



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

## THÈSE

Pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 8 mars 2018 par

Mme LACHENAL Anaïs

Née le 6 juillet 1993

A Rillieux-la-Pape

\*\*\*\*\*

### **Mucoviscidose et médecine personnalisée : l'avancée des thérapies protéiques.**

\*\*\*\*\*

#### JURY

Mme VINCIGUERRA Christine, Professeure des Universités – Présidente du jury

Mme CONSTANT Hélène, Docteur en Pharmacie – Directrice de thèse

Mme BOLON-LARGER Magali, Maître des Conférences des Universités – Membre du jury

# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université
- Présidence du Conseil Académique
- Vice-Président du Conseil d'Administration
- Vice-Président de la Commission Recherche
- Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire

Frédéric FLEURY  
Hamda BEN HADID  
Didier REVEL  
Fabrice VALLEE  
Philippe CHEVALIER

## Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

### SANTE

UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directrice : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrice : Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation (ISTR)	Directrice : Dominique SEUX Directeur : Xavier PERROT
Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT

### SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Faculté des Sciences et Technologies UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : Fabien DE MARCHI Directeur : Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : Emmanuel PERRIN
I.U.T. LYON 1 Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)	Directeur : Christophe VITON Directeur : Nicolas LEBOISNE
ESPE	Directeur : Alain MOUGNIOTTE
Observatoire des Sciences de l'Univers	Directrice : Isabelle DANIEL

**UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**  
**ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon**

**LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES**

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE**

**CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)  
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)  
Madame Anne DENUZIERE (MCU)  
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)  
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)  
Monsieur Waël ZEINYEYEH (MCU)

**PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)  
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)  
Madame Françoise FALSON (Pr)  
Monsieur Hatem FESSI (Pr)  
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)  
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU-HDR)  
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)  
Madame Giovanna LOLLO (MCU)  
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)  
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)

**BIOPHYSIQUE**

Madame Laurence HEINRICH (MCU)  
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)  
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)  
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU-HDR)  
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE**

**DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)  
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

**ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)  
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)  
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

**INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

**HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

**INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)  
Madame Claire GAILLARD (MCU)

### **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**

Madame Alexandra CLAYER-MONTEBAULT (MCU)  
Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)  
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)  
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

### **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)  
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)  
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU - HDR)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT**

### **CHIMIE ORGANIQUE**

Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)  
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)  
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)  
Madame Christelle MARMINON (MCU)  
Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)  
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)

### **CHIMIE THERAPEUTIQUE** Monsieur

Marc LEBORGNE (Pr)  
Monsieur Thierry LOMBERGET (Pr)  
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

### **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)  
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)  
Madame Isabelle KERZAON (MCU)  
Monsieur Serge MICHALET (MCU)

### **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**

Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)  
Madame Catherine RIOUFOL (PU- PH)  
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)  
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)  
Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)  
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)  
Monsieur Teddy NOVAIS (AHU)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE**

### **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)  
Madame Léa PAYEN (PU-PH)  
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)  
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH-HDR)

## **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (Pr)  
Madame Kiao Ling LIU (MCU)  
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

## **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Michel TOD (PU – PH)  
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)  
Monsieur Roger BESANCON (MCU)  
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)  
Madame Evelyne CHANUT (MCU)  
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)  
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)

## **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

## **ENSEIGNANTS ASSOCIES TEMPORAIRES**

Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST)  
Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A**

### **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)  
Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH)  
Madame Morgane GOSSEZ (AHU)

### **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)  
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)  
Madame Sarah HUET (AHU)  
Monsieur Yohann JOURDY (AHU)

### **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)  
Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH-HDR)  
Madame Florence MORFIN (PU – PH)  
Monsieur Didier BLAHA (MCU)  
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)  
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)  
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)  
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)

### **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)  
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)  
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B**

### **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)  
Madame Caroline MOYRET-LALLE (Pr)  
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)  
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)  
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)  
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)  
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)  
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)  
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)  
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

### **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)  
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

## **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)  
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)  
Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-PAST)  
Madame Valérie VOIRON (MCU-PAST)

### **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques (AHU)**

Monsieur Alexandre JANIN

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

Madame Camille ROZIER

**Pr** : Professeur

**PU-PH** : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

**MCU** : Maître de Conférences des Universités

**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

**HDR** : Habilitation à Diriger des Recherches

**AHU** : Assistant Hospitalier Universitaire

**PAST** : Personnel Associé Temps Partiel

# Remerciements

## Aux membres du jury,

### **À Madame Constant,**

*Docteur en pharmacie - Groupement Hospitalier Est.*

Pour avoir accepté de diriger et de mener à bien cette thèse. Je vous remercie sincèrement pour le temps que vous m'avez accordé, pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail et vos conseils avisés.

