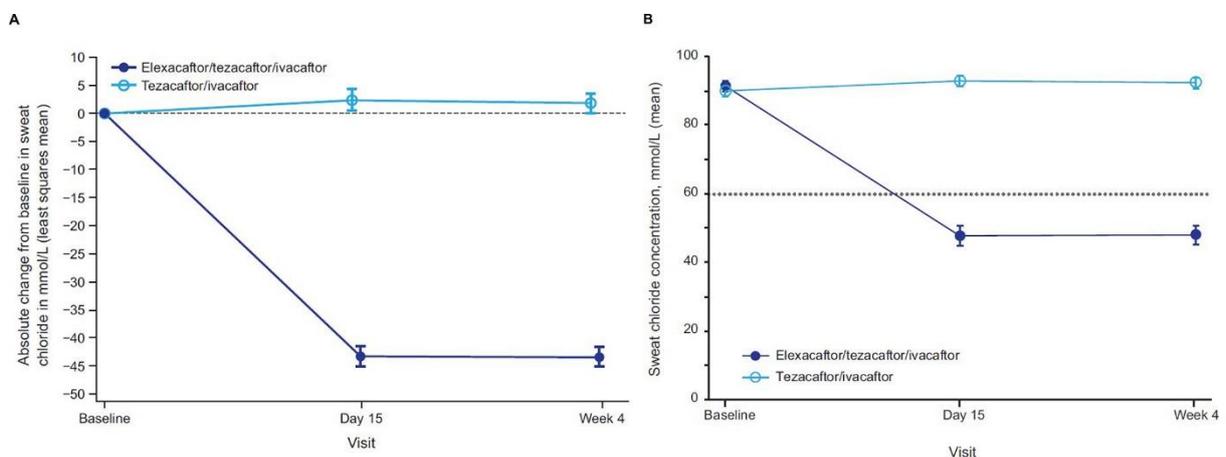


Figure 18 : Variation absolue de la concentration en chlore de la sueur entre le début de l'étude NCT03525548 et la semaine 4

Concernant le questionnaire mucoviscidose révisé, la différence de score était de 17,4 points par rapport au groupe bithérapie. Dans le groupe trithérapie, l'augmentation était de 16 points entre le début et la fin de l'étude ce qui dépasse les 4 points requis qui correspondent à la différence minimale cliniquement importante chez les patients atteints de mucoviscidose (Figure 19).

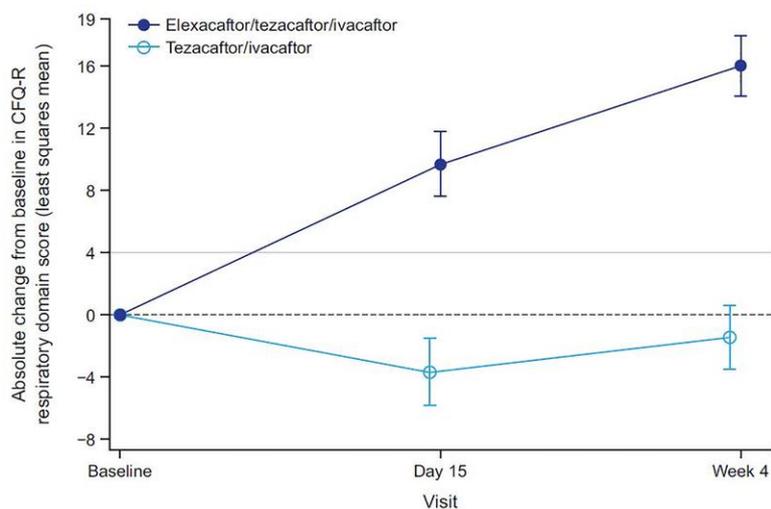


Figure 19 : Variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire mucoviscidose révisé entre le début de l'étude NCT03525548 et la semaine 4

A la fin des 4 semaines de l'essai, les patients traités par trithérapie ont présenté une augmentation d'IMC de 0,60 et une prise de poids de 1,6 kg.

Critères d'évaluation	Tezacaftor/Ivacaftor (N = 52)	Elexacaftor/Tezac aftor/Ivacaftor (N = 55)	Différence (IC 95%)	P value
<b>Critère principal : Variation absolue en pourcentage du VEMS entre l'initiation et la semaine 4 (IC95%)</b>	0,4% (-1,4 à 2,3)	10,4 (8,6 à 12,2)	10,0% (7,4 à 12,6)	< 0,0001
<b>Critères secondaires</b>				
<b>Variation absolue de la concentration en chlore de la sueur entre l'initiation et la semaine 4 (IC95%)</b>	1,7% (-1,9 à 5,3)	-43,4% (-46,9 à -40,0)	-45,1 (-50,1 à -40,1)	< 0,0001
<b>Variation absolue du score du domaine respiratoire du CFQ-R entre l'initiation et la semaine 4 (IC95%)</b>	-1,4 (-5,4 à 2,6)	16 (12,1 à 19,9)	17,4 (11,8 à 23,0)	< 0,0001

Tableau 10 : Critères d'évaluation de l'essai clinique NCT03525548

Concernant les effets indésirables, le traitement a été plutôt bien toléré. Ils sont apparus chez 58% des patients sous ELX/TEZ/IVA contre 63% des patients sous TEZ/IVA. Parmi les effets indésirables graves, un patient sur 55 du bras trithérapie a fait une exacerbation pulmonaire. Un des 52 patients du groupe bithérapie a présenté le même effet indésirable. Les 2 groupes ont rapporté de la toux (plus dans le groupe ELX/TEZ/IVA) et des exacerbations pulmonaires (plus dans le groupe TEZ/IVA). Les autres effets secondaires les plus fréquents étaient une rhinopharyngite, des douleurs oropharyngées, des infections des voies aériennes supérieures, céphalées, hémoptysie. Une élévation des transaminases a été constatée chez 2 participants (4%) dans le groupe trithérapie et chez 1 (2%) des participants du groupe bithérapie. Un rash est apparu chez 2 des participants sous ELX/TEZ/IVA et mais aussi chez 2 autres du groupe TEZ/IVA. Ces 4 patients étaient des femmes sous contraceptif oral hormonal.

Effets indésirables	Tezacaftor/Ivacaftor (N = 52)	Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (N = 55)
<b>Au moins un effet indésirable</b>	33 (63%)	32 (58%)
<b>Effet indésirable lié à l'essai clinique</b>	9 (17%)	12 (22%)
<b>Gravité maximale de l'effet indésirable</b>		
Bénin	21 (40%)	23 (42%)
Modéré	11 (21%)	9 (16%)
Sévère	1 (2%)	0
Menace vitale	0	0
<b>Effet indésirable grave</b>	1 (2%)	2 (4%)
<b>Effet indésirable grave lié à l'essai clinique</b>	0	1 (2%)
<b>Effet indésirable conduisant à l'arrêt de l'essai clinique</b>	0	0
<b>Effet indésirable conduisant au décès</b>	0	0
<b>Effets indésirables les plus fréquents</b>		
Toux	4 (8%)	8 (15%)
Rhinopharyngite	2 (4%)	4 (7%)
Douleur oropharyngée	0	4 (7%)
Infection des voies respiratoires hautes	2 (4%)	4 (7%)
Céphalées	4 (8%)	3 (5%)
Hémoptysie	5 (10%)	2 (4%)

Exacerbation pulmonaire	6 (12%)	1 (2%)
-------------------------	---------	--------

Tableau 11 : Effets indésirables lors de l'essai clinique NCT03525574

Pour résumer, cette étude avait pour but d'évaluer la trithérapie elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor versus la bithérapie tezacaftor/ivacaftor chez des patients homozygotes pour la mutation  $\Delta F508$ . Les résultats montrent une augmentation significative du VEMS au bout de 4 semaines de traitement par trithérapie. Secondairement, la concentration en chlore de la sueur diminue fortement et le score du domaine respiratoire du CFQ-R augmente. Le traitement est bien toléré avec des effets secondaires en majorité bénins.

#### 4. Etude par Burgel et al. évaluant les effets de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor chez des patients ayant une maladie pulmonaire avancée en France

Une étude française a été conduite entre décembre 2019 et août 2020 dans les 47 centres mucoviscidose en France.<sup>50</sup> Cette étude prospective non expérimentale de cohorte a été conçue dans le but d'obtenir des données dans la vie réelle chez des patients atteints de mucoviscidose ayant une maladie respiratoire avancée. A l'initiation de l'étude, aucune étude clinique n'avait été réalisée pour évaluer l'efficacité de la trithérapie elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor sur ce groupe de patients.

Certains malades ont pu accéder au médicament avant sa commercialisation via une autorisation temporaire d'utilisation et s'ils répondaient favorablement aux critères suivants : avoir 12 ans ou plus, avoir au moins une mutation  $\Delta F508$  et avoir une insuffisance respiratoire déterminée par un VEMS inférieur à 40% et/ou être en cours d'évaluation pour une transplantation pulmonaire. Les patients éligibles avaient des visites programmées à l'initiation du traitement et 1, 2, 6 et 12 mois après pour évaluer leur état clinique et pulmonaire.

	Tous les patients (N = 245)	Non traités par un modulateur du CFTR (N = 186)	Traités avec un modulateur du CFTR (N = 59)	P Value
Age en années	31 (24 à 38)	31 (24 à 37)	33 (26 à 39)	0.34
Adolescents/adultes	6.9 (17)/93.1 (228)	7.5 (14)/92.5 (172)	5.1 (3)/94.9 (56)	0.52
Sexe féminin	45.0 (110)	44.1 (82)	47.5 (28)	0.65

<b>Mutation du CFTR</b>				
<b>ΔF508 /ΔF508</b>	40.8 (100)	22.6 (42)	98.3 (58)	<0.0001
<b>ΔF508/autre mutation</b>	59.2 (145)	77.4 (144)	1.7 (1)	
<b>Insuffisance pancréatique</b>	95.5 (234)	94.6 (176)	98.3 (58)	0.23
<b>VEMS</b>	29 (24 à 34)	29 (24 à 34)	28 (24 à 33)	0.44
<b>IMC kg/m<sup>2</sup> (adultes, N = 228)</b>	19 (18 à 21)	19 (18 à 22)	20 (18 à 21)	0.29
<b>BMI, z score* (adolescents, N = 17)</b>	-0.84 (-1.43 à -0.24)	-1.00 (-1.43 à -0.14)	-0.84 (-1.38 à -0.84)	0.90
<b><i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>				
<b>Pas de présence</b>	25.3 (62)	27.2 (50)	20.3 (12)	0.57
<b>Chronique</b>	72.3 (177)	71.2 (131)	78.0 (46)	
<b>Intermittent</b>	1.6 (4)	1.6 (3)	1.7 (1)	
<b>Résultat absent</b>	0.8 (2)	0.8 (2)	0	
<b><i>Burkholderia cepacia</i></b>	4.9 (12)	4.8 (9)	5.1 (3)	0.94
<b>Staphylocoque doré sensible à la métilcilline</b>	29.0 (71)	30.1 (56)	25.4 (15)	0.49
<b>Staphylocoque doré résistant à la métilcilline (SARM)</b>	8.2 (20)	7.0 (13)	11.9 (7)	0.23
<b>Diabète</b>	43.2 (106)	44.6 (83)	39 (23)	0.45
<b>Cirrhose/hypertension portale</b>	5.7 (14)	5.4 (10)	6.8 (4)	0.69
<b>Nombre de jours avec des antibiotiques par voie IV au cours des 12 derniers mois</b>	43 (24 à 70)	46 (28 à 75)	40 (14 à 63)	0.06
<b>Nombre de jours en hospitalisation au cours des 12 derniers mois</b>	7 (0 à 29)	10 (0 à 31)	3 (0 à 15)	0.03
<b>Traitements médicamenteux pour la maladie respiratoire au début de l'étude</b>				
<b>Azithromycine</b>	69.8 (171)	67.7 (126)	76.3 (45)	0.21
<b>Antibiotiques inhalés</b>	75.6 (180)	74.2 (138)	71.2 (42)	0.65
<b>Dornase alfa</b>	53.9 (132)	55.4 (103)	49.2 (29)	0.40
<b>Sérum hypertonique inhalé</b>	18.8 (46)	20.4 (38)	13.6 (8)	0.24
<b>Corticoïdes inhalés</b>	50.2 (123)	49.5 (92)	52.5 (31)	0.68
<b>Corticoïdes per os</b>	10.6 (26)	10.8 (20)	10.2 (6)	0.90
<b>Oxygénothérapie à long terme</b>	44.1 (108)	48.4 (90)	30.5 (18)	0.02
<b>Ventilation non invasive</b>	28.6 (70)	30.6 (57)	22.0 (13)	0.20
<b>Nutrition entérale</b>	17.6 (43)	19.4 (36)	11.9 (7)	0.19

