

Mucoviscidose : l'espace bleu entre les nuages ?

Cette mise au point a été publiée avec une mise en page différente dans Les Archives de Pédiatrie (Leonard A, Leal T, Lebecque P. Mucoviscidose – L'espace bleu entre les nuages ? Arch Pédi. 2013 ; 20 : 63-73). Nous remercions les Editions Elsevier d'en avoir autorisé l'utilisation. Le texte est suivi de quelques éléments d'actualisation (2015-08-22).

Découvrir un traitement plus fondamental de la mucoviscidose est nécessaire, même si n'en profiteront pleinement que les patients dont les poumons auront pu être largement préservés jusque là. La voie la plus prometteuse est aujourd'hui celle d'une approche pharmacologique taillée sur mesure en fonction des mutations de chaque patient. Elle vise à remédier en partie à leurs conséquences sur la fonction de la protéine CFTR, déficiente dans cette affection. En quatorze ans, quinze études impliquant des patients ont été publiées dans ce domaine. Elles concernent sept substances : CPX, 4PBA, gentamicine, PTC124, Miglustat et les composés VX-770 (Ivacaftor) et VX-809 (Lumacaftor). Un postulat commun à quatorze de ces études est qu'un traitement efficace doit induire chez le patient une augmentation de la sécrétion de chlorure documentée in vivo par des mesures de la différence de potentiel nasal. Les résultats de ces études sont discutés, ainsi que leurs limitations, certaines contradictions apparentes et les questions qu'elles peuvent soulever sur cet outil d'évaluation dans ce contexte. Ciblant au départ une mutation qui concerne moins de 2 % des patients en France, les 2 études de l'Ivacaftor sortent du lot et semblent constituer un jalon sur le chemin vers un traitement curatif de l'atteinte respiratoire dans la mucoviscidose. La tolérance mais aussi l'efficacité à long terme de cette substance restent cependant à évaluer. Très élevé, son prix de vente actuel aux Etats-Unis pose en outre question.

INTRODUCTION

Il y a 60 ans, la plupart des nourrissons atteints de mucoviscidose ne survivaient que quelques mois. L'espérance de vie s'est améliorée de manière continue depuis lors et il apparaît aujourd'hui réaliste d'estimer qu'elle est de l'ordre de 50 ans pour un nourrisson né en 2000 dans un pays très médicalisé, s'il est pris en charge précocement dans un centre spécialisé [1]. L'atteinte respiratoire conditionne presque toujours le pronostic de cette maladie. Le traitement symptomatique actuel est habituellement efficace et chez les patients de 6 à 18 ans, le VEMS, indice peu sensible mais irremplaçable de l'atteinte respiratoire, est maintenant dans plusieurs centres en moyenne égal ou supérieur à la valeur prédite [2,3]. Pour au moins 4 raisons cependant, ce traitement symptomatique est insatisfaisant : 1) il est trop lourd, sans équivalent aujourd'hui à si long terme, dévorant en moyenne près de 2 heures par jour ; 2) il est de plus en plus coûteux, hors de portée des

pays peu médicalisés et en voie de poser problème sur ce plan dans les autres ; 3) les modalités consensuelles de ce traitement ne suffisent pas à prévenir le développement précoce de broncheectasies même chez les enfants diagnostiqués par un dépistage néonatal [4] ; 4) il reste inefficace chez une minorité de patients pris correctement en charge (rôle probable de gènes modifiants). Ces raisons fondent la nécessité de découvrir un traitement curatif de l'affection. Cet enjeu est l'objet d'une recherche très intense, en particulier depuis l'identification en 1989 du gène de la mucoviscidose sur le bras long du chromosome 7 [5].

Les limitations du terme « curatif » doivent ici être précisées d'emblée. L'idée est d'empêcher, bien en amont de ce que tente de faire le traitement symptomatique, la cascade d'évènements qui mène de l'anomalie d'une protéine transmembranaire fonctionnant notamment

comme un canal chlorure à un mucus respiratoire trop peu hydraté, qui va stagner, s'infecter, induire une réaction inflammatoire puis la destruction progressive des voies aériennes et finalement du parenchyme environnant.

On conçoit qu'idéalement, il doit s'agir d'un traitement « léger », à proposer « à vie », dès le diagnostic, à des patients aux poumons indemnes qui échapperaient alors aux contraintes du traitement symptomatique. Ce traitement de fond ne guérira pas de lésions irréversibles, qu'elles siègent au niveau respiratoire (bronchectasies sévères ...) ou à celui d'autres organes (cirrhose, diabète, insuffisance pancréatique exocrine ...). Et l'on ignore si et dans quelle mesure l'évolutivité redoutable des bronchectasies établies dans la mucoviscidose pourrait être atténuée par un tel traitement.

Les pistes ouvertes sont la thérapie génique, l'espoir d'utilisation de cellules souches [6] et l'approche pharmacologique. Celle-ci peut soit viser à contourner le défaut de la protéine CFTR en modulant l'activité d'autres canaux, soit être taillée sur mesure en fonction des mutations du gène CFTR dont est porteur chaque patient. Cette dernière démarche est actuellement privilégiée [7-

11]. Dans ce contexte, de nombreuses substances ont déjà été étudiées in vitro ou chez l'animal [12]. Les propriétés qu'elles laissent entrevoir dans ces modèles doivent ensuite être investiguées chez le patient, ce qui n'a aujourd'hui été entrepris que pour 7 substances (Tableau I).

C'est sur elles que se focalise la présente revue, avec trois objectifs :

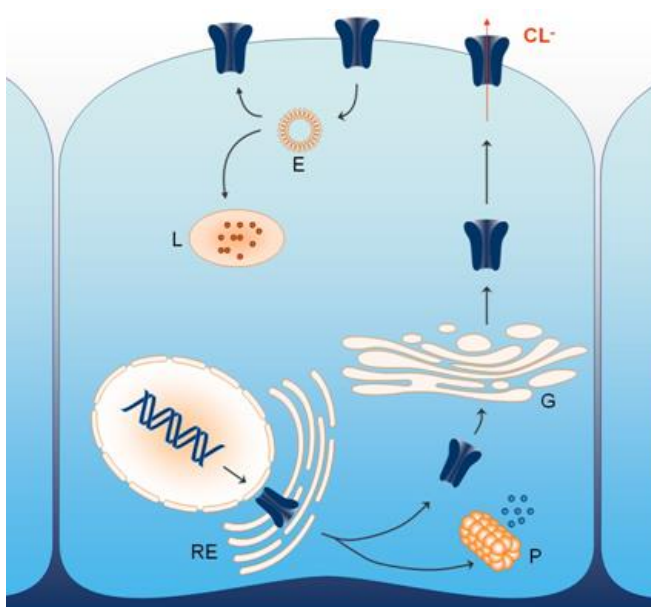
- 1) rappeler le contexte, les postulats et outils d'évaluation initiaux de ces travaux
- 2) résumer les études publiées à ce jour en notant parfois leurs contradictions et/ou limitations
- 3) évoquer les perspectives entrevues à moyen terme.

L'APPROCHE PHARMACOLOGIQUE CIBLÉE EN FONCTION DU TYPE DE MUTATION

1. Classification des mutations du gène CFTR

La figure 1 illustre le cheminement normal de la protéine CFTR d'une cellule épithéliale respiratoire.

Figure 1 : Cheminement normal de la protéine CFTR dans une cellule épithéliale respiratoire



La protéine CFTR n'atteint le pôle apical d'une cellule polarisée qu'après un processus complexe de maturation intracellulaire où interviennent le réticulum endoplasmique (RE) et l'appareil de Golgi (G). Chez le sujet normal, près de la moitié de la protéine synthétisée est en fait précocement dégradée au niveau du RE, principalement par le système protéolytique ubiquitine - protéasome (P).