### **À Madame Vinciguerra,**

*Directrice de la faculté de pharmacie de Lyon – Professeure des Universités.*

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

### **À Madame Bolon-Larger,**

*Maître des conférences des Universités.*

Je vous remercie pour avoir accepté de faire partie des membres du jury ainsi que pour votre disponibilité lors de mon stage hospitalier.

## Au Professeur Reix,

*Chef de service de pneumologie pédiatrique - Hôpital Femme-Mère-Enfant du Groupement Hospitalier Est.*

Je tiens à vous adresser mes sincères remerciements pour vos nombreux conseils et pour le partage de vos connaissances concernant la mucoviscidose. Merci de m'avoir permis de découvrir votre service durant mon stage hospitalier.

## À ma famille,

### **À mes parents,**

Grâce à qui j'ai pu réaliser mes études dans les meilleures conditions possibles. Merci de m'avoir encouragée durant toutes ces années, pour vos conseils et votre soutien dans mes (nombreuses) prises de décisions.

### **À mes sœurs, à ma cousine,**

Merci pour votre présence, pour tous ces moments de détente et de fous rires.



**À mes grands-parents,**

Merci pour l'intérêt que vous avez porté à mes études et pour toutes vos attentions.  
À mon grand-père Guy, merci pour ta patience et pour ces longues heures de relecture... On peut enfin le dire : « Ça, c'est fait ! »  
À ma grand-mère Michèle, pour m'avoir donné la force de persévérer.

**À mes amis,**

**Anna, Anaïs et Léna,**

Pour toutes ces années de complicité, pour votre soutien depuis toujours.

**Marine, Marion, Manon, Damien, Sylvain et Clément,**

Merci pour ces six années passées ensemble, les week-ends au ski, les parties de Uno et les œufs mayo.

Remerciements .....	7
Liste des tableaux.....	13
Liste des figures.....	15
Liste des abréviations.....	17
Introduction .....	19
Première partie.....	21
1. Épidémiologie .....	22
1.1. Au niveau mondial.....	22
1.2. En France .....	23
2. Physiopathologie et manifestations cliniques.....	26
2.1. Les différentes atteintes et leurs prises en charge respectives .....	26
2.1.1. Respiratoire.....	27
2.1.1.1. Physiologie pulmonaire.....	27
2.1.1.2. Physiopathologie au cours de la mucoviscidose.....	28
2.1.1.3. Les manifestations respiratoires.....	31
2.1.1.4. Prise en charge des atteintes respiratoires .....	32
2.1.1.5. Évolutions défavorables .....	39
2.1.2. Digestive.....	51
2.1.2.1. Pancréatique .....	51
2.1.2.2. Intestinale .....	55
2.1.2.3. Hépatobiliaire .....	58
2.1.2.4. Reflux gastro-œsophagien .....	61
2.1.3. Atteinte des glandes sudorales et déshydratation aiguë.....	62
2.1.4. Développement pubertaire et fertilité.....	63
2.1.4.1. Hommes .....	63
2.1.4.2. Femmes .....	63
2.1.5. Nutritionnelle.....	64
2.1.5.1. Physiopathologie de la dénutrition.....	64
2.1.5.2. Prise en charge de la dénutrition.....	65
2.1.6. Autres atteintes.....	67
2.1.6.1. Rénale.....	67
2.1.6.2. Cardiaque.....	67
2.1.6.3. Ostéo-articulaire.....	68
2.1.6.4. Cancers .....	70