Sur la liste d'attente en vue d'une greffe pulmonaire	6.5 (16)	8.1 (15)	1.7 (1)	0.08
En considération pour être candidat à une greffe pulmonaire dans les 3 prochains mois	15.1 (37)	16.7 (31)	10.2 (6)	0.23

*\*Le z-score indique combien une valeur est éloignée de la valeur moyenne de la population de référence*

*Tableau 12 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'initiation de l'étude Burgel et al.*

Entre le 24 décembre 2019 et le 7 août 2020, 245 patients ont commencé le traitement elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. 59 de ces patients prenaient déjà un traitement ciblant le CFTR à l'initiation de la trithérapie, en majorité la bithérapie lumacaftor/ivacaftor. Parmi les 186 autres patients, 41 avaient déjà reçu et arrêté la bithérapie lumacaftor/ivacaftor ou la monothérapie ivacaftor, à cause d'effets indésirables ou manque d'efficacité. Lors de l'extraction des données le 7 septembre 2020, les patients ont été suivis pendant une durée médiane de 84 jours avec un minimum de 16 jours et un maximum de 209 jours. Sur les 245 patients, 7 n'avaient pas encore eu de visite de suivi et 2 ont reçu une transplantation pulmonaire peu après le début du médicament. A cause de la crise du COVID-19, certaines visites n'ont pas pu avoir lieu. Ainsi, les résultats du VEMS et du poids des visites à 1 et 3 mois ont été combinés.

L'efficacité du médicament était jugée principalement sur son effet sur la fonction pulmonaire. Les données à 1 mois et 3 mois après l'initiation montrent une augmentation du VEMS de +15,1% en moyenne. Pour les patients qui n'avaient pas de traitement ciblant le CFTR à l'initiation de la trithérapie, le VEMS a augmenté en moyenne de +15,3%. Pour les autres patients, une augmentation moyenne de +14,6% était constatée. D'autre part, les patients ne nécessitant pas d'oxygène et/ou ayant une ventilation non invasive avaient une augmentation du VEMS plus importante par rapport aux malades en nécessitant.

Concernant la prise de poids, elle était en moyenne de +4,2 kg : 4,5 kg chez les patients non traités par un modulateur du CFTR et 3,7 kg chez les patients qui changeaient de thérapie.

	<b>Non traités par un modulateur du CFTR (N = 179)</b>	<b>Traités avec un modulateur du CFTR (N = 57)</b>	<b>P Value</b>
<b>VEMS</b>			
<b>Au début de l'étude</b>	Manquant, n = 1 29 (24–35)	Manquant, n = 0 28 (24–33)	0,42
<b>Après 1 mois</b>	Manquant, n = 35 41 (34–50)	Manquant, n = 6 41 (34–51)	0,87
<b>Après 3 mois</b>	Manquant, n = 33 43 (36–53)	Manquant, n = 19 42 (35–50)	0,69
<b>Variation absolue du VEMS par rapport au début de l'étude</b>			
<b>Après 1 mois</b>	Manquant, n = 35 +11 (7–17)	Manquant, n = 6 +11 (8–17)	0.43
<b>Après 3 mois</b>	Manquant, n = 34 +12 (8–20)	Manquant, n = 19 +13 (7–19)	0.77
<b>Après 1 et 3 mois (combinés)</b>	Manquant, n = 4 +13 (8–20)	Manquant, n = 0 +14 (8–20)	0.90
<b>Poids</b>			
<b>Au début</b>	Manquant, n = 0 52 (46–60)	Manquant, n = 0 53 (47–60)	0.89
<b>Après 1 mois</b>	Manquant, n = 28 54 (49–62)	Manquant, n = 6 56 (49–62)	0.87
<b>Après 3 mois</b>	Manquant, n = 32 58 (52–66)	Manquant, n = 18 56 (49–63)	0.43
<b>Variation absolue du poids par rapport au début de l'étude (en kilogrammes)</b>			
<b>Après 1 mois</b>	Manquant, n = 28 +2.0 (1.0–3.9)	Manquant, n = 6 +2.0 (0.5–3.5)	0.62
<b>Après 3 mois</b>	Manquant, n = 32 +4.4 (2.7–6.5)	Manquant, n = 18 +4.0 (2.5–6.0)	0.43
<b>Après 1 et 3 mois (combinés)</b>	Manquant, n = 0 +4.0 (2.0–6.0)	Manquant, n = 0 +3.0 (2.0–5.0)	0.02

Tableau 13 : Effets de l'elixacaftor/tezacaftor/ivacaftor sur le VEMS et le poids selon le traitement avant l'initiation de l'étude

Les patients ont aussi pu diminuer certains traitements tels que l'oxygénothérapie à long terme (50% de patients en moins à la fin du suivi), la ventilation non-invasive (30% de patients en moins) et la nutrition entérale (50% de patients en moins) (Figure 20).

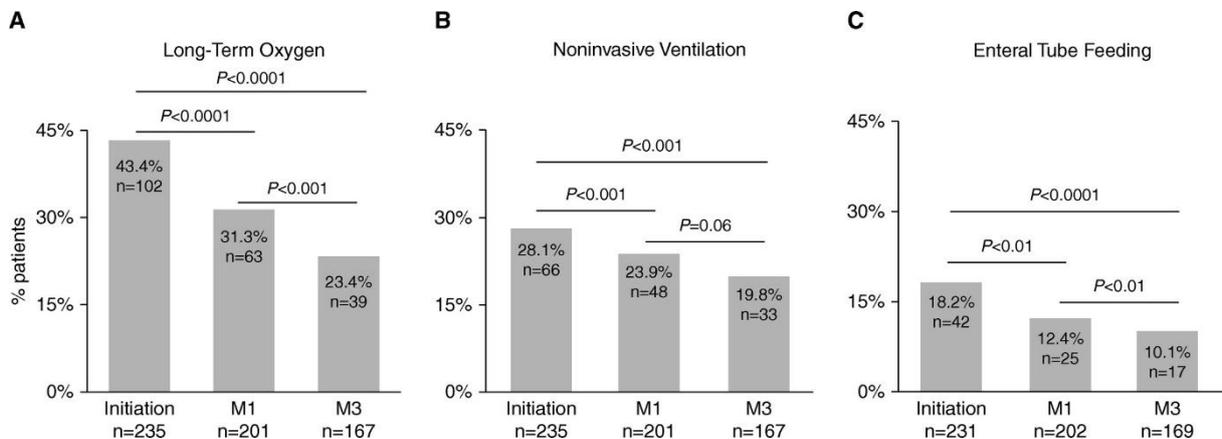


Figure 20 : Proportion de patients traités avec de l'oxygène à long terme (A), une ventilation non-invasive (B) et une nutrition entérale (C)

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés sont les rashes cutanés (localisés et généralisés), les céphalées, les troubles gastro-intestinaux et les myalgies. Ces effets secondaires étaient bénins et n'ont pas conduit à un arrêt définitif du traitement. 14 patients l'ont cependant interrompu en particulier à cause du rash. Des transaminases élevées ont aussi été notées sans que cela nécessite une interruption ou un arrêt du traitement. Une augmentation de la bilirubine et de la créatine phosphokinase ont aussi été remarquées.

Concernant le statut de candidat à la transplantation pulmonaire, 16 patients étaient sur la liste d'attente à l'initiation du traitement et 37 étaient en attente d'évaluation pour savoir s'ils pouvaient être candidats à la greffe. A la fin de la période de suivi, seulement deux patients avaient reçu une greffe pulmonaire et à chaque fois, quelques jours après l'initiation de la trithérapie. On note un décès parmi les patients, 209 jours après le début du médicament. Ce patient ne pouvait pas recevoir de transplantation à cause d'une infection active à *Mycobacterium abscessus*. Au terme de l'étude, 11 des 15 patients qui attendaient une greffe ont été retirés de la liste et 36 sur 37 de ceux en attente d'évaluation pour leur inclusion ne remplissaient plus les critères de sévérité (Figure 21).

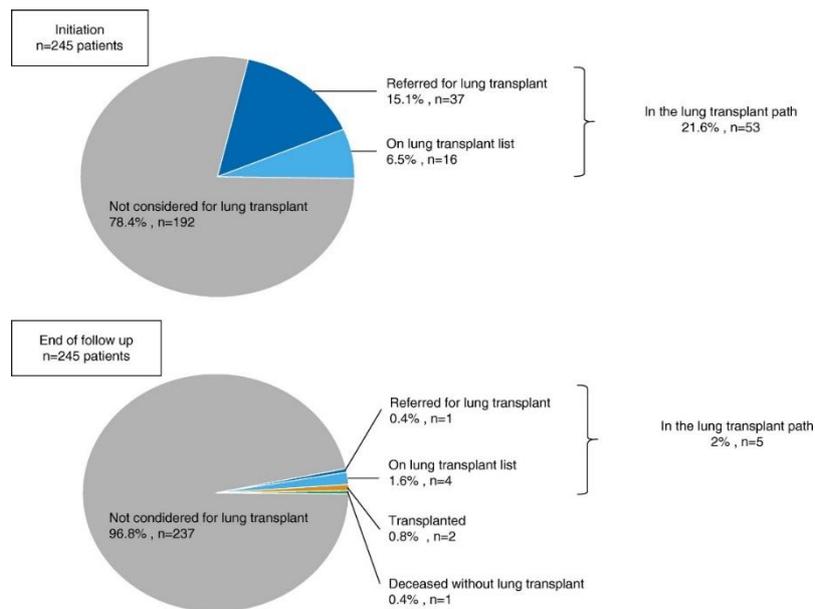


Figure 21 : Candidature à la transplantation pulmonaire au début et à la fin de l'étude clinique

De plus, d'après le registre Français des greffes pulmonaires, en 2020, 33 malades avaient reçu une première greffe pulmonaire alors que la moyenne annuelle était de 76 transplantations par an en 2018 et 2019. Cette diminution s'explique en partie par la crise du Covid-19 mais la diminution de greffe pulmonaire était bien plus importante chez les patients atteints de mucoviscidose que chez les patients atteints d'autres pathologies. Elle n'était pas non plus liée à une augmentation du nombre de décès de patients n'ayant pas reçu de greffe.