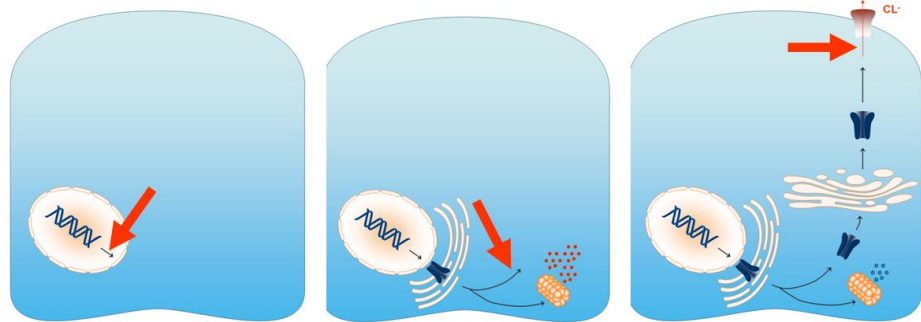
Le temps de résidence de la protéine fonctionnelle sur la membrane apicale est tributaire d'un phénomène de recyclage par endocytose. A partir de l'endosome (E), la protéine sera soit recyclée soit dégradée au niveau de lysosomes (L).

Dans le détail, le processus qui doit aboutir à une conformation tridimensionnelle optimale de la protéine au niveau membranaire est particulièrement complexe et sélectif [13]. Plus de 1800 mutations putatives du gène CFTR ont été rapportées. En fonction de leurs effets sur la synthèse, le fonctionnement ou le recyclage de la protéine CFTR, elles sont communément classifiées en 6 catégories [14-15]. La place de nombreuses mutations dans ce schéma n'est pas encore établie et les répercussions de certaines mutations

peuvent chevaucher plusieurs catégories.

La figure 2 illustre les conséquences des mutations des 3 classes les plus sévères, I, II et III, dont en France sont porteurs respectivement environ 8 %, 85 % et 1.5 % des patients [16]. Pour chacune de ces classes, un exemple de mutation représentative est cité, avec sa fréquence. La façon dont on espère contourner chaque défaut spécifique est mentionnée, ainsi que les molécules qui ont à ce jour fait l'objet d'étude chez le patient.

Figure 2 - Mutations du gène CFTR de Classe I, II et III : conséquences et correction envisagée



Classe	I	II	III
Défaut	Synthèse	Maturation	Régulation
Exemple	G542X	F508del	G551D
Fréquence en France *	± 3.5%	82.9%	± 1%
Fréquence globale **	4.1%	73%	3.1%
Correction envisagée	Forcer la translecture	Protéger d'une dégradation prématurée	Restaurer la fonction
Molécules testées	Gentamicine PTC124 (ATALUREN ®)	4PBA, CPX Miglustat (ZAVESCA ®) VX-809 : Lumacaftor	VX-770 : Ivacaftor (KALYDECO ®)

* pourcentage approximatif des patients de France présentant au moins 1 copie d'une mutation de cette classe [16]

** pourcentage des quelque 40.000 patients de la base de données CFTR2 présentant au moins une copie de cette mutation (www.cftr2.org).

Les mutations de classe IV (ex. R334W) résultent en une protéine bien localisée mais peu fonctionnelle (anomalie de conductance), celles de classe V (ex. 3849+10kbC->T) typiquement en une réduction

de la quantité de protéine CFTR, consécutive à une anomalie d'épissage. Une sixième classe est parfois évoquée, caractérisée par un recyclage accéléré de cette protéine [15].

2. Applications

Le concept est donc de contourner par une médication (ou une combinaison de médicaments) le défaut spécifique à chaque classe de mutations. Certaines des molécules discutées ici, comme l'Ataluren (PTC124), l'Ivacaftor (VX-770) et le Lumicaftor (VX-809) ont été identifiées parmi des centaines de milliers d'autres grâce à des techniques automatisées de criblage à haut débit, sur base de leur capacité à stimuler dans un système biologique simple un mouvement d'ion iode, reflétant celui escompté de chlorure. Dans la plupart des cas, le mécanisme d'action précis n'est pas clair. Corriger même partiellement le défaut d'une seule des 2 mutations d'un patient serait efficace. On estime actuellement que restaurer au niveau de l'épithélium respiratoire une activité CFTR de l'ordre de 10-30% de l'activité normale permettrait d'enrayer dès l'origine la séquence d'évènements qui mène d'une anomalie de transport d'ions à la destruction pulmonaire [11,17,18].

Le problème posé par la plupart des mutations de classe I est celui d'une synthèse interrompue par la présence d'un codon stop. Ces mutations sont particulièrement fréquentes en Israël où plus de la moitié des patients en sont porteurs [19]. In vitro mais également chez la souris transgénique, certains agents comme la gentamicine ainsi que le PTC124 (Ataluren) [20,21] sont dans une certaine mesure capables de forcer le processus de lecture de l'ARN messager à se poursuivre (translecture). Il est à noter que la présence d'un codon stop est impliquée dans de nombreuses maladies génétiques et concerne par exemple 10 à 15 % des patients atteints de la myopathie de Duchenne, un contexte dans lequel cependant l'Ataluren a finalement déçu [22].

Plus de 80% des patients français sont porteurs d'au moins une copie de la mutation F508del, prototype des mutations de classe II. Une protéine est ici synthétisée mais sa conformation est anormale et elle sera dégradée avant d'avoir pu atteindre la membrane apicale des cellules épithéliales [23]. In vitro, il est possible d'éviter

cette dégradation prématurée en abaissant à 27°C la température du milieu de culture. Il apparaît alors que la protéine CFTR- F508del présente encore 2 autres dérèglements : elle fonctionne assez mal comme canal ionique [24,25] et son recyclage est très accéléré [26]. Le Lumicaftor (composé VX-809) est un « correcteur » : il vise à permettre à une quantité suffisante de CFTR muté d'atteindre quand même la membrane cellulaire. Sur un modèle de culture d'épithélium bronchique de patients homozygotes pour la mutation F508del, il est apparu capable de restaurer une sécrétion transépithéliale de chlorure correspondant à 14 % de la sécrétion normale [27]. Présente chez 6 % des patients irlandais, la mutation G551D est la plus fréquente des mutations de classe III. Une protéine CFTR est ici synthétisée et atteint bien la membrane apicale mais elle n'est pratiquement pas fonctionnelle. L'Ivacaftor (VX-770) est un « potentiateur » : capable de stimuler la fonction résiduelle d'une protéine CFTR correctement localisée dans la membrane, il augmente la fraction de temps d'ouverture du canal chlorure, ce qui tend à normaliser les mouvements d'ions [28]. Il est à noter que le phénotype des patients hétérozygotes composites pour cette mutation et la mutation F508del semble nettement moins sévère que celui des patients homozygotes F508del [29].

3. Postulat: amélioration de la sécrétion de chlorure in vivo

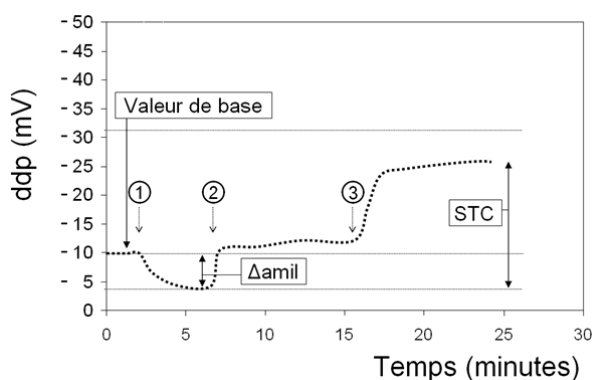
La mesure de la différence de potentiel nasal (PN) [30,31] est un test non-invasif au décours duquel est mesurée une différence de potentiel entre la surface de l'épithélium nasal et le tissu conjonctif, dans les conditions de base et à la suite de 3 étapes de manipulations pharmacologiques des transports transépithéliaux de sodium et de chlorure. La mesure de base et la première étape reflètent l'absorption de sodium qui est exagérée dans la mucoviscidose. Les 2 dernières étapes induisent des variations dont la somme correspond à la sécrétion totale de chlorure (STC) et constituent actuellement le seul reflet in vivo de

l'activité CFTR au niveau de l'épithélium respiratoire. Le test permet de distinguer les sujets contrôles des patients atteints de mucoviscidose (figures 3 et 4).

Il s'est révélé contributif dans l'évaluation de situations cliniques limites [32,33], bien qu'une zone grise persiste. Une STC normale plaide en principe en tout cas contre un diagnostic de mucoviscidose.