2.2.	Prise en charge non médicamenteuse associée :	73
2.2.1.	Les bénéfices d'une activité physique régulière	73
2.2.2.	Éducation thérapeutique des patients (ETP)	74
2.2.2.1.	Les enjeux de l'observance.	75
2.2.2.2.	Le but de l'ETP.	76
2.2.2.3.	ETP dans la prise en charge respiratoire	77
2.2.2.4.	ETP dans la prise en charge nutritionnelle	78
2.2.2.5.	Le rôle du Pharmacien.	80
2.2.2.6.	Prise en charge psycho-sociale	80
2.2.3.	Hygiène et prévention.	80
2.2.3.1.	Hygiène	80
2.2.3.2.	Prévention.	81
2.2.4.	Les centres de prise en charge et de coordination	83
2.2.4.1.	Les Centres de Référence Maladies Rares (CRMR)	83
2.2.4.2.	Société Française de la Mucoviscidose (SFM)	84
2.2.4.3.	Les Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM)	84
2.2.4.4.	Association « Vaincre la Mucoviscidose ».	86
3.	Dépistage	88
3.1.	Prénatal.	88
3.1.1.	Justification du dépistage prénatal de la mucoviscidose	88
3.1.2.	Tests invasifs : Amniocentèse et biopsie des villosités choriales.	88
3.1.3.	Test non invasif : Étude des cellules fœtales dans le sang maternel	90
3.2.	Néonatal	91
3.2.1.	Trypsine immunoréactive (TIR)	91
3.2.2.	Recherche de mutations du gène CFTR	92
3.2.3.	Test de la sueur	92
3.2.4.	Différence de potentiel nasal (DDP)	92
4.	Diagnostic clinique.	93
5.	Suivi mucoviscidose et examens complémentaires de la mucoviscidose.	95
6.	Aspect génétique	96
6.1.	Le gène de la mucoviscidose et la transmission	96
6.2.	Le CFTR.	97
6.2.1.	Protéine CFTR	97
6.2.1.1.	Structure	97
6.2.1.2.	Localisation	98

6.2.1.3.	Biosynthèse.....	98
6.2.1.4.	Fonctionnement .....	99
6.2.2.	Mutation du CFTR .....	101
6.2.2.1.	Les différentes classes de mutations .....	101
6.2.2.2.	Les mutations les plus fréquentes .....	105
6.3.	Corrélation génotype-phénotype.....	106
Deuxième partie .....		107
1.	Médecine personnalisée dans le cadre de la mucoviscidose .....	108
1.1.	Définition de la médecine personnalisée.....	108
1.2.	Médecine personnalisée et mucoviscidose : les grands axes thérapeutiques.....	109
2.	Les thérapies protéiques.....	111
2.1.	Thérapies visant les mutations de classe 1 : Ataluren (PTC124).....	111
2.2.	Thérapie visant les mutations de classe 3 et 4 : Ivacaftor (VX-770) – Kalydeco® .....	112
2.2.1.	Mise sur le marché .....	112
2.2.2.	Indication thérapeutique .....	113
2.2.3.	Propriétés pharmacodynamiques.....	114
2.2.3.1.	Mécanisme d'action .....	114
2.2.3.2.	Études précliniques .....	115
2.2.3.3.	Études cliniques .....	117
2.2.4.	Propriétés pharmacocinétiques .....	137
2.2.4.1.	Paramètres pharmacocinétiques.....	137
2.2.4.2.	Schéma d'administration.....	138
2.2.4.3.	Contre-indications.....	142
2.2.4.4.	Interactions médicamenteuses .....	143
2.2.4.5.	Effets indésirables .....	144
2.2.5.	Mise en garde et précautions d'emploi.....	146
2.2.5.1.	Hépatique.....	146
2.2.5.2.	Ophthalmique .....	146
2.2.5.3.	Style de vie .....	146
2.3.	Thérapie visant la mutation de classe 2 : Ivacaftor (VX 770) / Lumacaftor (VX 809) – ORKAMBI®.....	147
2.3.1.	Mise sur le marché .....	147
2.3.2.	Indication thérapeutique .....	148
2.3.3.	Propriétés pharmacodynamiques.....	148
2.3.3.1.	Mécanisme d'action .....	148

2.3.3.2.	Études précliniques .....	149
2.3.3.3.	Études cliniques .....	151
2.3.4.	Propriétés pharmacocinétiques .....	159
2.3.4.1.	Paramètres pharmacocinétiques .....	159
2.3.4.2.	Schéma d'administration .....	161
2.3.4.3.	Contre-indications .....	164
2.3.4.4.	Interactions médicamenteuses .....	164
2.3.4.5.	Effets indésirables .....	167
2.3.5.	Mises en garde et précautions d'emploi .....	169
2.3.5.1.	Pression artérielle et fréquence cardiaque : .....	169
2.3.5.2.	Hépatique.....	169
2.3.5.3.	Événements respiratoires.....	170
2.3.5.6.	Ophthalmologique.....	170
2.4.	Les thérapies protéiques en cours d'évaluation .....	171
2.4.1.	Étude de phase III : Tezacaftor (VX-661) et Ivacaftor (VX-770).....	171
2.4.1.1.	Études incluant des patients de plus de 12 ans.....	171
2.4.1.2.	Étude concernant la population pédiatrique.....	175
2.4.2.	Étude de phase II : VX-440 + Tezacaftor + Ivacaftor .....	177
2.4.3.	Étude de phase II : VX-152 + Tezacaftor + Ivacaftor .....	178
2.4.4.	Étude de phase IIa : VX-371 + Lumacaftor + Ivacaftor .....	180
2.4.5.	Étude de phase II : VX-659 + Tezacaftor + Ivacaftor ou VX-659 + Tezacaftor + VX-561 .....	181
2.4.6.	Étude de phase I / II : VX-445 + Tezacaftor + Ivacaftor ou VX-445 + Tezacaftor + VX-561 .....	183
3.	Le coût des thérapies protéiques.....	187
3.1.	KALYDECO® .....	187
3.2.	ORKAMBI® .....	188
4.	Les thérapies géniques.....	189
	CONCLUSIONS .....	191
	Bibliographie : .....	193