	2018	2019	2020	Différence entre 2020 et 2018/2019
Mucoviscidose	72	80	33	-56.5%
Hypertension pulmonaire	29	22	24	-5.8%
Fibrose pulmonaire	97	89	82	-11.8%
BPCO	127	136	90	-31.5%
Déficit en alpha-1 antitrypsine	6	2	3	-25%
Autres pathologies	27	36	33	+4.7%
Toutes indications confondues	358	365	265	-26.4%

Tableau 14 : Nombre de transplantations pulmonaires en France en comparant 2020 à 2018/2019

En conclusion, les résultats montrent que les patients ayant un insuffisance respiratoire sévère ont une amélioration rapide du VEMS et une prise de poids suite à la prise de la trithérapie elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. Le traitement est bien toléré pour la majorité des patients. L'amélioration de leur état clinique a conduit de nombreux malades à ne plus nécessiter d'une transplantation pulmonaire.

## 5. Etude italienne par Carnovale *et al.* évaluant l'efficacité et la sécurité

## d'eleacaftor/tezacaftor/ivacaftor chez des patients âgés de 6 ans et plus pendant 48 semaines

Cette étude observationnelle rétrospective italienne a été réalisée entre octobre 2019 et juillet 2020.<sup>64</sup> Les patients inclus dans l'étude étaient les patients bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation pour l'eleacaftor/tezacaftor/ivacaftor.

Plusieurs visites de suivi ont eu lieu (semaines 4, 12, 24 et 48) et certains paramètres physiques ont été mesurés : fonction pulmonaire, concentration du chlore sudoral et IMC. Le critère d'évaluation principal était la variation absolue du VEMS par rapport à l'initiation du traitement. Les critères secondaires étaient la variation absolue de la concentration en chlore de la sueur et de l'IMC par rapport au début l'étude, ainsi que le nombre d'expectorations pulmonaires pendant les 48 semaines. Le questionnaire mucoviscidose révisé a été réalisé aux semaines 4, 24 et 48 et la variation absolue du score du domaine respiratoire fut un critère de jugement secondaire. Les autres critères de jugement concernaient la sécurité et les effets indésirables.

Les critères d'inclusion pour l'ATU étaient une mutation homozygote  $\Delta F508$ , un traitement pendant au moins 6 mois avec lumacaftor/ivacaftor ou tezacaftor/ivacaftor et une maladie pulmonaire avancée (VEMS < 30% ou VEMS < 40% mais se détériorant rapidement et/ou plus de 6 exacerbations pulmonaires au cours des 12 derniers mois) ou l'interruption du traitement à cause d'effets indésirables ou d'interactions médicamenteuses. Au total, 26 patients ont pu bénéficier de l'ATU. Tous les patients sauf un, bénéficiaient auparavant de la bithérapie par lumacaftor/ivacaftor. Ce patient l'avait interrompu à cause d'effets indésirables. Un patient était sur la liste d'attente de transplantation pulmonaire.

Patients	26
Age médian (intervalle)	31.1 (20.8–48.3)
Sexe féminin	12 (46.2%)
VEMS ( $\sigma$ )	29.9% (8.4)
Capacité vitale forcée ( $\sigma$ )	50.9% (11.6)
FEF <sub>25–75</sub> ( $\sigma$ )	12.2 (6.7)
Chlorure sudoral en mmol/L ( $\sigma$ )	77.5 (35.3)
IMC en kg/m <sup>2</sup> ( $\sigma$ )	20.9 (2.2)
<b>Microbiologie</b>	
<i>Staphylococcus aureus</i>	9 (34.6%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19 (73.1%)
<i>Burkholderia cepacia</i>	2 (7.7%)
Insuffisance pancréatique	26 (100%)
Diabète lié à la mucoviscidose	11 (42.3%)
<b>Traitements concomittants</b>	
Bronchodilatateurs	26 (100.0%)

Dornase alpha	18 (70.6%)
Sérum salé hypertonique	15 (58.8%)
Antibiotiques inhalés	23 (88.2%)
Oxygène	5 (17.6%)
Azithromycine	13 (50.0%)
Capacité vitale forcée : Quantité maximale que le patient peut expirer de manière forcée après une inspiration maximale	
FEF <sub>25-75</sub> (Forced mid-expiratory flow) : Débit expiratoire mesuré entre 25 et 75% de la capacité vitale forcée lors de la manœuvre d'expiratoire forcée rapide	

Tableau 15 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients

Concernant la fonction pulmonaire, tous les patients ont eu une amélioration de leur VEMS. La valeur médiane du VEMS était de 29,9 à l'initiation du traitement et a rapidement augmenté à 41,9 après 4 semaines. La variation absolue moyenne du VEMS était de +12,06 après 4 semaines de traitement et de +14,48 après 48 semaines.

Variable	Après 4 semaines	Après 12 semaines	Après 24 semaines	Après 48 semaines
VEMS (IC95%)	12.06% (8.54, 15.57)	13.22% (9.47, 16.98)	15.32% (11.3, 19.34)	14.48% (10.64, 18.32)

Tableau 16 : Variation absolue du VEMS durant les 48 semaines de traitement

Au sujet de l'IMC, la variation absolue médiane était de +0,66 à la semaine 4 et de +2,08 après 48 semaines de traitement. Après 24 semaines, tous les patients en sous-poids avaient un IMC dans la normale.

Concernant la concentration en chlore de la sueur, elle a diminué pendant les 48 semaines : la valeur médiane à l'initiation du traitement était de 77,5 mmol/L contre 29,2 mmol/L à la fin des 48 semaines.

Variable	Initiation	Après 4 semaines	Après 12 semaines	Après 24 semaines	Après 48 semaines
Chlorure sudoral en mmol/L ( $\sigma$ )	77.5 (35.3)	35.9 (20.1)	35.4(16.8)	29.0 (11.0)	29.2 (19.5)
IMC en kg/m <sup>2</sup> ( $\sigma$ )	20.9 (2.2)	21.1 (3.1)	22.4 (2.2)	23.1 (2.3)	23.0 (2.2)

Tableau 17 : Variations absolues du chlore sudoral et de l'IMC durant les 48 semaines de traitement

Lors des 48 semaines avant le début du traitement, 105 épisodes d'exacerbations pulmonaires avaient été constatés, dont 42 ayant dû être traités par antibiotiques par voie parentérale. Pendant les 48 semaines de traitement, le taux d'exacerbations pulmonaires a chuté de 97%. 22 patients sur 26 n'ont présenté aucune exacerbation.

Le score respiratoire du questionnaire mucoviscidose révisé a augmenté de manière rapide et significative : le score médian était de 55,5 à l'initiation puis 88,9 après 4 semaines et 94,4 aux semaines 24 et 48.

Concernant les effets indésirables, il n'y a pas eu d'interruption de traitement, ni de décès lors de la période de l'étude. Aucun effet indésirable lié à la trithérapie ne fut rapporté.

Pour conclure, dans cette petite cohorte de patients mais comme dans les études précédentes, les améliorations cliniques engendrées par la trithérapie elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor sont survenues rapidement après le début du traitement et restaient durables dans le temps. Le médicament était bien toléré par les patients. Malgré une inclusion élargie aux patients de 6 ans et plus, aucun participant n'avait moins de 12 ans.

## **6. Etude PROMISE post-autorisation et observationnelle chez des patients de 12 ans et plus commençant le traitement aux Etats-Unis**

L'étude PROMISE a été conçue pour comprendre les effets d'elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor pendant 30 mois chez des patients américains âgés de plus de 12 ans, ayant au moins une mutation  $\Delta F508$  et prenant la trithérapie pour la première fois.<sup>65</sup> Les résultats présentés ici sont ceux obtenus après 6 mois de traitement, ceux du suivi après 30 mois n'étant pas encore disponibles (attendus au 30 septembre 2022).

489 patients ont été recrutés dans l'étude entre novembre 2019 et mai 2020, mais 2 participants ont été déclarés inéligibles et 7 n'avaient pas commencé le traitement à la visite de suivi de 1 mois et ont été écartés de l'analyse. Les patients étaient suivis régulièrement : 1 mois, 3 mois, 6 mois, 18 mois et 30 mois après le début du traitement.

	Total (N =487)	Traitement par modulateur à l'inclusion		
		Aucun (N=238)	Ivacaftor (N=34)	Bithérapie (N=215)
Age	25.1 (10.7)	24.7 (10.8)	27.4 (12.9)	25.1 (10.1)
Sexe féminin	246 (50.5%)	120 (50.4%)	15 (44.1%)	111 (51.6%)
<b>Ethnicité</b>				
Blanc	457 (93.8%)	219 (92.0%)	33 (97.1%)	205 (95.3%)
Noir ou africain américain	12 (2.5%)	8 (3.4%)	0 (0.0%)	4 (1.9%)
Asiatique	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Indien d'Amérique ou autochtones d'Alaska	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hawaïen ou habitants des îles Pacifiques	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Plus d'une ethnicité	13 (2.7%)	6 (2.5%)	1 (2.9%)	6 (2.8%)
Autre ou inconnue	3 (0.6%)	3 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hispanique ou latino	30 (6.2%)	18 (7.6%)	2 (5.9%)	10 (4.7%)
<b>VEMS</b>	80.5 (22.7)	80.2 (23.2)	79.3 (20.8)	81.1 (22.5)
<65	130 (26.7%)	64 (26.9%)	10 (29.4%)	56 (26.0%)
65-90	161 (33.1%)	76 (31.9%)	9 (26.5%)	76 (35.3%)
>90	196 (40.2%)	98 (41.2%)	15 (44.1%)	83 (38.6%)
Poids, kg (âge ≥18)	65.6 (13.6)	64.6 (12.5)	67.7 (11.5)	66.4 (15.1)
Percentile de poids (âge <18)	52.9 (29.2)	50.8 (29.8)	57.2 (27.8)	54.6 (29.0)
IMC, kg/m <sup>2</sup> (âge ≥18)	23.1 (4.0)	22.8 (3.9)	23.5 (2.7)	23.5 (4.3)
Percentile d'IMC (âge <18)	56.0 (26.5)	53.8 (27.9)	65.1 (24.5)	57.1 (25.1)
<b>Génotype</b>				
ΔF508 homozygote	236 (48.5%)	27 (11.3%)	0 (0.0%)	209 (97.2%)
ΔF508/mutation à fonction minimale	195 (40.0%)	192 (80.7%)	0 (0.0%)	3 (1.4%)
ΔF508/G551D	35 (7.2%)	2 (0.8%)	33 (97.1%)	0 (0.0%)
ΔF508/autre mutation	21 (4.3%)	17 (7.1%)	1 (2.9%)	3 (1.4%)

Tableau 18 : Caractéristiques démographiques et clinique des patients à l'initiation de l'étude

Le critère d'évaluation principal était la variation de la concentration en chlore de la sueur et du VEMS 6 et 30 mois après le début du traitement. A la visite du 6<sup>ème</sup> mois, il était noté une amélioration pour chaque paramètre étudié. La fonction pulmonaire, évaluée par le VEMS, augmentait en moyenne de +9,8% pour atteindre 90,9% en moyenne à 6 mois. La concentration moyenne de chlorure dans la sueur était de 45,7 mmol/L au bout de 6 mois (pour rappel, le seuil pathologique est une concentration > 60 mmol/L). De plus, le score moyen du domaine respiratoire du CFQ-R était de 90,5 points sur 100 et l'IMC moyen des adultes de 24,5 kg/m<sup>2</sup>.