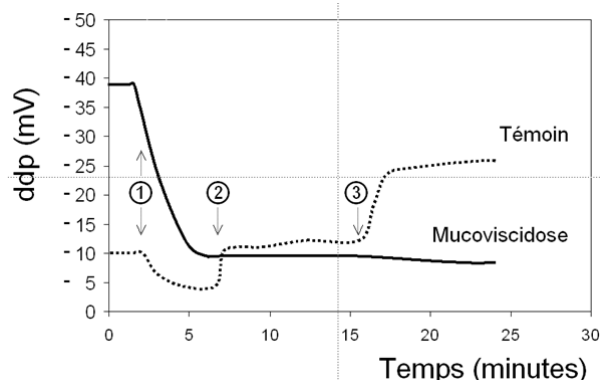
Figures 3 & 4 – Tracés de potentiel nasal représentatifs chez un sujet contrôle (Fig.3) et chez un patient atteint de mucoviscidose (Fig.4)

Fig.3



La valeur de base (PDMax) est négative, reflétant l'entrée de sodium par le canal transporteur de sodium, ENaC. La sécrétion de chlorure (Cl⁻) est surtout médiée par la protéine CFTR. La perfusion de la muqueuse avec une solution d'amiloride ① inhibe la réabsorption de sodium par la protéine ENaC, ce qui entraîne une repolarisation partielle (Δ amil). La stimulation de la sécrétion de Cl⁻, d'abord par la création d'un gradient de concentration qui la favorise (suppression du chlorure dans la solution de perfusion : ②) puis par ajout d'isoproterenol (qui stimule sélectivement l'activité CFTR : ③) ramène le potentiel vers des valeurs plus négatives.

Fig.4



La valeur de base (PDMax) est plus négative (souvent inférieure à -30 mV), reflétant la réabsorption massive de sodium consécutive à l'absence de répression de l'activité ENaC par la protéine CFTR défaillante. L'inhibition par l'amiloride ① de cette réabsorption exagérée se traduit par une repolarisation de plus grande amplitude. La stimulation de la sécrétion de chlorures (② et ③) est inefficace : STC (la somme des modifications enregistrées à la suite de ces 2 dernières étapes) est proche de zéro. Une STC tout à fait normale plaide fortement contre un diagnostic de mucoviscidose.

Un postulat des études préliminaires cliniques de l'approche qui nous occupe a été qu'une molécule efficace doit améliorer la STC. Deux autres biomarqueurs peuvent être mentionnés. Moins répandue, la mesure des courants intestinaux sur fragment de biopsie rectale entre dans l'ère d'une réelle standardisation et

concerne un tissu dont l'atteinte n'est pas celle qui fait la gravité de la maladie.

Ce dernier point vaut également pour le taux de chlorure dans la sueur. Au niveau du canal sudoripare, c'est par une limitation de la réabsorption de chlorure (et du sodium qui l'accompagne) que se traduit dans la

mucoviscidose le défaut de la protéine CFTR, résultant en l'excrétion d'une sueur plus salée.

DONNEES ACTUELLES

A ce jour, 15 études publiées ont exploré chez le patient atteint de mucoviscidose la voie pharmacologique ciblée sur le type de mutations [34-48]. Le tableau I en propose une vision globale. La première colonne du tableau réfère à la classe de mutations prioritairement visée, ce qui est commode mais pour plusieurs raisons seulement indicatif : des combinaisons de médicaments sont à anticiper (cf infra) pour les mutations de classe II en particulier, il est possible que l'Ivacaftor puisse

influencer la fonction CFTR résultant de mutations de classe IV, un effet favorable de l'Ataluren a été rapporté sur le PN de 2 patients porteurs de la mutation 3849+10kBC->T, considérée comme une mutation de classe V [39]. Le PN a été utilisé comme biomarqueur dans 14 des 15 études (avec une réponse positive dans 10 cas, dont 4 des 7 études avec placebo), le test à la sueur dans 10 des 12 études de médicaments administrés par voie générale (avec une réponse positive dans 4 cas, dont 3 études avec placebo). Les 2 études qui ont traité l'Ivacaftor sortent du lot, par la mise en évidence d'une spectaculaire diminution du taux de chlorure dans la sueur et d'une nette amélioration de la spirométrie. Plus de 80 % des patients investigués étaient des adultes.

Tableau 1 - Approche pharmacologique ciblée sur le type de mutations : études effectuées chez des patients atteints de mucoviscidose

[Réf.]	médication	modalités			patients				résultats			
		voie	durée	dosage(s)	n	placebo	Age	C	PN	[C] sudoral	VEMS	
Classe de mutation												
I	[34], 2000	Gentamicine	nasale	14 j	900 µg/j	9	-	≥ 12	1	++	NA	NA
	[35], 2001	Gentamicine	IV	7 j	± 2.5 mg/kg 3x/j	5	-	≥ 13	1	(+)	-	-
	[36], 2003	Gentamicine	nasale	14 j	900 µg/j	19	oui	≥ 9	1	+	NA	NA
	[37], 2007	Gentamicine	IV	15 j	10 mg/kg 1x/j	13	-	≥ 10	1	+	+	+
	[38], 2007	Gentamicine	nasale	14 j	1800 µg/j	11	-	≥ 12	1	-	NA	NA
	[39], 2008	Ataluren	orale	14 j	16 - 40 mg/kg/j	23	-	≥ 18	4	+	-	-
	[40], 2010	Ataluren	orale	14 j	16- 40 mg/kg/j	30	-	≥ 6	3	+	NA	-
[41], 2011	Ataluren	orale	84 j	16-40 mg/kg/j	19	-	≥ 18	1	+	NA	-	
II	[42], 1998	4PBA	orale	7 j	19 g/j	9	oui	≥ 14	1	+	-	NA
	[43], 2002	4PBA	orale	7 j	20-40 g/j	19	oui	≥ 18	1	+	-	-
	[44], 2002	CPX	orale	1 dose	1mg à 1 g	29	oui	>18	4	-	-	-
	[45], 2011	VX-809	orale	28 j	25 à 200 mg/j	72	oui	≥ 18	22	-	(+)	-
	[46], 2012	Miglustat	orale	8 j	200 mg, 3x/j	11	oui	≥ 12	1	-	-	-
III	[47], 2010	Ivacaftor	orale	14/28 j	25 à 500 mg/j	31	oui	≥ 18	18	+	+++	++
	[48], 2011	Ivacaftor	orale	336 j	150 mg, 2x/j	83	oui	≥ 12	18	NA	+++	++

* : le nombre de patients mentionnés est celui de patients présentant le type de mutation ciblé et ayant reçu la substance testée; C : nombre de centres impliqués; PN : différence de potentiel nasal ; STC : sécrétion totale de chlorure ; VEMS : volume expiratoire maximal en une seconde ; NA : non applicable (examen non pratiqué ou donnée non présentée) ; 4PBA : 4-phenylbutyrate ; CPX : 8-cyclopentyl-1,3-dipropylxanthine.

Mutations de classe I

Quatre des 5 études concernant la gentamicine et les 3 études de l'Ataluren n'incluaient pas l'usage d'un placebo.

● *Gentamicine en usage topique*

Deux études sont menées par une équipe israélienne [34,36]. La première est une petite étude pilote. Le design de la seconde est nettement plus robuste et quoique significatifs, ses résultats sont moins spectaculaires. La STC augmente après instillation nasale de gentamicine chez les patients porteurs d'une mutation de classe I. Une troisième étude est américaine [35]. L'effet de la gentamicine y est comparé avec celui de la tobramycine, un autre aminoglycoside peu actif in vitro sur les codons stop. Sur la base du nombre de conditionnements récupérés en fin d'étude, presque 30% des doses semblent ne pas avoir été administrées. Aucune modification significative des paramètres du PN n'est observée après gentamicine. Plusieurs éléments sont évoqués pour rendre compte de la discordance entre les résultats de cette étude et la précédente : a) différences entre mutations de classe I : la translecture pourrait être une stratégie plus efficace lorsqu'elle concerne des mutations donnant lieu à une protéine CFTR plus fonctionnelle [49] b) possibilité que l'administration sous formes de gouttes nasales soit plus efficace que celle sous forme de spray c) contribution plausible à une moindre reproductibilité des mesures du PN du nombre de centres impliqués (6 dans l'étude américaine contre un seul en Israël).