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Nombre de patients atteints de la mucoviscidose recensés en 2015 par pays.....	22
Tableau 2 : Bilan global au 31/12/2016 depuis l'origine du dépistage (en 2002).....	24
Tableau 3 : Molécules utilisées dans le traitement de Staphylococcus Aureus au cours de la mucoviscidose et leurs posologies. ....	42
Tableau 4 : Sensibilité aux antibiotiques de Pseudomonas Aeruginosa.....	43
Tableau 5 : Principaux antibiotique utilisés par voie intraveineuse pour traiter Pseudomonas Aeruginosa.....	47
Tableau 6 : Principales manifestations cliniques au cours de la mucoviscidose et leur prise en charge. ....	71
Tableau 7 : Évaluation de l'observance des patients pour les traitements utilisés au cours de la mucoviscidose.....	75
Tableau 8 : Exemple de compétences et objectifs d'apprentissage sur le thème "Respiratoire" selon le parcours scolaire.....	79
Tableau 9 : Signes cliniques évoquant la mucoviscidose.....	93
Tableau 10 : Les 6 classes de mutations du CFTR. ....	104
Tableau 11 : Prévalence des 10 mutations les plus fréquentes après la mutation F508del (Registre Français de la Mucoviscidose 2016). ....	106
Tableau 12 : La mucoviscidose : vers une stratégie thérapeutique adaptée en fonction des différentes classes de mutations.....	110
Tableau 13 : Étude STRIVE : Résultats sur les critères principaux et secondaires d'évaluation après 24 semaines de traitement. ....	118
Tableau 14 : Étude ENVISION : Résultats sur les critères principaux et secondaires d'évaluation après 24 semaines de traitement. ....	120
Tableau 15 : Effet de l'ivacaftor sur différents paramètres après 16 semaines de traitement. ....	123
Tableau 16 : Étude KONNECTION : Période 1 : Résultats des critères principaux et secondaires après 8 semaines de traitement. ....	126
Tableau 17 : Étude R117H : Résultats après 24 semaines de traitements.....	128
Tableau 18 : Tableau récapitulatif des différents essais cliniques impliquant la prise d'ivacaftor. .	133
Tableau 19 : Interactions médicamenteuses en cas d'association de l'ivacaftor à d'autres médicaments. ....	143
Tableau 20 : Effets indésirables chez les patients âgés de plus de 2 ans traités par KALYDECO®. ....	144
Tableau 21 : Variation du taux d'ASAT et d'ALAT en pourcentage pour les groupes ORKAMBI® et PLACEBO dans les études VOICE et VX809-109.....	156
Tableau 22 : Tableau récapitulatif des différents essais cliniques impliquant la prise d'ivacaftor et de lumacaftor. ....	158
Tableau 23 : Interactions médicamenteuses en cas d'association de l'ORKAMBI® avec d'autres médicaments. ....	165
Tableau 24 : Effets indésirables chez les patients âgés de plus de 12 ans traités par ORKAMBI®. ....	167
Tableau 25 : Tableau récapitulatif des essais cliniques impliquant la combinaison Tezacaftor et Ivacaftor. ....	176
Tableau 26 : Tableau décrivant le schéma d'administration pour l'étude de phase IIa évaluant l'efficacité du VX-371 chez des patients homozygotes pour la mutation F508del et traités par ORKAMBI®.....	180

Tableau 27 : Tableau décrivant le schéma d'administration pour l'étude de phase II évaluant l'association du VX-659 au tezacaftor et à l'ivacaftor ou au tezacaftor et au VX-561 chez des patients homozygotes pour la mutation F508del ou chez des patients portant une mutation F508del et une mutation résiduelle. ....	182
Tableau 28 : Tableau décrivant le schéma d'administration pour l'étude évaluant l'association du VX-445 au tezacaftor et à l'ivacaftor ou au tezacaftor et au VX-561 chez des patients homozygotes ou hétérozygotes pour la mutation F508del (avec une mutation résiduelle). ....	184
Tableau 29 : Tableau récapitulatif des essais cliniques en cours. ....	186