Variable	Visite		Traitement par modulateur à l'initiation			
			Tous	Aucun	Ivacaftor	Bithérapie
VEMS	Initiation	<i>n</i>	487	238	34	215
		Moyenne ± σ	80.5 ± 22.7	80.2 ± 23.2	79.3 ± 20.8	81.1 ± 22.5
	6 mois	<i>n</i>	356	166	24	166
		Moyenne ± σ	90.9 ± 21.5	91.0 ± 20.8	87.5 ± 21.9	91.3 ± 22.2
CVF	Initiation	<i>n</i>	487	238	34	215

		Moyenne ± σ	91.9 ± 18.2	92.1 ± 18.4	93.2 ± 19.0	91.4 ± 17.8
	6 mois	<i>n</i>	356	166	24	166
<b>Chlorures sudoraux en mmol/L</b>		Moyenne ± σ	98.8 ± 16.1	99.2 ± 15.7	97.7 ± 19.2	98.5 ± 16.1
	Initiation	<i>n</i>	462	221	33	208
		Moyenne ± σ	88.0 ± 18.4	95.6 ± 12.8	52.6 ± 23.0	85.6 ± 15.2
	6 mois	<i>n</i>	383	174	31	178
<b>Score du domaine respiratoire du CFQ-R</b>		Moyenne ± σ	45.7 ± 21.2	53.5 ± 19.6	26.2 ± 20.4	41.5 ± 19.5
	Initiation	<i>n</i>	410	205	23	182
		Moyenne ± σ	70.3 ± 18.2	69.1 ± 18.5	71.0 ± 18.9	71.4 ± 17.9
	6 mois	<i>n</i>	302	144	25	133
<b>IMC chez les adultes en kg/m<sup>2</sup></b>		Moyenne ± σ	90.5 ± 11.3	90.1 ± 12.2	91.8 ± 11.4	90.7 ± 10.4
	Initiation	<i>n</i>	326	157	24	145
		Moyenne ± σ	23.1 ± 4.0	22.8 ± 3.9	23.5 ± 2.7	23.5 ± 4.3
	6 mois	<i>n</i>	268	121	22	125
<b>IMC chez les enfants (z-score)</b>		Moyenne ± σ	24.5 ± 4.6	24.2 ± 4.6	24.6 ± 3.2	24.8 ± 4.7
	Initiation	<i>n</i>	159	80	10	69
		Moyenne ± σ	0.2 ± 0.9	0.1 ± 0.9	0.5 ± 0.7	0.2 ± 0.8
	6 mois	<i>n</i>	139	67	10	62
		Moyenne ± σ	0.5 ± 0.8	0.5 ± 0.8	0.7 ± 0.9	0.4 ± 0.8

Tableau 19 : Résultats cliniques du début de l'étude au 6<sup>ème</sup> mois

Les patients étaient encouragés à continuer leurs traitements symptomatiques jusqu'à la visite du 6<sup>ème</sup> mois minimum, afin de mieux comprendre les effets de la trithérapie. Le changement le plus important était la diminution de l'utilisation des antibiotiques inhalés pour un tiers des patients.

Médicament	Visite	Sous traitement/Nombre total de patients (%)	P Value
<b>Antibiotiques inhalés</b>	Initiation	248/486 (51.0)	—
	6 mois	145/429 (33.8)	<0.005
<b>Azithromycine</b>	Initiation	238/486 (49.0)	—
	6 mois	191/429 (44.5%)	0.01
<b>Sérum salé hypertonique</b>	Initiation	368/486 (75.7%)	—
	6 mois	293/429 (68.3%)	<0.005
<b>Dornase alfa</b>	Initiation	424/486 (87.2%)	—
	6 mois	350/429 (81.6%)	<0.005

Tableau 20 : Utilisation de traitements chroniques au cours de l'étude

Pour conclure, les résultats cliniques après 6 mois de traitement montrent dans cette étude que la trithérapie elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor permet une amélioration de l'état de santé dans la vie réelle, comme démontré précédemment dans les essais cliniques.

## B. Mécanisme d'action

Les mécanismes d'action exacts de l'elexacaftor, du tezacaftor et de l'ivacaftor ne sont pas connus.

L'elexacaftor et le tezacaftor sont des correcteurs de la protéine CFTR qui ont un effet additif pour faciliter la maturation et le trafic intracellulaire de la protéine CFTR et ainsi augmenter la quantité de protéines présentes à la surface cellulaire. L'elexacaftor se lie à un site différent de la protéine CFTR par rapport au tezacaftor ce qui permet de décupler leurs effets.

L'élexacaftor fonctionne chez les patients qui ne produisent pas de protéine ou des protéines résistantes à l'ivacaftor ou au tezacaftor. L'ivacaftor améliore la probabilité d'ouverture du canal CFTR. Il en résulte une augmentation de la quantité de protéines CFTR à la surface de la cellule et une amélioration de leur fonction ce qui permet une augmentation du transport des ions chlorures par le canal CFTR.<sup>66,67</sup>

### **C. Posologie**

A partir de 6 ans et plus de 30 kg, la posologie est de 2 comprimés d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg le matin et 1 comprimé d'ivacaftor 150 mg le soir. Les prises doivent être espacées d'environ 12 heures. Les comprimés se prennent avec un repas riche en graisses (beurre, huile, œufs, fromage, fruits à coque, lait entier, viande). Les comprimés ne doivent pas être croqués, cassés ou fractionnés. La consommation d'aliment ou de boissons contenant du pamplemousse doit être évitée.

En cas d'oubli d'une prise :

- Moins de 6 heures : Prise le plus tôt possible et poursuite du traitement de façon habituelle
- Plus de 6 heures et dose du matin oubliée : Prise de la dose dès que possible et pas de prise le soir, prise du matin à l'heure habituelle le lendemain
- Plus de 6 heures et dose du soir oubliée : Pas de prise de la dose oubliée, dose du matin à l'heure habituelle<sup>66</sup>

Le coût mensuel du traitement est 10158,27€ pour Kaftrio® et de 5748,26€ pour Kalydeco®.

### **D. Pharmacocinétique**

L'exposition systémique de l'élexacaftor augmente d'environ 1,9 à 2,5 fois après administration avec un repas à teneur modérée en graisses par rapport à une administration à jeun. Pour l'ivacaftor, son exposition systémique augmente de 2,5 à 4 fois s'il est pris avec un repas riche en graisses. Pour le tezacaftor, les aliments n'ont pas d'influence sur son absorption.<sup>66</sup>

A propos de la distribution, on note une fixation aux protéines plasmatiques à 99% environ pour les trois molécules.

Les 3 molécules sont métabolisées par le cytochrome 3A4/5 en métabolites moins actifs ou inactifs.

Leur élimination se fait via les fèces principalement. Ainsi, en cas d'insuffisance hépatique, une adaptation est à prévoir selon le stade. Si elle est légère (Child-Pugh de classe A), il n'y a pas besoin d'adaptation de la posologie. Si l'insuffisance hépatique est modérée (Child-Pugh de classe B), l'utilisation du Kaftrio® n'est pas recommandée. Si la nécessité est absolue, on adaptera la posologie telle que 2 comprimés de Kaftrio® en alternance avec 1 comprimé de Kaftrio® un jour sur 2. Le médicament est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh de classe B).

En cas d'insuffisance rénale, il n'y a pas besoin d'adaptation posologique si l'insuffisance rénale est légère ou modérée. Il n'existe pas de données cliniques si l'insuffisance est sévère ou en phase terminale.

## E. Bénéfices selon le patient

En 2020, un questionnaire [Annexe 2] composé de 13 items (9 questions fermées et 4 questions ouvertes) a été proposé aux patients français âgés de 12 et plus atteints de mucoviscidose avancée et traités par la trithérapie elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor.<sup>47,68</sup> L'association française « Vaincre la mucoviscidose » avait été contactée par la Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé afin qu'elle réalise un sondage évaluant l'impact perçu par les patients sous Kaftrio®. Le lien du questionnaire était disponible du 10 juillet au 21 août 2020 et distribué aux patients via les soignants des Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) ainsi que sur un groupe privé Facebook pour les patients recevant le médicament.

Au moment du questionnaire, 245 patients étaient traités par Kaftrio®. 101 de ces patients ont répondu aux questions. L'âge moyen était de 35 ans et la durée moyenne de traitement était de 4,3 mois.

Variables	Tous les patients, N = 101
<b>Age</b>	
12–17 ans	3 (3.0%)
18–39 ans	67 (66.3%)
40 ans et plus	31 (30.7%)
<b>Mutations du CFTR</b>	
ΔF508 /ΔF508	39 (38.6%)
ΔF508 /autre	61 (60.4%)

Non indiqué	1 (1%)
Diabète	50 (49,5%)
Transplantation pulmonaire en discussion à l'initiation d'elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor	42 (41,6%)
<b>Temps depuis le début d'elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor</b>	
Moins d'un mois	9 (8,9%)
1 to 3 mois	16 (15,8%)
3 to 6 mois	67 (66,3%)
Plus de 6 mois	9 (8,9%)

Tableau 21 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients

En premier lieu, 100% des patients pensent que leur état de santé s'est amélioré et 94% des patients disent se sentir globalement « beaucoup mieux » depuis le début du traitement.

Les résultats du questionnaire montrent une amélioration des symptômes respiratoires, une diminution de la toux, des essoufflements et de la production de crachats qui ont même disparu chez la moitié des patients. La plupart des patients n'ont pas eu d'exacerbations pulmonaires depuis le début du traitement. Les symptômes extra-pulmonaires, peu discutés dans les essais cliniques sur Kaftrio®, sont aussi améliorés et en particulier l'appétit et le sommeil qui est bien meilleur en l'absence de toux. Cependant, les symptômes digestifs ne connaissent que peu d'améliorations (diminution des doses d'enzymes pancréatiques, moins de douleurs abdominales) et même 20% des patients rapportent une détérioration des symptômes (épisodes de diarrhée et de constipation), sans doute liée aux effets indésirables du médicament (Figure 22).

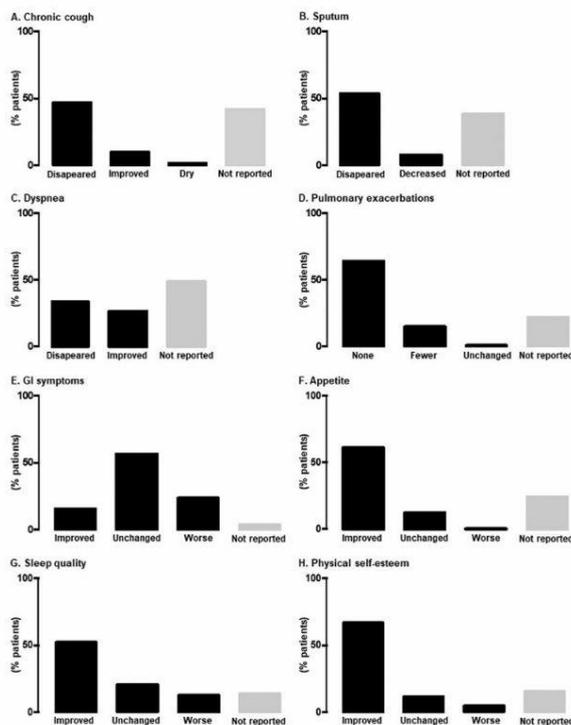


Figure 22 : Symptômes constatés par les patients après l'initiation du traitement

Concernant les traitements symptomatiques, les patients constatent une diminution du temps qu'ils y consacrent. La kinésithérapie respiratoire a pu être arrêtée complètement chez certains. L'utilisation d'antibiotiques par voie parentérale et le temps passé à l'hôpital a aussi diminué. Le processus de transplantation pulmonaire a été suspendu ou annulé chez la majorité des patients (85%) qui auraient pu en bénéficier. Chez les patients atteints de diabète, plusieurs ont signalé un meilleur contrôle glycémique et une diminution des besoins en insuline (Figure 23).