● *Gentamicine par voie intraveineuse*

Une première étude investigate les taux de chlorure dans la sueur et le PN - à 6 reprises - chez 5 patients porteurs d'une seule mutation de classe I (G542X :3/5) et 5 patients homozygotes F508del [37]. C'est seulement dans le premier groupe que quelques tracés de PN (4, soit 1 chez 4 des 5 patients) révèlent sous gentamicine une

normalisation de la STC. Le test à la sueur n'est pas influencé. Une seconde étude met en évidence sous gentamicine une amélioration significative de la STC et une réduction moyenne du taux de chlorure dans la sueur de 24 mmol/L chez 9 patients porteurs d'une copie de la mutation Y122X [35]. Aucun changement n'est par contre noté chez 5 patients porteurs d'autres mutations de classe I. Dans une partie distincte du travail, les auteurs démontrent in vitro une translecture en présence de gentamicine 4 à 7 fois plus efficace pour la mutation Y122X que pour les mutations W1282X, G542X et R1162X. Dans cette étude, la gentamicine a été administrée en une seule dose quotidienne. Ceci a permis d'obtenir un pic de concentration sérique (et en principe également bronchique) plus élevé que dans l'étude précédente et a pu favoriser la translecture du codon stop.

● *PTC124 (Ataluren®) par voie orale*

Kerem et al. [39] ont rapporté l'effet de cette médication chez des adultes porteurs d'au moins une mutation de classe I. Une modification de la STC d'au moins 5 mV dans le sens d'une normalisation est notée chez 16 patients sur 23. Chez plus de la moitié d'entre eux (13/23), ce paramètre réintègre alors les limites de la normalité. Ni le taux de chlorure dans la sueur ni le VEMS ne sont modifiés. De manière inattendue, l'effet sur la STC apparaît moins marqué chez les patients ayant reçu une dose plus élevée d'Ataluren. Le bénéfice en termes de STC est confirmé après une administration plus prolongée de ce traitement chez un sous-groupe de ces patients [41], avec en outre une diminution significative de la fréquence de la toux à l'éveil. Sermet et al. [40] ont étudié 30 enfants suivant un schéma comparable. L'éventail des mutations est plus varié dans cette étude française. Globalement, l'Ataluren améliore la STC d'au moins 5 mV chez la moitié des patients, la normalisant alors le plus souvent. Deux différences sont notées par rapport au travail précédent: a) la dose la plus élevée apparaît ici plus efficace b)

un effet résiduel inattendu est mis en évidence à l'issue du premier cycle, soit 2 semaines après l'interruption du traitement.

Une étude de phase III s'achève, qui a concerné pendant 48 semaines 238 patients âgés d'au moins 6 ans. L'Ataluren apparaît bien toléré. Il peut induire une augmentation réversible de la créatinine qui a parfois nécessité d'éviter l'usage concomitant de médicaments néphrotoxiques. Après 48 semaines, les patients qui ont reçu l'Ataluren présentent une tendance à un déclin moins rapide du VEMS et à une moindre fréquence d'exacerbations. Ces différences deviennent significatives, avec en particulier une réduction de 43% de la fréquence des exacerbations, si l'analyse est restreinte aux patients n'ayant pas reçu de Tobramycine inhalée pendant l'étude. Le taux de chlorure dans la sueur n'est pas influencé par le traitement. En contraste avec les études antérieures, le potentiel nasal ne l'est pas non plus [50].

Mutations de classe II

Les études décrites ci-dessous ont toutes concerné des patients homozygotes pour la mutation F508del.

● *4-Phenylbutyrate (4PBA) par voie orale*

Le 4PBA interférerait au niveau du reticulum endoplasmique avec des protéines chaperons. Dans une première étude chez 9 adultes, l'administration de 4PBA a entraîné une augmentation modeste mais significative de STC, sans influencer le test à la sueur [42]. La même équipe a conduit une seconde étude, chez 19 adultes, et confirmé ces données, montrant en outre que 20 g est la dose quotidienne maximale tolérée, que l'amélioration de STC est maximale dès après 3 jours de traitement, que le VEMS n'est pas influencé par 1 semaine de traitement [43].

● *8-cyclopentyl-1,3-dipropylxanthine (CPX) par voie orale*

Par rapport au placebo, l'administration d'une dose unique de ce composé (allant de 1 à 1000 mg) chez des adultes a été bien tolérée mais n'a induit ni modification du PN ni réduction du taux de chlorure dans la sueur [44]. La pharmacocinétique est apparue très variable d'un patient à l'autre.

● *Lumacaftor (VX-809) par voie orale*

Dans une étude multicentrique, des adultes ont reçu pendant 4 semaines soit un placebo soit ce composé à une dose quotidienne allant de 25 à 200 mg. Le Lumacaftor a été bien toléré. Il n'a induit ni augmentation du VEMS ni amélioration du PN. Le taux de chlorure dans la sueur diminuait sous traitement, mais d'une manière très modeste quoique statistiquement significative et dépendante de la dose (8 mmol/L avec la dose la plus élevée) [45].

● *Miglustat par voie orale*

Le Miglustat (N-butyldeoxynojirimicin, Zavesca ®) présente l'avantage d'être une médication déjà enregistrée comme traitement de maladies métaboliques rares (maladie de Gaucher de type I, Niemann-Pick de type C). La molécule inhiberait une glycosylation de la protéine CFTR anormale nécessaire à son interaction avec une protéine chaperon (la calnexine) pour initier sa dégradation prématurée. Dans une étude au design robuste (étude randomisée avec placebo, en double aveugle, avec cross-over) menée dans un seul centre chez 11 patients (10 adultes), le Miglustat n'a eu d'impact ni sur le VEMS ni sur le test à la sueur, ni sur le PN [46]. Des facteurs techniques discutés plus loin limitent l'interprétabilité de ce dernier point.

Mutations de classe III

Ivacaftor (VX-770, Kalydeco ®) par voie orale

Dans une première étude où 39 adultes porteurs d'au moins une copie de la mutation G551D ont

reçu par voie orale pendant 4 semaines soit ce composé (à diverses doses), soit un placebo, un effet significatif est démontré à l'avantage du premier groupe, en termes de PN (amélioration de STC), de spirométrie et surtout de taux de chlorure dans la sueur [47]. Maximal pour une dose quotidienne de 300 mg, l'impact sur ce dernier paramètre impressionne. A cette dose, le taux de chlorure s'abaisse en moyenne de près de 50 mmol/L, se normalisant (< 60 mmol/L) chez la majorité des patients. Ces résultats sont pleinement confortés dans une étude menée chez 161 patients âgés d'au moins 12 ans et porteurs d'au moins une copie de G551D, dont 78 ont été assignés au groupe placebo. Au terme de 48 semaines, le VEMS a augmenté de 367 ml en moyenne (soit 10.4 % de la valeur prédite) sous Ivacaftor, de 6 ml sous placebo ($p < 0.001$). Par rapport au placebo, la médication qui est bien tolérée permet en outre une réduction de 55% des exacerbations sur la période, une meilleure prise de poids (+2.7 kg), une amélioration très significative du volet respiratoire d'un questionnaire évaluant la qualité de vie et une réduction moyenne de 48 mmol/L du taux de chlorure dans la sueur [48]. Ces résultats spectaculaires et le caractère orphelin de la mucoviscidose ont contribué à l'agrégation en un temps record de cette médication aux Etats-Unis : depuis le 12 janvier 2012, l'Ivacaftor peut y être prescrit aux patients âgés d'au moins 6 ans et porteurs d'au moins une copie de la mutation G551D. De récentes données in vitro suggèrent que cette médication soit également efficace sur 9 autres mutations de la même classe (G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, G1349D) [51].

Pas moins d'une vingtaine de nouvelles études sont en cours ou sur le point de débiter (clinicaltrials.gov/). Plusieurs visent à mieux documenter la tolérance de la médication, notamment par l'analyse de possibles interactions médicamenteuses ou métaboliques (hépatopathie). L'une s'adressera à un sous-groupe sévèrement malade de patients porteurs d'au moins une copie de la mutation G551D (VEMS < 40

% prédit ou présence sur une liste active de transplantation pulmonaire – NCT01381289). D'autres ont pour objet de tester l'efficacité de l'Ivacaftor i) seul, sur d'autres mutations de classe III mais aussi vis-à-vis de la mutation R117H ou ii) en combinaison avec un correcteur (composés VX-809 et VX-661) vis-à-vis de la mutation F508del.

PERSPECTIVES

Potentiel nasal et STC comme outils d'évaluation

- *Reproductibilité*

Dans cette recherche, le PN s'est révélé un outil délicat, assez peu robuste. La reproductibilité de STC est plus satisfaisante au niveau d'un groupe de patients [52] qu'au niveau intra-individuel, ce qui traduit la fragilité du paramètre [53]. La meilleure façon de l'exprimer est de le faire en termes de déviation standard de la différence entre 2 mesures pratiquées au cours de sessions distinctes chez un même groupe de patients. Cette déviation standard est élevée compte tenu de la plage assez étroite des valeurs de STC observées chez les patients homozygotes pour la mutation F508del (-10 à 10 mV). Yaakov [52] et Clancy [38] ont rapporté une différence moyenne (\pm SD) entre 2 tests de -1.7 (4.4) et -0.5 (4.3) mV respectivement. Un autre centre avec une grande expertise a récemment publié une valeur de déviation standard de 7.36 mV [54], peu compatible avec l'utilisation de STC comme paramètre d'évaluation. Dans ce dernier cas cependant, une seule narine a été explorée or le moyen le plus simple d'améliorer la reproductibilité de STC reste de retenir la moyenne des valeurs des deux narines [33,38,53].

- *Valeurs de référence et sécréteurs résiduels de chlorure*

Chez les patients atteints de mucoviscidose, les valeurs moyennes de STC publiées sont proches de

0 mV, allant de 4 mV [55] à -3.3 mV [56]. La limite convenue entre valeurs normales ou suggestives de mucoviscidose varie entre -5 mV [35] et -10 mV [33,56]. Dans le contexte de l'utilisation du test à des fins diagnostiques, cette marge n'a pas d'importance pour peu que chaque laboratoire prenne soin de commencer par définir ses propres normes avec sa technique. Il en va autrement dans le cadre des études discutées plus haut, où une réponse significative en termes de STC a souvent été définie comme une modification d'au moins 5 mV dans la direction de valeurs plus négatives [54] et la normalisation de ce paramètre comme l'obtention d'une valeur égale à ou plus négative que -5 mV [35,39]. Plusieurs publications d'opérateurs expérimentés font noter l'existence chez près de 10% des patients atteints de mucoviscidose d'une STC partiellement préservée (> -5 mV) [33,43,56-58]. Simmonds et al. [54] ont même observé chez 3 patients homozygotes pour la mutation F508del des valeurs de STC > -10 mV (-11 mV, -18 mV contrôlé à -19 mV, -19 mV). La fonction respiratoire de ces patients n'était pas particulièrement favorable. Cette particularité pourrait être plus rare parmi les patients porteurs de mutations de classe I [35,39]. La signification de ces observations qui ne semblent pas avoir de portée pronostique [54,56,57] n'est pas claire mais la contribution de facteurs techniques est très probable. Elle pourrait être liée à leur impact sur la reproductibilité de la mesure ou être plus directe. Ainsi, l'utilisation d'un cathéter rempli de gel d'agar plutôt que d'un cathéter perfusé en continu déplace en moyenne les valeurs de STC de 2.3 mV vers les valeurs normales, moins positives [59].

- *Une standardisation laborieuse*

De nombreux facteurs peuvent influencer les valeurs et/ou la reproductibilité des mesures du PN [53]. Certains d'entre eux sont aujourd'hui mieux pris en compte, suite à d'importants efforts en faveur d'une standardisation des protocoles et des équipements [59-62]. Notamment, l'usage d'un cathéter nasal rempli d'un gel d'agar améliore

considérablement la stabilité des tracés et permet une réduction de 75% des artéfacts [59]. Amorcée il y a 10 ans dans l'optique de cette recherche d'un traitement curatif [60], cette standardisation reste en cours de raffinement. La disponibilité d'un premier équipement consensuel a été tardive, postérieure notamment à l'étude du Miglustat. Et il reste que la mesure du PN ne s'accommode pas d'une lecture complètement automatisée, que les tracés de faible qualité ne sont pas rares et que la multiplication des opérateurs dans les études multicentriques introduit une variabilité additionnelle.

- *STC vs taux de chlorure dans la sueur*

L'Ataluren améliore STC sans modifier le taux de chlorure dans la sueur [39]. L'Ivacaftor entraîne un effondrement du chlorure sudoral mais une amélioration seulement modeste de STC, significative mais en-deçà du seuil de -5 mV [47]. Ces données ne sont pas nécessairement contradictoires parce qu'on ne sait pas aujourd'hui dans quelle mesure une médication capable d'induire une sécrétion de chlorure par l'épithélium respiratoire doit également influencer la fonction de réabsorption d'ions par l'épithélium du canal excréteur de la glande sudoripare. Avec un coefficient de variabilité du taux de chlorure de l'ordre de 5%, le test à la sueur est plus reproductible [46,54]. Il n'est pas exclu qu'il se révèle finalement un outil plus sensible pour l'évaluation de certains traitements curatifs en tout cas. La diminution discrète mais dose-dépendante du chlorure sudoral dans l'étude du composé VX-809, sans effet mesurable sur STC, pourrait s'inscrire dans cette hypothèse.

Ivacaftor : les incertitudes

- *Tolérance*

La pharmacocinétique de l'Ivacaftor est similaire chez l'adulte en bonne santé et chez le patient atteint de mucoviscidose. Le cytochrome P3A joue

un rôle majeur dans son métabolisme. L'élimination est essentiellement digestive. Elle est réduite en cas d'atteinte hépatique, d'administration concomitante d'inhibiteurs du cytochrome P3A (dont des antimycotiques comme l'itraconazole, certains macrolides et dans une moindre mesure le jus de pamplemousse) ou de médicaments métabolisés par l'intermédiaire de ce même cytochrome (benzodiazépines comme le midazolam ...dont les taux sanguins risquent en retour d'être majorés). A l'inverse, l'usage simultané d'inducteurs puissants de ce cytochrome comme la rifampicine et certains anti-épileptiques (phenobarbital, phénytoïne, carbamazépine ...) entraîne des taux nettement plus bas d'Ivacaftor. Ce composé semble bien toléré. Les travaux publiés ne mettent pas en évidence d'effet secondaire sérieux mais l'expérience actuelle est modeste et le recul bien insuffisant s'agissant d'un traitement destiné à un usage à très long terme. En outre, la médication n'a pas encore été utilisée du tout chez le nourrisson ni le très jeune enfant.

- *Bénéfice à long terme*

Le recul manque également pour apprécier plus précisément le bénéfice escomptable de cette médication chez les patients concernés. L'amélioration du VEMS documentée est encourageante mais en réalité du même ordre que celle que peuvent induire certaines composantes du traitement symptomatique actuel. Dans quelle mesure un effet aussi spectaculaire que celui noté sur le taux de chlorure dans la sueur peut réellement être transposé à long terme en l'évitement espéré de la cascade d'évènements qui mènent normalement à la destruction pulmonaire reste à confirmer. Les fonctions de la protéine CFTR sont multiples et on ignore aujourd'hui si l'Ivacaftor corrige toutes celles qui sont déterminantes sur ce plan [63]. Une autre interrogation théorique concerne l'importance de l'absorption exagérée de sodium, également caractéristique de la mucoviscidose au niveau de l'épithélium respiratoire. Dans l'étude princeps [47], l'Ivacaftor

ne modifie pas les paramètres du PN qui reflètent cette absorption de sodium (PD Max et \square amil). Parmi les études discutées plus haut, une seule étude contrôlée d'ailleurs - qui concerne un usage topique de gentamicine - a permis de retenir un effet significatif de la médication testée sur cette absorption anormale de sodium [36]. Pourtant, c'est elle seule qui, dans un modèle de souris transgénique a pu être associée à des lésions pulmonaires proches de celles décrites dans la mucoviscidose [64,65]. Et les résultats d'une étude récente où le PN a été investigué dans un groupe particulièrement homogène de 93 adultes (98% d'entre eux présentaient une insuffisance pancréatique exocrine, 81 % étaient homozygotes pour la mutation F508del) semblent aller dans le même sens : une corrélation (négative) significative a pu être montrée entre le VEMS d'une part, PD Max et Δ amil d'autre part, mais pas entre le VEMS et la STC [54].