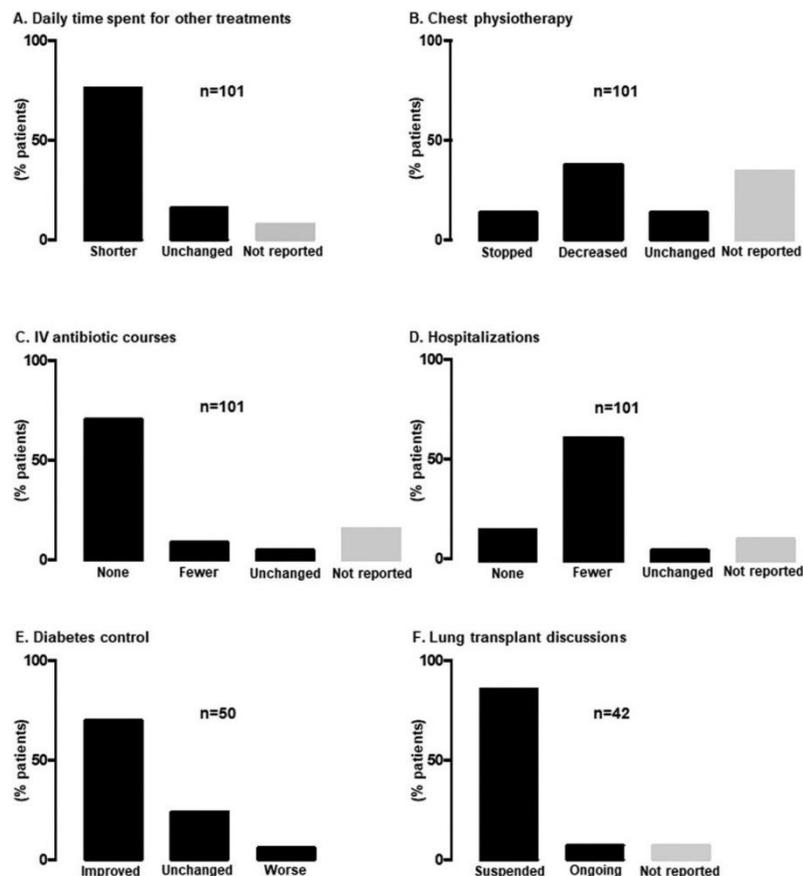


Figure 23 : Traitements nécessaires après l'initiation du traitement

La plupart des patients notent une amélioration de leur estime de soi physique, en partie liée à la prise de poids. On retrouve aussi une augmentation de la capacité à faire de l'activité physique. En réponse à la question sur l'impact de la trithérapie sur leur vie, 5 grands thèmes ressortent : souffrances passées, impact, ahurissement, plaisir et nouveaux plans pour le futur. Les effets du médicament ont surpris les patients qui parlent de « miracle », « révolution » et de « magie ». Les changements psychologiques et physiques ont eu une répercussion sur la vie sociale et les relations sociales. La plupart envisagent de nouveau des projets à long terme (scolaires, professionnels, mariage, maternité...) (Figure 24).

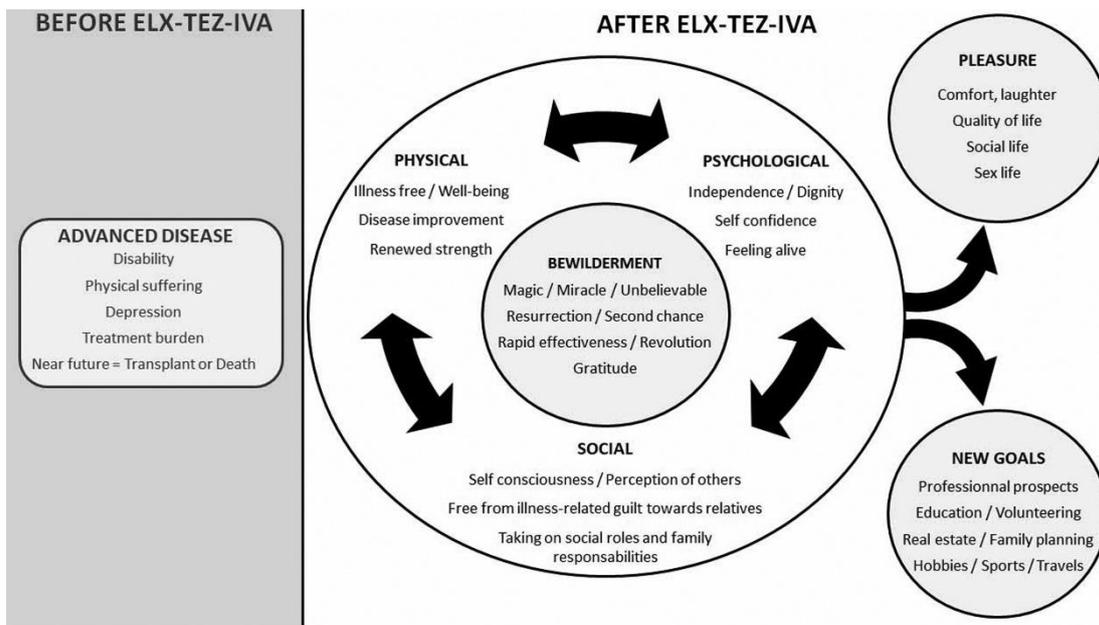


Figure 24 : Diagramme représentant les réponses sur les effets perçus du traitement

Concernant les effets indésirables, la moitié des patients interrogés indique n'en avoir pas eu. L'autre moitié rapporte des effets de type problème de peau (acné), sécheresse oculaire, prise de poids et rash cutané. Ces effets n'ont pas entraîné d'arrêt de la prise du médicament.

Parmi les quelques points négatifs, la prise de poids et/ou le changement d'apparence physique a été perçu négativement par certains patients. D'autres constatent un effet limité sur leur santé sans doute lié à l'arrivée du médicament trop tard par rapport à l'avancée de leurs symptômes.

## F. Effets indésirables

Lors des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquents étaient la toux, les exacerbations pulmonaires, les céphalées, les diarrhées et les infections des voies respiratoires supérieures.

Concernant les paramètres hépatobiliaires, l'augmentation des transaminases parfois avec augmentation de la bilirubine totale a été notée. Un contrôle des alanine aminotransférases (ALAT) et des aspartate aminotransférases (ASAT) et de la bilirubine totale doit être réalisé chez tous les patients avant l'instauration du traitement, tous les 3 mois durant la première année, puis une fois par an. La fréquence sera plus importante si le patient a des antécédents d'atteinte hépatique ou d'augmentations des transaminases.

Un rash d'intensité légère à modérée peut aussi apparaître suite à la prise du traitement. Il est plus fréquent chez les femmes et encore plus fréquent chez les patientes sous contraceptif hormonal. Parmi les effets dermatologiques, l'acné et les prurits sont aussi observés.

Les infections des voies respiratoires supérieures sont un effet indésirable fréquent ainsi que les rhinopharyngites et rhinites. On note aussi des douleurs oropharyngées, congestion nasale, rhinorrhée, congestion des sinus.

Le traitement peut donner des troubles digestifs tels que diarrhées, douleurs abdominales, nausées, flatulences.

Des affections de l'oreille sont aussi à signaler : otalgie, acouphènes, trouble vestibulaire, sensations vertigineuses.

Chez les femmes, des affections du sein ont été remarquées : masse dans le sein, inflammation, gynécomastie, affection du mamelon.

Des cas d'opacité du cristallin ont été remarqués chez les patients pédiatriques. Un examen ophtalmologique est nécessaire avant et pendant le traitement.<sup>66</sup>

De rares cas de douleurs testiculaires ont été décrits chez 7 hommes dans les deux semaines suivant le début du traitement. Les symptômes ont régressé en une semaine pour la majorité des patients. Actuellement, l'hypothèse de l'origine de cette douleur est le mouvement du mucus, bloqué dans le tractus génital, lié au rétablissement de la fonction de la protéine CFTR.<sup>69</sup>

Après commercialisation, des cas de « brain fog », pouvant être traduit par brouillard cérébral ou confusion mentale, ont été rapportés dans les 3 mois suivant le début du traitement.<sup>70</sup> Les symptômes sont multiples : troubles de la mémoire, perte de la mémoire à court terme, difficultés de compréhension, difficulté à trouver ses mots. Ces effets ont conduit à un schéma posologique différent (par exemple, la permutation de la dose du matin et du soir) et/ou à un arrêt du traitement.

## **G. Interactions médicamenteuses<sup>66,69,71</sup>**

L'elexacaftor/ivacaftor/tezacaftor ont des interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs forts et modérés du cytochrome 3A4. L'utilisation de ces molécules peuvent augmenter la

concentration sanguine d'ivacaftor jusqu'à 15 fois sa dose thérapeutique et aussi celle de tezacaftor jusqu'à 4 fois sa dose thérapeutique. Les conséquences de ces concentrations élevées ne sont pas connues, en conséquence, une diminution de posologie est recommandée.

En cas d'administration avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4 (par exemple, fluconazole, vérapamil, jus de pamplemousse), la posologie recommandée est l'alternance un jour sur 2 de 2 comprimés de Kaftrio avec 1 comprimé d'ivacaftor. Il n'y aura pas de prise du soir de l'ivacaftor. En présence d'inhibiteurs puissants (itraconazole, posaconazole, voriconazole, clarithromycine), le patient devra prendre 2 comprimés de Kaftrio 2 fois par semaine avec un intervalle de 3 à 4 jours entre chaque prise. La prise du soir d'ivacaftor ne doit pas être administrée.

En cas d'administration avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (rifampicine, carbamazépine, millepertuis), on observe une diminution significative de l'efficacité du médicament donc cette association n'est pas recommandée.

L'ivacaftor peut inhiber le cytochrome 2C9 dont un des substrats est la warfarine. Il faudra donc surveiller l'INR en cas de prise concomitante et surveiller attentivement les signes d'hémorragie.

De plus, l'ivacaftor entraîne une inhibition faible de la glycoprotéine P (P-gp) donc il faudra être prudent lors d'une administration concomitante avec des substrats de la P-gp (digoxine, ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus) car leur concentration sanguine sera augmentée. En cas de co-administration, un suivi thérapeutique pharmacologique est fortement recommandé. Cependant, le sirolimus est déconseillé et une alternative thérapeutique est préconisée.

## **H. Grossesse et allaitement<sup>66,72</sup>**

Il n'existe pas de données dans la littérature chez la femme enceinte du fait de l'arrivée récente du médicament. Ainsi, le Kaftrio® est à éviter par mesure de précaution lors de la grossesse. Cependant, l'arrêt brutal des modulateurs du CFTR entraîne une dégradation brutale de l'état de santé. Lors des études cliniques menées chez l'animal, aucun effet délétère sur la reproduction n'a été retrouvé.

Certaines patientes sous ivacaftor, tezacaftor/ivacaftor et lumacaftor/ivacaftor sont tombées enceintes et ont continué le traitement. Les grossesses se sont bien passées et les enfants n'ont eu aucune complication liée aux traitements modulateurs. Il est à noter que certaines femmes ont arrêté le médicament à cause du risque inconnu sur le fœtus mais du fait de la détérioration de leur état de santé, elles ont repris le traitement.

Concernant l'allaitement, l'excrétion du médicament a été mise en évidence dans le lait de rates allaitantes. Il est donc conseillé d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre le médicament.