- *Le prix*

La prise en charge de la mucoviscidose mobilise des ressources particulièrement importantes et qui vont croissant avec la sévérité de l'atteinte. En 2004, en Allemagne, le coût annuel moyen de cette prise en charge chez 158 patients (59% d'adultes) a été évalué à plus de 41.000 € [66]. Aux Etats-Unis, la firme Vertex a commercialisé l'Ivacaftor au prix de 294.000 \$/an, concédant sa délivrance gratuite pour certains des patients les plus démunis, ce qui apparaît sans doute comme une contrepartie locale à la contribution considérable de la fondation américaine de lutte contre la mucoviscidose aux coûts de développement de cette recherche. Le prix que la firme cherche à négocier dans les pays européens est du même ordre. Il interpelle parce qu'il manque de transparence, semble trop élevé et est hors de portée des systèmes de santé européens qui sont basés sur davantage de solidarité. Il a été relevé qu'au Royaume Uni, accepter un tel prix reviendrait à consacrer à 5 % des patients la moitié des ressources attribuées à la prise en charge de la mucoviscidose, ce qui n'a

pas de sens [67]. Un des facteurs qui pourrait favoriser une baisse substantielle de ce prix serait un éventuel élargissement des indications de la molécule, y compris en dehors du domaine de la mucoviscidose [68].

CONCLUSIONS

La recherche d'un traitement fondamental de la mucoviscidose se poursuit à un rythme qui s'accélère. La voie privilégiée est aujourd'hui

clairement une approche pharmacologique ciblée en fonction du type de mutations. En ce qui concerne la mutation F508del, la combinaison d'un correcteur et d'un potentiateur semble une étape logique. En dépit de leurs limitations actuelles, les données ayant trait à l'Ivacaftor sont particulièrement encourageantes. Elles pourraient constituer un tournant sur le long chemin vers la découverte d'un traitement curatif de la maladie. Le prix de vente actuel de cette médication aux Etats-Unis pose problème.

Références

1. Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, et al. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947-2003. *Eur Respir J* 2007;29:522-6.
2. Cystic Fibrosis Foundation. www.cff.org/LivingWithCF/CareCenterNetwork
3. Lebecque P. The prognosis of cystic fibrosis – A clinician's perspective. In : Sriramulu D. Editor. *Cystic Fibrosis – renewed hopes through research*. Intech 2012. Disponible sur Internet: URL : www.intechopen.com/books/cystic-fibrosis-renewed-hopes-through-research
4. Sly P, Brenann S, Gangell C, et al. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:146-52.
5. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989;245:66-73.
6. Conese M, Ascenzioni F, Boyd AC, et al. Gene and cell therapy for cystic fibrosis: from bench to bedside. *J Cyst Fibros* 2011;10 Suppl 2:S114-28.
7. Sloane PA, Rowe SM. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein repair as a therapeutic strategy in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16:591-7.
8. Becq F. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators for personalized drug treatment of cystic fibrosis: progress to date. *Drugs* 2010;70:241-59.
9. Antoniu SA. Cystic fibrosis transmembrane regulator potentiators as promising cystic fibrosis therapies. *Expert Opin Investig Drugs* 2011;20:423-5.
10. Amaral MD. Targeting CFTR: How to Treat Cystic Fibrosis by CFTR-Repairing Therapies. *Curr Drug Targets* 2011;12:683-93.
11. Clancy JP, Jain M. Personalized medicine in cystic fibrosis: dawning of a new era. *Am J Respir Crit Care Med* 2012 Jun 21 [Epub ahead of print]
12. Becq F, Mall M, Sheppard D, et al. Pharmacological therapy for cystic fibrosis : from bench to bedside. *J Cyst Fibros* 2011;10 Suppl 2:S129-45.
13. Rogan MP, Stoltz DA, Hornick DP. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator intracellular processing, trafficking, and opportunities for mutation-specific treatment. *Chest* 2011;139:1480-90.
14. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell* 1993;73:1251-4.
15. Haardt M, Benharouga M, Lechardeur D, et al. C-terminal truncations destabilize the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator without impairing its biogenesis. A novel class of mutation. *J Biol Chem* 1999;30:274:21873-7.
16. Registre français de la mucoviscidose – Bilan des données 2010. *Vaincre la mucoviscidose et Ined*. Paris, mars 2012. Disponible sur Internet: www.registredelamuco.org

17. Amaral MD. Processing of CFTR: traversing the cellular maze--how much CFTR needs to go through to avoid cystic fibrosis? *Pediatr Pulmonol* 2005;39:479-91.
18. Kerem E. Pharmacological induction of CFTR function in patients with cystic fibrosis: mutation-specific therapy. *Pediatr Pulmonol* 2005;40:183-96.
19. Kerem B, Chiba-Falek O, Kerem E. Cystic fibrosis in Jews: frequency and mutation distribution. *Genet Test* 1997;1:35-9.
20. Welch EM, Barton ER, Zhuo J, et al. PTC124 targets genetic disorders caused by nonsense mutations. *Nature* 2007; 447: 87-91.
21. Du M, Liu X, Welch EM, et al. PTC124 is an orally bioavailable compound that promotes suppression of the human CFTR-G542X nonsense allele in a CF mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:2064-9.
22. Pichavant C, Aartsma-Rus A, Clemens P. Current status of pharmaceutical and genetic therapeutic approaches to treat DMD. *Mol Ther* 2011;19:830-40.
23. Cheng SH, Gregory RJ, Marshall J, et al. Defective intracellular transport and processing of CFTR is the molecular basis of most cystic fibrosis. *Cell* 1990;63:827-34.
24. Dalemans W, Barbry P, Champigny G, et al. Altered chloride ion channel kinetics associated with the delta F508 cystic fibrosis mutation. *Nature* 1991;354:526-8.
25. Wang F, Zeltwanger S, Hu S, et al. Deletion of phenylalanine 508 causes attenuated phosphorylation-dependent activation of CFTR chloride channels. *J Physiol*. 2000, 524 Pt 3:637-48.
26. Heda GD, Tanwani M, Marino CR. The delta F508 mutation shortens the biochemical half-life of plasma membrane CFTR in polarized epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;280: 166-74.
27. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuis P, et al. Correction of the F508del-CFTR protein processing defect in vitro by the investigational drug VX-809. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:18843-8.
28. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PD, et al. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:18825-30.
29. Comer DM, Ennis M, McDowell C, et al. Clinical phenotype of cystic fibrosis patients with the G551D mutation. *Q J Med* 2009;102:793-98.
30. Knowles M, Gatzky J, Boucher R. Increased bioelectric potential difference across respiratory epithelia in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1981;305:1489-95.
31. Middleton PG, Geddes DM, Alton EW. Protocols for in vivo measurement of the ion transport defects in cystic fibrosis nasal epithelium. *Eur Respir J* 1994;7:2050-6.
32. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborns through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. *J Pediatr* 2008;153:S4-S14.
33. Middleton PG, House HH. Measurement of airway ion transport assists the diagnosis of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:789-95.
34. Wilschanski M, Famini C, Blau H, et al. A pilot study of the effect of gentamicin on nasal potential difference measurements in cystic fibrosis patients carrying stop mutations. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:860-5.
35. Clancy JP, Bebök Z, Ruiz F, et al. Evidence that systemic gentamicin suppresses premature stop mutations in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1683-92.
36. Wilschanski M, Yahav Y, Yaacov Y, et al. Gentamicin-induced correction of CFTR function in patients with cystic fibrosis and CFTR stop mutations. *N Engl J Med* 2003;349:1433-41.
37. Sermet-Gaudelus I, Renouil M, Fajac A, et al. In vitro prediction of stop-codon suppression by intravenous gentamicin in patients with cystic fibrosis: a pilot study. *BMC Med* 2007;5:5.
38. Clancy JP, Rowe SM, Bebok Z, et al. No detectable improvements in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator by nasal aminoglycosides in patients with cystic fibrosis with stop mutations. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007;37:57-66.
39. Kerem E, Hirawat S, Armoni S, et al. Effectiveness of PTC124 treatment of cystic fibrosis caused by nonsense mutations: a prospective phase II trial. *Lancet* 2008;372:719-27.