Des cas de cataractes non-congénitales ont été détectés chez les rats juvéniles et chez certains patients pédiatriques. Pour les patientes souhaitant continuer d'utiliser le traitement pendant la grossesse et l'allaitement, un examen ophtalmologique chez le nourrisson est recommandé.

## **IV. Conclusion**

La découverte des modulateurs du CFTR a permis une amélioration notable de la qualité de vie des patients atteints de mucoviscidose. L'arrivée consécutive de la trithérapie elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor chez les patients ayant au moins une mutation  $\Delta F508$  a marqué un tournant dans les thérapies utilisées dans la mucoviscidose. Ce traitement permet une amélioration rapide et significative de la fonction pulmonaire, une diminution des exacerbations pulmonaires, une réduction de la consommation d'antibiotiques, une normalisation de la teneur en chlore de la sueur, une augmentation de l'IMC et une amélioration de la qualité de vie chez des patients ayant une maladie peu sévère à modérée et même ayant une maladie avancée ou encore candidats à une transplantation pulmonaire. Le médicament est bien toléré et est peu pourvoyeur d'interactions médicamenteuses par rapport aux précédents modulateurs du CFTR. Ce nouveau traitement aura sans aucun doute un impact majeur sur l'espérance de vie des patients ayant la mucoviscidose.

Du fait de ses effets spectaculaires, des études cliniques sont nécessaires afin d'étendre l'autorisation du Kaftrio® pour les jeunes enfants et ainsi prévenir les effets irréversibles de la maladie dès le plus jeune âge.

Néanmoins, encore 10% des malades de la mucoviscidose n'ont pas accès à un traitement ciblé du CFTR du fait de leurs mutations. De plus, la trithérapie elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor n'est pas recommandée chez les patients greffés. Les études montrent que le traitement n'entraîne pas de bénéfice respiratoire et il existe des interactions médicamenteuses entre le médicament et les traitements anti-rejets.

Le coût du traitement est aussi à prendre en compte. Les patients français ont la chance d'avoir une prise en charge totale par la sécurité sociale. Cependant, le coût élevé du traitement est un frein à l'accessibilité pour les patients dans le monde entier.

Etant donné la récente arrivée des modulateurs du CFTR, il reste maintenant à démontrer leur efficacité sur le long terme ainsi que leur tolérance.

## **V. Perspectives thérapeutiques**

Depuis la découverte du gène CFTR en 1989, les efforts de recherche se sont accentués.

Des essais cliniques de thérapie génique sont actuellement en cours. En 2015, une équipe britannique a publié ses résultats pour une étude de phase 2b, randomisée contrôlée contre placebo en double aveugle.<sup>73</sup> La technique consistait en une administration mensuelle pendant un an d'ADN normal par aérosol à l'aide d'un vecteur liposomique. L'étude montre des résultats significatifs mais cependant modestes. Cela est dû en partie à la difficulté à pénétrer le mucus respiratoire pour atteindre les cellules cibles. Des formulations différentes et de nouveaux vecteurs viraux sont actuellement à l'étude.

D'autres approches sont également à l'étude.<sup>5,74</sup> L'une d'entre elles consiste à apporter de l'ARN messager directement dans la cellule afin de synthétiser une protéine normale. Néanmoins, les premiers résultats étaient décevants, la fonction pulmonaire ne s'améliorant pas après plusieurs doses.<sup>75</sup> Une autre repose sur l'édition du gène CFTR grâce aux ciseaux moléculaires (système CRISPR/Cas9) qui vont reconnaître l'ADN déficient, isoler la zone défectueuse et la remplacer par la partie normale du gène. L'avantage majeur est que les corrections apportées à l'ADN persistent pendant toute la vie de la cellule. Cependant, des erreurs de repérage peuvent se produire et de nouvelles mutations pourraient être intégrées à l'ADN. De plus, chez l'adulte, la plupart des cellules pulmonaires ne se développent plus. La dernière approche consiste à utiliser des oligonucléotides anti-sens qui vont corriger l'ARN messager. L'Eluforsen montre des résultats encourageants chez les patients homozygotes pour la mutation  $\Delta F508$  mais il s'agissait d'une étude de très petite échelle qui nécessite de plus amples études.

D'autres candidats médicaments sont aussi à l'étude. Une des cibles est l'augmentation de la traduction de l'ARN messager de CFTR en protéine. Des amplificateurs pourraient permettre de stabiliser la durée de vie de l'ARNm. Une autre solution est les antagonistes de micro-ARN (ARN capables de diminuer l'expression du gène CFTR) ce qui conduirait à l'augmentation de la production d'ARNm. Un autre médicament est en développement spécifiquement pour les mutations qui empêchent la lecture complète du gène et donc l'expression de la protéine. Il s'appuie sur des agents dits de « translecture » qui aideraient à la lecture complète du gène muté et donc la production de la protéine.<sup>5</sup>

## VI. Bibliographie

1. ECFS Patient Registry. Published online 2019:163.
2. Guo J, Garratt A, Hill A. Worldwide rates of diagnosis and effective treatment for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2022;21(3):456-462. doi:10.1016/j.jcf.2022.01.009
3. Scotet V, L'Hostis C, Férec C. The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: Incidence, Survival and Impact of the CFTR Gene Discovery. *Genes*. 2020;11(6):589. doi:10.3390/genes11060589
4. Scotet V, Gutierrez H, Farrell PM. Newborn Screening for CF across the Globe—Where Is It Worthwhile? *Int J Neonatal Screen*. 2020;6(1):18. doi:10.3390/ijns6010018
5. Mucoviscidose · Inserm, La science pour la santé. Inserm. Accessed February 4, 2022. <https://www.inserm.fr/dossier/mucoviscidose/>
6. Registre français de la mucoviscidose - Bilan des données 2020. Accessed April 29, 2022. [https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/rapport\\_annuel\\_2020\\_v3\\_0.pdf](https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/rapport_annuel_2020_v3_0.pdf)
7. Un demi-siècle de progrès. Vaincre la Mucoviscidose. Published November 25, 2014. Accessed March 20, 2022. <https://www.vaincrelamuco.org/decouvrir-lassociation/qui-sommes-nous/dates-et-chiffres-cles>
8. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, et al. The Lancet Respiratory Medicine Commission on the Future of Care of Cystic Fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2020;8(1):65-124. doi:10.1016/S2213-2600(19)30337-6
9. Bardin E, Pastor A, Semeraro M, et al. Modulators of CFTR. Updates on clinical development and future directions. *Eur J Med Chem*. 2021;213:113195. doi:10.1016/j.ejmech.2021.113195
10. Sheppard DN, Welsh MJ. Structure and Function of the CFTR Chloride Channel. *Physiol Rev*. 1999;79(1):S23-S45. doi:10.1152/physrev.1999.79.1.S23
11. Castellani C, Assael BM. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(1):129-140. doi:10.1007/s00018-016-2393-9
12. Comprendre la mucoviscidose. Accessed February 4, 2022. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/mucoviscidose/comprendre-mucoviscidose>
13. La mucoviscidose. Vaincre la Mucoviscidose. Published November 26, 2014. Accessed August 5, 2022. <https://www.vaincrelamuco.org/vivre-avec/la-mucoviscidose>
14. Bareil C, Bergougnoux A. CFTR gene variants, epidemiology and molecular pathology. *Arch Pédiatrie*. 2020;27:eS8-eS12. doi:10.1016/S0929-693X(20)30044-0

15. Zaher A, ElSaygh J, ElSORI D, ElSaygh H, Sanni A. A Review of Trikafta: Triple Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Modulator Therapy. *Cureus*. 13(7):e16144. doi:10.7759/cureus.16144
16. Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: The Changing Face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine. *Front Pharmacol*. 2020;10:1662. doi:10.3389/fphar.2019.01662
17. Symptômes, dépistage et diagnostic. Vaincre la Mucoviscidose. Published February 4, 2015. Accessed January 29, 2022. <https://www.vaincrelamuco.org/vivre-avec/la-mucoviscidose/symptomes-depistage-et-diagnostic>
18. La mucoviscidose - Encyclopédie Orphanet Grand Public. Accessed March 5, 2022. <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Mucoviscidose-FRfrPub49.pdf>
19. Protocole National de Diagnostic et de Soins - Mucoviscidose. Accessed March 12, 2022. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds\\_2017\\_vf1.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds_2017_vf1.pdf)
20. Physiopathologie et actualités de la prise en charge de la mucoviscidose. Accessed August 7, 2022. <https://www.edimark.fr/correspondances-mhdn/physiopathologie-actualites-prise-charge-mucoviscidose>
21. Turcios NL. Cystic Fibrosis Lung Disease: An Overview. *Respir Care*. 2020;65(2):233-251. doi:10.4187/respcare.06697
22. Somayaji R, Ramos KJ, Kapnadak SG, Aitken ML, Goss CH. Common clinical features of CF (respiratory disease and exocrine pancreatic insufficiency). *Presse Médicale*. 2017;46(6, Part 2):e109-e124. doi:10.1016/j.lpm.2017.03.021
23. Poster Le registre européen de mucoviscidose. Accessed August 7, 2022. [https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/france\\_poster\\_ecfspr.pdf](https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/france_poster_ecfspr.pdf)
24. Pritt B, O'Brien L, Winn W. Mucoïd Pseudomonas in Cystic Fibrosis. *Am J Clin Pathol*. 2007;128(1):32-34. doi:10.1309/KJRPC7DD5TR9NTDM
25. Meyrem Sarihassoun. Aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA). RespiFIL - Filière de santé des maladies respiratoires rares. Published April 14, 2022. Accessed August 14, 2022. <https://respifil.fr/maladies/aspergillose-bronchopulmonaire-allergique-abpa/>
26. Lafoeste H, Regard L, Martin C, Chassagnon G, Burgel PR. Complications aiguës respiratoires et non respiratoires chez l'adulte mucoviscidosique. *Rev Pneumol Clin*. 2018;74(5):267-278. doi:10.1016/j.pneumo.2018.09.004
27. Morrison L, Parrott H, Archer M, et al. Members of the Physiotherapy Working Group. :239.
28. Biervliet SV, de Clercq C, Declercq D, Braeckel EV, Looze DD. Gastro-intestinal manifestations in cystic fibrosis patients. Published online 2016:6.

29. Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose (observance, nutrition, gastro-entérologie et métabolisme). Accessed April 3, 2022. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/mucovisc\\_nutrition-gastro\\_long.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/mucovisc_nutrition-gastro_long.pdf)
30. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis - Clinical Nutrition. Accessed August 21, 2022. [https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(16\)00095-9/fulltext](https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(16)00095-9/fulltext)
31. Granados A, Chan CL, Ode KL, Moheet A, Moran A, Holl R. Cystic fibrosis related diabetes: Pathophysiology, screening and diagnosis. *J Cyst Fibros*. 2019;18:S3-S9. doi:10.1016/j.jcf.2019.08.016
32. La mucoviscidose. FMC-HGE. Published March 27, 2013. Accessed June 30, 2022. <https://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/la-mucoviscidose/>
33. Chin M, Aaron SD, Bell SC. The treatment of the pulmonary and extrapulmonary manifestations of cystic fibrosis. *Presse Médicale*. 2017;46(6, Part 2):e139-e164. doi:10.1016/j.lpm.2016.11.030
34. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros*. 2014;13:S23-S42. doi:10.1016/j.jcf.2014.03.010
35. Résumé des caractéristiques du produit - TOBI 300 mg/5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur - Base de données publique des médicaments. Accessed August 14, 2022. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65832685&typedoc=R>
36. TOBI PODHALER, INN-tobramycin. Accessed August 14, 2022. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211122153937/anx\\_153937\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211122153937/anx_153937_fr.pdf)
37. Résumé des caractéristiques du produit - TADIM 1 million d'unités internationales (UI) poudre pour solution pour inhalation par nébuliseur - Base de données publique des médicaments. Accessed August 14, 2022. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64199180&typedoc=R>
38. Résumé des caractéristiques du produit - COLIMYCINE 1 MUI, poudre et solvant pour inhalation par nébuliseur - Base de données publique des médicaments. Accessed August 14, 2022. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65231841&typedoc=R>
39. Cayston, INN-aztreonam. Accessed August 14, 2022. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200428147997/anx\\_147997\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200428147997/anx_147997_fr.pdf)
40. Colobreathe, INN-colistimethate sodique. Accessed August 14, 2022. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210929153139/anx\\_153139\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210929153139/anx_153139_fr.pdf)

41. Prse en charge du patient atteint de mucoviscidose (pneumologie et infectiologie). Accessed April 3, 2022. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/Mucovisc\\_pneumo\\_infectio\\_long.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/Mucovisc_pneumo_infectio_long.pdf)
42. NEBUSAL sol stérile 7 % Chlorure de sodium hypertonique - Parapharmacie. VIDAL. Accessed August 7, 2022. <https://www.vidal.fr/parapharmacie/nebusal-sol-sterile-7-chlorure-de-sodium-hypertonique-220284.html>
43. Bronchitol, INN-mannitol. Accessed August 7, 2022. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bronchitol-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bronchitol-epar-product-information_fr.pdf)
44. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros*. 2002;1(2):51-75. doi:10.1016/S1569-1993(02)00032-2
45. Les étapes de la greffe mucoviscidose. Association Grégory Lemarchal. Accessed August 7, 2022. <http://www.association-gregorylemarchal.org/>
46. Kanaan R. Indications et contre-indications de la transplantation pulmonaire chez l'adulte mucoviscidosique – Indications and contraindications to lung transplant in adult cystic fibrosis patients. *MISE AU POINT*.:7.
47. Evaluation de : KAFTRIO® en association avec ivacaftor (150mg comprimés). Accessed March 17, 2022. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/contribution\\_vaincre\\_la\\_mucoviscidose\\_kaftrio\\_ct18812.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/contribution_vaincre_la_mucoviscidose_kaftrio_ct18812.pdf)
48. Duckers J, Leshner B, Thorat T, et al. Real-World Outcomes of Ivacaftor Treatment in People with Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2021;10(7):1527. doi:10.3390/jcm10071527
49. Regard L, Martin C, Burnet E, Da Silva J, Burgel PR. CFTR Modulators in People with Cystic Fibrosis: Real-World Evidence in France. *Cells*. 2022;11(11):1769. doi:10.3390/cells11111769
50. Burgel PR, Durieu I, Chiron R, et al. Rapid Improvement after Starting Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(1):64-73. doi:10.1164/rccm.202011-4153OC
51. Moss RB, Flume PA, Elborn JS, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have an Arg117His-CFTR mutation: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2015;3(7):524-533. doi:10.1016/S2213-2600(15)00201-5
52. KALYDECO 150 mg cp pellic. VIDAL. Accessed July 21, 2022. <https://www.vidal.fr/medicaments/kalydeco-150-mg-cp-pellic-120441.html>
53. CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). In: *Encyclopedia of Genetics, Genomics, Proteomics and Informatics*. Springer Netherlands; 2008:316-316. doi:10.1007/978-1-4020-6754-9\_2723

54. Meoli A, Fainardi V, Deolmi M, et al. State of the Art on Approved Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Modulators and Triple-Combination Therapy. *Pharmaceuticals*. 2021;14(9):928. doi:10.3390/ph14090928
55. Dagenais RVE, Su VC, Quon BS. Real-World Safety of CFTR Modulators in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2020;10(1):23. doi:10.3390/jcm10010023
56. Cuevas-Ocaña S, Laselva O, Avolio J, Nenna R. The era of CFTR modulators: improvements made and remaining challenges. *Breathe*. 2020;16(2):200016. doi:10.1183/20734735.0016-2020
57. ORKAMBI 200 mg/125 mg cp pellic. VIDAL. Accessed July 21, 2022. <https://www.vidal.fr/medicaments/orkambi-200-mg-125-mg-cp-pellic-164556.html>
58. registre\_2019\_vf.pdf. Accessed April 29, 2022. [https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre\\_2019\\_vf.pdf](https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre_2019_vf.pdf)
59. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, et al. Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med*. 2017;377(21):2013-2023. doi:10.1056/NEJMoa1709846
60. SYMKEVI Résumé des caractéristiques du produit. Accessed August 5, 2022. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220524155576/anx\\_155576\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220524155576/anx_155576_fr.pdf)
61. Munck A, Kerem E, Ellemunter H, et al. Tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis heterozygous for minimal function CFTR mutations. *J Cyst Fibros*. 2020;19(6):962-968. doi:10.1016/j.jcf.2020.04.015
62. Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele | NEJM. Accessed March 17, 2022. [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1908639?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dpubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1908639?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed)
63. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. 2019;394(10212):1940-1948. doi:10.1016/S0140-6736(19)32597-8
64. Carnovale V, Iacotucci P, Terlizzi V, et al. Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for the F508del Mutation and Advanced Lung Disease: A 48-Week Observational Study. *J Clin Med*. 2022;11(4):1021. doi:10.3390/jcm11041021
65. Nichols DP, Paynter AC, Heltshe SL, et al. Clinical Effectiveness of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in People with Cystic Fibrosis: A Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(5):529-539. doi:10.1164/rccm.201508-1986OC

66. Fiche info - KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments. Accessed February 8, 2022. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67875361>
67. van der Meer R, Wilms EB, Heijerman HGM. CFTR Modulators: Does One Dose Fit All? *J Pers Med*. 2021;11(6):458. doi:10.3390/jpm11060458
68. Martin C, Burnet E, Ronayette-Preira A, et al. Patient perspectives following initiation of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis and advanced lung disease. *Respir Med Res*. 2021;80:100829. doi:10.1016/j.resmer.2021.100829
69. Gavioli EM, Guardado N, Haniff F, Deiab N, Vider E. A current review of the safety of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators. *J Clin Pharm Ther*. 2021;46(2):286-294. doi:10.1111/jcpt.13329
70. Heo S, Young DC, Safirstein J, et al. Mental status changes during elexacaftor/tezacaftor / ivacaftor therapy. *J Cyst Fibros*. 2022;21(2):339-343. doi:10.1016/j.jcf.2021.10.002
71. Shteinberg M, Taylor-Cousar JL. Impact of CFTR modulator use on outcomes in people with severe cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir Rev*. 2020;29(155). doi:10.1183/16000617.0112-2019
72. Taylor-Cousar JL. CFTR Modulators: Impact on Fertility, Pregnancy, and Lactation in Women with Cystic Fibrosis. *J Clin Med*. 2020;9(9):2706. doi:10.3390/jcm9092706
73. Alton EFWF, Armstrong DK, Ashby D, et al. Repeated nebulisation of non-viral CFTR gene therapy in patients with cystic fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2015;3(9):684-691. doi:10.1016/S2213-2600(15)00245-3
74. Baren K van. La thérapie génique en guise de nouveau traitement pour la mucoviscidose : quoi, pour qui et comment ? Association Muco. Published May 17, 2019. Accessed August 7, 2022. <https://www.muco.be/fr/nouvelle/13980/>
75. A first-of-its-kind mRNA drug falls short in cystic fibrosis. BioPharma Dive. Accessed August 7, 2022. <https://www.biopharmadive.com/news/translate-bio-mrna-cystic-fibrosis-negative-results/596930/>

# Annexe

## Annexe 1 : Questionnaire mucoviscidose révisé (CFQ-R) pour les adolescents et adultes (patients de 14 ans et plus)

CFQ-R – Questionnaire (Adolescents/Adultes : patients de 14 ans et plus)



### QUESTIONNAIRE MUCOVISCIDOSE – REVISE

Le fait de comprendre l'impact de votre maladie et des traitements sur votre vie de tous les jours peut aider notre équipe de soins de santé à mieux suivre votre état de santé et vos traitements. C'est pour cette raison que ce questionnaire a été spécifiquement élaboré pour des personnes avec mucoviscidose. Nous vous remercions de bien vouloir répondre à ce questionnaire

**Instructions :** Les questions qui vont suivre portent sur votre santé actuelle, telle que vous la ressentez. Ces informations nous aideront à mieux comprendre comment vous vous sentez dans la vie de tous les jours. Veuillez répondre à toutes les questions. Il n'y a ni bonnes ni mauvaises réponses ! Si vous ne savez pas très bien comment répondre, choisissez la réponse qui correspond le mieux à votre situation.

#### Section I. Éléments démographiques

A. Quelle est votre date de naissance ?

Date

Mo			Jour			Année			

B. Quel est votre sexe ?

masculin  féminin

C. Au cours des **deux dernières semaines**, étiez-vous en vacances, vous êtes-vous absenté(e) de l'école ou du travail pour des raisons **NON** liées à votre état de santé ?

Oui  Non

D. Quel est votre situation maritale actuelle ?

- Célibataire/Jamais marié(e)
- Marié(e)
- Veuf/veuve
- Divorcé(e)
- Séparé(e)
- Remarié(e)
- Cohabitation

E. Lequel des énoncés suivants décrit-il le mieux votre origine ethnique

- Caucasien
- Américain d'origine africaine
- Hispanique
- Asiatique/oriental ou des îles Pacifique
- Natif d'Amérique ou de l'Alaska
- Autre (préciser SVP) :

\_\_\_\_\_

Ne préfère pas répondre à cette question

F. Quel est votre niveau scolaire le plus élevé ?

- Niveau études secondaires ou inférieur
- Baccalauréat
- Enseignement professionnel/technique
- Premier cycle universitaire
- Deuxième cycle universitaire
- Troisième cycle universitaire

G. Parmi les énoncés suivants, quels sont ceux qui correspondent le mieux avec votre travail ou à votre situation scolaire actuelle ?

- Fréquentation scolaire en dehors de la maison
- Séances de formation à domicile
- Recherche d'emploi
- Travail à temps complet ou partiel (soit en dehors du domicile ou dans le cadre d'une activité professionnelle à domicile)
- Femme/homme d'intérieur
- Absence de l'école ou du travail pour des raisons de santé
- Je n'ai pas travaillé pour d'autres raisons



## Section II. Qualité de vie

*Au cours des deux dernières semaines, dans quelle mesure avez-vous eu des difficultés :*

	Beaucoup de difficultés	Quelques difficultés	Un peu de difficultés	Aucune difficulté
1. A vous livrer à des exercices énergiques, tels que courir ou pratiquer un sport.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Pour marcher aussi vite que les autres .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Pour porter ou soulever des choses lourdes (livres, sacs de courses, cartables...) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Pour monter un étage.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Pour monter les escaliers aussi vite que les autres.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*Au cours des deux dernières semaines, indiquez avec quelle fréquence :*

	Toujours	Souvent	Parfois	Jamais
6. Vous vous êtes senti(e) en forme .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Vous vous êtes senti(e) inquiet/inquiète.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Vous vous êtes senti(e) inutile .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Vous vous êtes fatigué(e).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Vous vous êtes senti(e) plein(e) d'énergie.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Vous vous êtes senti(e) épuisé(e).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Vous vous êtes senti(e) triste.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

***Veillez entourer le chiffre correspondant à votre réponse. Choisissez une seule réponse à chaque question.***

*En pensant à votre état de santé au cours de ces deux dernières semaines, indiquez :*

13. Dans quelle mesure vous avez du mal à marcher ?

1. Vous pouvez marcher longtemps et sans vous fatiguer ?
2. Vous pouvez marcher longtemps, mais cela vous fatigue ?
3. Vous ne pouvez pas marcher longtemps, car vous fatiguez vite ?
4. Vous évitez de marcher autant que possible, parce que cela vous fatigue trop ?