40. Sermet-Gaudelus I, De Boeck KD, Casimir GJ, et al. Ataluren (PTC124) induces cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein expression and activity in children with nonsense mutation cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1262-72.
41. Wilschanski M, Miller LL, Shoseyov D, et al. Chronic Ataluren (PTC124) treatment of nonsense mutation cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2011;38:59-69.
42. Rubenstein RC, Zeitlin PL. A pilot clinical trial of oral sodium 4-phenylbutyrate (Buphenyl) in Δ F508-homozygous cystic fibrosis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:484-90.
43. Zeitlin PL, Diener-West M, Rubenstein RC, et al. Evidence of CFTR function in cystic fibrosis after systemic administration of 4-Phenylbutyrate. *Mol Ther* 2002;6:119-26.
44. McCarty N, Standaert T, Teresi M, et al. A phase I randomized, multicenter trial of CPX in adult subjects with mild cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002;33:90-8.
45. Clancy JP, Rowe SM, Accurso FJ, et al. Results of a phase IIa study of VX-809, an investigational CFTR corrector compound, in subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Thorax* 2012;67:12-8.
46. Leonard A, Lebecque P, Dingemans J, et al. A randomized placebo-controlled trial of miglustat in cystic fibrosis based on nasal potential difference. *J Cyst Fibros* 2012;11:231-6.
47. Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, et al. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. *N Engl J Med* 2010;363:1991-2003.
48. Ramsey B, Davies J, Mc Elvaney N, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2011;365:1663-72.
49. Rowe SM, Varga K, Rab A, et al. Restoration of W1282X CFTR activity by enhanced expression. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007;37:347-56.
50. Konstan M, Accurso F, De Boeck K, et al. Targeting class I mutations: update on Ataluren as a promising treatment for nonsense mutation CF. *Pediatric Pulmonol* 2012;47,S35:108-9.
51. Yu H, Burton B, Huang C, et al. Ivacaftor potentiation of multiple CFTR channels with gating mutations. *J Cyst Fibros* 2012;11:237-45.
52. Yaakov Y, Kerem E, Yahav Y, et al. Reproducibility of nasal potential difference measurements in cystic fibrosis. *Chest* 2007; 32:1219-26.
53. Rowe SM, Accurso F, Clancy JP. Detection of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator activity in early-phase clinical trials. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4: 387-98.
54. Simmonds N, D'Souza L, Roughton M, et al. Cystic fibrosis and survival to 40 years: a study of CFTR function. *Eur Respir J* 2011; 37:1076-82.
55. Wilschanski M, Dupuis A, Ellis L, et al. Mutations in the cystic fibrosis transmembrane regulator gene and in vivo transepithelial potential. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:787-94.
56. Leal T, Fajac I, Wallace HL, et al. Airway ion transport impacts on disease presentation and severity in cystic fibrosis. *Clin Biochem* 2008;41:764-72.
57. Wallace HL, Barker PM, Southern KW. Nasal airway ion transport and lung function in young people with cystic fibrosis *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:594-600.
58. Sermet-Gaudelus I, Girodon E, Sands D, et al. Clinical phenotype and genotype of children with borderline sweat test and abnormal nasal epithelial chloride transport. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:929-36.
59. Solomon GM, Konstan MW, Wilschanski M, et al. An international randomized multicenter comparison of nasal potential difference techniques. *Chest* 2010;138:919-28.
60. Standaert T, Boitano L, Emerson J, et al. Standardized procedure for measurement of nasal potential difference: an outcome measure in multicenter cystic fibrosis clinical trials. *Pediatr Pulmonol* 2004;37:385-92.
61. Rowe SM, Clancy JP, Wilschanski M. Nasal potential difference measurements to assess CFTR ion channel activity. In: Amaral MD, Kunzelmann K. Editors. *Cystic fibrosis, methods in molecular biology*. Springer LLC 2011
62. De Boeck K, Derichs N, Fajac I, et al. New clinical diagnostic procedures for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros* 2011;10 Suppl 2:S53-66.

63. Bush A, Davies J. Cystic fibrosis: to ion transport and beyond. *Eur Respir J* 2010;36:991-2.
64. Mall M, Grubb BR, Harkema JR, et al. Increased airway epithelial Na⁺ absorption produces cystic fibrosis-like lung disease in mice. *Nat Med* 2004;10:487-93.
65. Zhou Z, Duerr J, Johannesson B, et al. The \square EnaC-overexpressing mouse as a model of cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros*. 2011;10 Suppl 2:S172-82.
66. Heimeshoff M, Hollmeyer H, Schreyögg, et al. Cost of illness of cystic fibrosis in Germany. *Pharmacoeconomics* 2012;Jun13 [Epub ahead of print]
67. Bush A, Simmonds N. Hot off the breath: 'I've a cost for' – the 64 million dollar question. *Thorax* 2012;67:382-4.
68. Sloane PA, Shastri S, Wilhelm A, et al. A pharmacological approach to acquired cystic fibrosis transmembrane conductance regulator dysfunction in smoking related lung disease. *PLoS One* 2012;7:e39809

- ATALUREN

- Chez les patients porteurs d'au moins une mutation de classe I, les résultats cliniques de l'étude de phase III de l'Ataluren sont finalement apparus plutôt décevants (Kerem 2014), questionnant au passage les études précédentes.
- Une étude récente utilisant un modèle de laboratoire prometteur (organoïdes) ne semble pas non plus confirmer l'efficacité de l'Ataluren (Zomer-Van Ommen 2015)

- IVACAFTOR (KALYDECO ®)

1. Ivacaftor et mutation G551D

Les résultats inattendus d'une récente étude montrent qu'alors que, comme l'ORKAMBI ® (cf infra), la combinaison d'Ivacaftor et du correcteur Vx-661 est inefficace chez les patients porteurs d'une seule copie de la mutation F508del, un sous-groupe de patients fait exception : les patients porteurs du génotype F508del/G551D et préalablement traités par Ivacaftor en retirent un bénéfice additionnel, assez modeste mais significatif, du même ordre que celui observé sous ORKAMBI ® chez les patients homozygotes pour la mutation F508del (Pilewski 2015). Cette intrigante observation suggère un effet du Lumacaftor sur la mutation G551D. Si elle se confirme, elle impliquerait que même chez les patients porteurs de la mutation G551D (prototype de mutation de classe III mais la classification utilisée est souvent incertaine et/ou trop simple), l'Ivacaftor ne constituerait pas « l'ultime traitement ».

2. Autres mutations de classe III

Cliniquement, l'Ivacaftor s'est révélé aussi spectaculairement efficace chez des patients porteurs de 8 autres mutations de classe III (S1251N, G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1255P et G1349D) qu'il ne l'était vis-à-vis de ceux porteurs de la mutation G551D (De Boeck 2014). Il reste que la réponse reste variable selon les patients (certains patients ne s'améliorent pas sous Ivacaftor).

Curieusement, les quelques patients porteurs de la mutation de classe III G970R n'y sont pas apparus sensibles : il est possible que cette mutation ne soit pas réellement une mutation de classe III.

Après une brève mais singulière controverse, on admet aujourd'hui que chez les patients porteurs d'au moins une copie de ces mutations de classe III, traités par Ivacaftor, la diminution du taux de chlorure dans la sueur n'est pas corrélée à l'augmentation éventuelle du VEMS (Durmowicz 2013, Barry 2014). Pour mémoire, quelque 20 % de ces patients ne voient pas leur fonction respiratoire (spirométrie) s'améliorer significativement sous Ivacaftor. La fréquence des exacerbations diminue de moitié mais ces exacerbations ne disparaissent pas.