14. Comment vous sentez-vous vis-à-vis de la nourriture ?

1. Le simple fait de penser à manger vous rend malade
2. Il ne vous arrive jamais d'apprécier de la nourriture
3. Il vous arrive parfois de manger avec plaisir
4. C'est toujours un plaisir pour vous de manger

15. Dans quelle mesure vos traitements rendent-ils votre vie quotidienne plus difficile ?

1. Pas du tout
2. Peu de
3. Modérément
4. Beaucoup

16. Combien de temps consacrez-vous chaque jour à vos traitements ?
1. Beaucoup
  2. Modérément
  3. Un peu
  4. Pas beaucoup
17. Dans quelle mesure vous est-il difficile de suivre vos traitements (y compris vos médicaments) chaque jour ?
1. Pas du tout
  2. Un peu
  3. Modérément
  4. Tout à fait
18. Quel est, à votre avis, votre état de santé actuel ?
1. Excellent
  2. Bon
  3. Satisfaisant
  4. Mauvais

**Sélectionnez une case correspondant à votre réponse.**

*En réfléchissant à votre état de santé au cours de ces deux dernières semaines, indiquez dans quelle mesure chacune des phrases ci-après est vraie ou fausse en ce qui vous concerne.*

	Très vrai	Plutôt vrai	Plutôt faux	Très faux
19. J'ai du mal à récupérer après un effort physique.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Je dois limiter mes activités énergiques telles que la course ou les sports.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Je dois me forcer pour manger.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Je dois rester chez moi plus que je ne le voudrais.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Je me sens suffisamment à l'aise pour parler de ma maladie avec d'autres.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Je me sens trop maigre.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. J'ai l'impression de paraître différent(e) des autres personnes de mon âge.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Je ne me sens pas sûr/sure de moi à cause de mon apparence physique.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Les gens ont peur que je ne sois contagieux/contagieuse.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Je rencontre beaucoup mes amis.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. J'ai l'impression que ma toux gêne les autres.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Je n'hésite pas à sortir le soir.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. Je me sens souvent seul(e).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. Je me sens en bonne santé.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33. Il m'est difficile de faire des projets d'avenir (par exemple aller à l'université, me marier, progresser dans ma carrière, etc.).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. Je mène une vie normale.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### Section III. École, travail ou activités quotidiennes

Les Questions 35 à 38 traitent de l'école, du travail ou d'autres tâches quotidiennes.

35. Dans quelle mesure avez-vous eu du mal à vous tenir à jour dans votre travail scolaire, professionnel, ou d'autres activités quotidiennes au cours des **deux dernières semaines** ?
1. Vous n'avez pas eu de mal à suivre
  2. Vous êtes parvenu(e) à rester à jour mais cela a été difficile
  3. Vous avez été en retard
  4. Vous n'êtes pas parvenu(e) du tout à assumer ces activités
36. Combien de fois avez-vous manqué l'école, vous êtes-vous absenté(e) du travail, ou n'avez-vous pas été en mesure de mener à bien vos activités quotidiennes au cours des deux dernières semaines à cause de votre maladie ou des traitements ?
- Toujours     Souvent     Parfois     Jamais
37. Avec quelle fréquence la mucoviscidose vous empêche-t-elle d'atteindre vos objectifs scolaires, professionnels ou personnels ?
- Toujours     Souvent     Parfois     Jamais
38. Avec quelle fréquence la mucoviscidose vous empêche-t-elle de faire vos courses habituelles (vos achats ou aller à la banque, par exemple) ?
- Toujours     Souvent     Parfois     Jamais

### Section IV. Difficultés symptomatiques

Indiquez dans quelle mesure vous avez ressenti des difficultés au cours des **deux dernières semaines**.

- |   | Beaucoup                 | Plutôt                   | Un peu                   | Pas du tout              |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 39. Avez-vous eu du mal à prendre du poids ? .....        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 40. Avez-vous été congestionné(e) ? .....                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 41. Avez-vous toussé pendant la journée ? .....           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 42. Avez-vous toussé pour faire sortir les crachats ..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Aller à la Question 44

43. Vos crachats ont été surtout :  Clairs     Clairs à jaunâtres     Verdâtres  
 Verdâtres avec des traces de sang     Ne sait pas

- | Combien de fois au cours des <b>deux dernières semaines</b> :            | Toujours                 | Souvent                  | Parfois                  | Jamais                   |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 44. Avez-vous eu des sifflements ? .....                                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 45. Avez-vous eu du mal à respirer ? .....                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 46. Vous êtes-vous réveillé(e) pendant la nuit parce que vous toussiez ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 47. Avez-vous souffert de gaz ? .....                                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 48. Avez-vous eu de la diarrhée ? .....                                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 49. Avez-vous eu mal au ventre ? .....                                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 50. Avez-vous eu des problèmes pour manger ? .....                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Assurez-vous que vous avez répondu à **toutes** les questions.

Merci de votre collaboration



## Annexe 2 : Questionnaire patient traitée par trithérapie de modulateurs

1. Quel est votre âge ?
2. Quand avez-vous commencé à prendre elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor ?  
(JJ/MM/AAAA)
3. Quel est votre profil génétique CFTR ?
  - F508del/F508del (homozygote)
  - F508del/mutation à fonction minimale (hétérozygote)
4. Si vous êtes homozygotes pour la mutation F508del, prenez-vous Orkambi® avant de commencer la trithérapie elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor ?
  - Non
  - Oui

Si vous avez répondu oui, pourquoi avez-vous arrêté de prendre Orkambi® ? (*En quelques mots*)

5. Si vous étiez inclus sur la liste de candidat à la transplantation ou vous étiez sur le point de l'être (bilan pré-transplantation prévu, en cours ou terminé) avant de commencer la thérapie par triple modulateur, quel est votre statut actuel concernant la transplantation (en quelques mots) ?
6. Quelle est votre impression globale sur votre état de santé depuis que vous avez commencé le traitement ? (*Merci de rayer les réponses qui ne s'appliquent pas*)
  - Amélioré
  - Stabilisé
  - Pire
7. Globalement, depuis que vous avez commencé la trithérapie, comment vous sentez-vous ? (*Merci de rayer les réponses qui ne s'appliquent pas*)
  - Beaucoup mieux
  - Mieux
  - Inchangé
  - Pire
8. Depuis que vous avez commencé la trithérapie, comment a changé votre vie sociale (par exemple les activités de loisirs et culturelles, sortir avec des amis et de la famille, voyages)

- Mieux
  - Inchangé
  - Pire
9. En se basant sur votre propre expérience avec la thérapie par triple modulateur, comment décrivez-vous ses effets, positifs ou négatifs, en termes de (*en quelques mots*) :
- Prise du médicament
  - Symptômes respiratoires (VEMS, dyspnée, crachats, fréquence des séances de kinésithérapie...)
  - Symptômes gastro-intestinaux (constipation, SOD)
  - Appétit, prise de poids, odorat
  - Nombre d'hospitalisations et d'exacerbations pulmonaires
  - Nombre d'antibiothérapie par voie IV
  - Diabète
  - Douleurs (abdominales, thoraciques, articulaires)
  - Sommeil
  - Apparence physique
  - Vie intime et sexuelle
  - Comportement (humeur, relations)
  - Vie sociale
  - Plans futurs (éducation, professionnels, autres...)
10. En se basant sur votre propre expérience avec la thérapie par triple modulateur, avez-vous remarqué des effets indésirables (réactions indésirables qui pourraient être associées à la prise du médicament), autres que ceux qui auraient pu être cités lors de la question précédente ? (*en quelques mots*)

Si vous avez eu des effets indésirables, avez-vous arrêté de prendre la trithérapie ?

- Non
- Oui

Si vous avez répondu oui, avez-vous pu reprendre le médicament et si oui, combien de temps après l'interruption du traitement ?

11. Par rapport à votre état de santé avant de commencer la thérapie par triple modulateur : *(Merci de rayer les réponses qui ne s'appliquent pas)*

- Votre besoin pour les traitements symptomatiques (kinésithérapie respiratoire, nébulisations, médicaments par voie orale...) a augmenté/diminué
- Le temps nécessaire pour réaliser les traitements symptomatiques est : encore plus long/un peu plus long/inchangé/plus court
- Depuis le début de la thérapie par triple modulateur, le nombre de jours passés en hospitalisation a augmenté/diminué

12. Depuis le début de la thérapie par triple modulateurs, à quelle fréquence vous êtes-vous senti : *(Merci de rayer les réponses qui ne s'appliquent pas)*

- Inquiet : plus souvent/inchangé/moins souvent
- Inutile : plus souvent/inchangé/moins souvent
- Fatigué : plus souvent/inchangé/moins souvent
- Triste : plus souvent/inchangé/moins souvent
- Plein d'énergie : plus souvent/inchangé/moins souvent
- Capable de faire de l'activité physique intense, comme courir ou faire du sport : plus souvent/inchangé/moins souvent

13. Pour conclure, décrivez comment la thérapie par triple modulateurs a impacté votre vie *(texte libre, douze lignes maximum)*

---

Nom - Prénoms : CHUPIN Louise Tchan

Titre de la thèse : Kaftrio® (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) : une avancée majeure dans le traitement de la mucoviscidose

---

**Résumé de la thèse :**

La mucoviscidose est une maladie génétique rare qui affecte plus de 7000 patients en France. Il y a encore quelques années, les traitements, contraignants et chronophages, consistaient uniquement à prévenir et à empêcher l'aggravation des symptômes. La découverte du gène CFTR en 1989 et l'identification de plus de 2000 mutations a permis le développement des modulateurs du CFTR qui vont cibler directement la protéine défectueuse. Ce travail s'intéresse au traitement le plus récent, une trithérapie composée de deux correcteurs du CFTR (elexacaftor et tezacaftor) et d'un potentiateur du CFTR (ivacaftor) commercialisée sous le nom de Kaftrio®. Ce traitement est disponible pour les patients ayant au moins une mutation  $\Delta F508$  soit 80% des patients non greffés en France. Les effets cliniques sont remarquables et en particulier sur la fonction pulmonaire ce qui conduit à une amélioration de la qualité de vie. De plus, ce traitement est bien toléré par les patients. Cependant, cette trithérapie est pour le moment accessible qu'à partir de 6 ans et il est nécessaire de le commencer dès le plus jeune âge pour limiter les effets irréversibles de la mucoviscidose. Par ailleurs, encore 10% des patients ne peuvent pas accéder à un traitement modulateur du CFTR du fait de leurs mutations. La recherche doit continuer afin de permettre à tous les malades de la mucoviscidose de bénéficier d'un traitement ciblé.

---

**MOTS CLÉS**

**MUCOVISCIDOSE – CFTR – TRAITEMENTS - KAFTRIO**

---

**JURY**

**PRESIDENTE : Mme Christine Bobin-Dubigeon**, Maître de Conférences des Universités de Pharmacie, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

**ASSESEURS : Mme Lise Crémet**, Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier de Bactériologie, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

**M. Emmanuel Foucaud**, Pharmacien d'officine, Nantes

---