Chez ces patients porteurs d'au moins une des mutations de classe III reprises plus haut, de multiples autres bénéfices ont été publiés (diminution de la fréquence d'isolement du *Pseudomonas aeruginosa*, moindres lésions au CT-scann thoracique ...) pour certains anecdotiques (diminution de kératodermie palmaire aquagénique). Les observations « négatives » (survenue par exemple chez certains patients sous Ivacaftor d'une complication très évocatrice de la mucoviscidose comme l'ABPA) ne font l'objet d'aucune diffusion.

3. Ivacaftor et mutation F508del

La mutation F508del est de très loin la plus fréquente des mutations du gène CFTR. Elle est la cible prioritaire des efforts de la recherche.

Chez les patients porteurs de 2 copies de la mutation F508del, l'Ivacaftor (KALYDECO ®) seul est inefficace (Flume 2012).

3. Ivacaftor et mutations de classe IV, V ...

L'Ivacaftor peut théoriquement être efficace vis-à-vis de ces mutations, dont la seule réellement fréquente est R117H. La sévérité de R117H est très variable, habituellement très faible lorsqu'elle est associée (comme, à la différence de pays anglo-saxons, c'est presque toujours le cas en France ou en Belgique,) à un background 7 ou 9 T. Au point qu'en France, R117H-7T n'est plus inclus dans le panel des mutations recherchées dans le cadre du dépistage néonatal.

Il reste que certains patients porteurs notamment d'une mutation R117H-5T peuvent présenter une atteinte respiratoire significative et même sévère et très probablement alors tirer bénéfice de l'Ivacaftor (Carter 2015).

4. Le prix

-Le prix demandé par la firme pour cette médication reste opaque et déraisonnable. Il est maintenant négocié pays par pays, dans un secret de mauvais augure. Au niveau européen, on ne peut que regretter l'absence de plateforme commune qui permettrait une négociation plus globale, plus équilibrée et peut-être plus contrôlable de ce prix. Favorisé par les organismes d'agrément de peur que les firmes ne se désintéressent de trop petits marchés, le créneau des maladies orphelines est aujourd'hui devenu très attractif et rentable pour l'industrie.

En savoir plus : « [Kalydeco ® et Orkambi ® : à propos du prix de l'Ivacaftor](#) »

● IVACAFTOR + LUMACAFTOR (ORKAMBI ®)

Chez les patients porteurs d'une seule copie de la mutation F508 del, l'association de 2 composés de la firme Vertex (Ivacaftor & Lumacaftor : ORKAMBI ®) n'apporte pas de bénéfice.

Mais chez les patients porteurs de 2 copies de la mutation F508del, l'association Ivacaftor & Lumacaftor apparaît modestement contributive. Le taux de chlorure dans la sueur ne baisse que de 12.6 mmol/L (Boyle 2014). L'amélioration moyenne du VEMS reste inférieure à 4% (ce paramètre ne s'améliorant d'au moins 5 % que chez un peu plus de la moitié des patients) et la fréquence des exacerbations est réduite d'environ un tiers (Wainwright, 2015). Intéressante sur le plan conceptuel, cette association ne constitue à l'évidence pas « le traitement » de la mutation F508del (Davis, 2015).

Récemment, des données de laboratoire ont suggéré un effet inattendu, contreproductif, de l'association de l'Ivacaftor à des correcteurs comme le lumacaftor ou le composé VX- 661 sur des cellules exprimant la mutation F508del (Cholon 2014, Veyt 2014). Cet effet dépend de la dose d'Ivacaftor et semble lié à une déstabilisation de la protéine F508del atteignant la membrane cellulaire (Mall, 2014).

Ces résultats très mitigés et ces données de laboratoire n'ont pas empêché la firme d'introduire rapidement une demande d'agrément aux USA d'abord (échéance le 5/7/2015). Le prix qu'elle réclame pour cette combinaison est déraisonnable (259.000 \$/an) ...

- DE NOUVELLES MOLECULES

La bonne nouvelle est sans doute que les pistes médicamenteuses (modulateurs de la fonction CFTR) se multiplient et se diversifient, avec une attention particulière vis-à-vis de la mutation F508del (Yang, 2015).

Cette concurrence est a priori plus que bienvenue.

Citons notamment :

- Le composé QBW251 de Novartis, qui est un autre modulateur.
- Les composés N6022 de Novalis (un inhibiteur de S-nitrosoglutathionréductase) et BAY63-2521 (riociguat) vont être étudiés chez les patients homozygotes pour la mutation F508del

...

Parmi d'autres, 3 liens du web permettent de suivre ces pistes, passé la « simple déclaration d'intention » (marketing) :

a) la célèbre page pipe-line du site de l'association américaine de lutte contre la mucoviscidose (CFF)

<http://www.cff.org/research/DrugDevelopmentPipeline/>

b) la page des études en cours au niveau du réseau européen de recherche clinique (ECFS-CTN)

<https://www.ecfs.eu/ctn/clinical-trials>

c) la page d'accueil du site répertoriant les études cliniques enregistrées

<https://clinicaltrials.gov/>

REFERENCES

- Barry PJ, Jones AM, Webb AK, Horsley AR. Sweat chloride is not a useful marker of clinical response to Ivacaftor. *Thorax*. 2014; 69: 586-587.
- Boyle MP, Bell SC, Konstan MW, McColley SA et al. A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014 Jul;2(7):527-38.
- Carter S, Kelly S, Caples E, Grogan B et al. Ivacaftor as salvage therapy in a patient with cystic fibrosis genotype F508del/R117H/IVS8-5T. *J Cyst Fibros*. 2015 Feb 16. pii: S1569-1993(15)00012-0.doi: 10.1016/j.jcf.2015.01.010.
- Cholon DM, Quinney NL, Fulcher ML et al. Potentiator ivacaftor abrogates pharmacological correction of Δ F508 CFTR in cystic fibrosis. *Sci Transl Med*. 2014 ; 6 (246):246ra96.
- Davis PB. Another Beginning for Cystic Fibrosis Therapy. *N Engl J Med*. 2015 May 17. [Epub ahead of print]
- De Boeck K, Munck A, Walker S et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *J Cyst Fibros*. 2014 ; 13 : 674-680.
- Durmowicz AG, Witzmann KA, Rosebraugh CJ et al. Change in sweat chloride as a clinical end point in cystic fibrosis clinical trials: the ivacaftor experience. *Chest*. 2013; 143: 14-18.
- Flume PA, Liou TG, Borowitz DS et al. Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Chest*. 2012 Sep;142(3):718-24.
- Kerem E, Konstan MW, De Boeck K et al. (Cystic Fibrosis Ataluren Study Group). Ataluren for the treatment of nonsense-mutation cystic fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2014 Jul;2(7):539-47.
- Mall MA, Sheppard DN. Chronic ivacaftor treatment: Getting F508del-CFTR into more trouble? *J Cyst Fibros*. 2014; 13: 605-607.
- Pilewski JM, Cooke J., Lekstrom-Himes J. et al. VX-661 in combination with ivacaftor in patients with cystic fibrosis and the F508del-CFTR mutation. *J Cyst Fibros*. 2015 ; 14, Suppl. 1, Page S1 (Abstract)
- Veit G, Avramescu RG, Perdomo D et al. Some gating potentiators, including VX-770, diminish Δ F508-CFTR functional expression. *Sci Transl Med*. 2014; 6 (246): 246ra97.
- Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW et al. (TRAFFIC and TRANSPORT Study Groups). Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015 May 17. [Epub ahead of print]
- Yang H, Ma T. F508del-cystic fibrosis transmembrane regulator correctors for treatment of cystic fibrosis: a patent review. *Expert Opin Ther Pat*. 2015 May 14:1-12. [Epub ahead of print]
- Zomer-van Ommen DD, Vijftigschild LA, Kruijselbrink E et al. Limited premature termination codon suppression by read-through agents in cystic fibrosis intestinal organoids. *J Cyst Fibros*. 2015 Aug 5. pii: S1569-1993(15)00169-1.