## Liste des figures

Figure 1 : Prévalence de la mucoviscidose par département (nombre de patients pour 100 000 habitants). .....	23
Figure 2: Évolution du nombre de patients depuis 1992 avec une représentation du nombre d'adultes et d'enfants touchés. (Registre Français de la mucoviscidose 2016). .....	25
Figure 3 : Les organes atteints par la mucoviscidose.....	26
Figure 4 : Physiologie des cellules de l'épithélium respiratoire.....	28
Figure 5 : Physiopathologie des cellules de l'épithélium respiratoire au cours de la mucoviscidose. ....	29
Figure 6 : Mécanisme de l'atteinte pulmonaire au cours de la mucoviscidose. ....	30
Figure 7 : Produits administrés en aérosolthérapie par classe d'âge (Registre Français de la Mucoviscidose 2016). ....	33
Figure 8 : Bactéries cliniquement importantes par classe d'âge (Registre Français de la Mucoviscidose 2016). ....	40
Figure 9 : Infection pulmonaire à <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> dans la mucoviscidose.....	43
Figure 10 : Artériographie bronchique avant et après embolisation artérielle bronchique d'un patient atteint de mucoviscidose ayant présenté une hémoptysie massive. ....	49
Figure 11 : Hypothèse physiopathologique de l'atteinte hépatique de la mucoviscidose.....	59
Figure 12 : Proposition d'arbre décisionnel pour déterminer l'indication d'une transplantation hépatique lorsqu'une indication de transplantation pulmonaire a été posée ( <i>VO = Varices CEsophagiennes</i> ).....	61
Figure 13 : Méthode de supplémentation en vitamine D au cours de la mucoviscidose. Ces 4 étapes permettent d'obtenir un taux sérique de 30ng/mL de 25(OH) D2-D3. ....	69
Figure 14 : Parcours du patient au centre du réseau de soin. (ALLP : Association Lyonnaise de Logistique Post hospitalière). ....	86
Figure 15 : Prélèvement de villosité choriales par voie transabdominale. ....	89
Figure 16 : Schéma du prélèvement de liquide amniotique.....	89
Figure 17 : Les différents profils de l'analyse génétique du locus F508 dans l'ADN des cellules fœtales trophoblastiques circulantes dans le sang de 3 mères. A : Profil hétérozygote (fœtus porteur sain), B : Profil homozygote sain, C : Profil homozygote muté (fœtus atteint de mucoviscidose)..	90
Figure 18 : Organigramme du dépistage néonatal de la mucoviscidose. ....	91
Figure 19 : Risque de transmission de la mucoviscidose pour l'enfant à naître. Gène normal (A) et gène muté (a). ....	96
Figure 20 : Structure de la protéine CFTR. ....	97
Figure 21 : Mécanismes d'ouvertures du canal CFTR. ....	99
Figure 22 : Régulation des courants ioniques transmembranaires par la protéine CFTR. ....	100
Figure 23 : Protéine CFTR physiologique.....	101
Figure 24 : Mutation de classe I de la protéine CFTR. ....	102
Figure 25 : Mutation de classe II de la protéine CFTR. Défaut de maturation.....	102
Figure 26 : Mutation de classe III de la protéine CFTR. Défaut de régulation.....	103
Figure 27 : Mutation de classe IV de la protéine CFTR. Conductance des ions réduite. ....	103
Figure 28 : Mutation de classe V de la protéine CFTR. Réduction du niveau d'expression. ....	104
Figure 29 : Représentation des différentes classes de mutation du gène CFTR au sein de la cellule épithéliale. ....	105
Figure 30 : Structure chimique de l'ivacaftor.....	114
Figure 31 : Mécanisme d'action de l'ivacaftor sur le CFTR. ....	114



Figure 32 : Différentes périodes de traitement durant l'étude KONNECTION.....	125
Figure 33 : Étude 7 : Variation de la valeur absolue du VEMS en pourcentage après avoir reçu de l'ivacaftor ou le placebo. (ppFEV = percent predicted Forced Expiratory Volume = Variation de la VEMS prévue exprimée en pourcentages.) .....	132
Figure 34 : Études in-vitro sur l'effet de l'ivacaftor sur des lignées cellulaires présentant différentes mutations de la protéine CFTR.....	136
Figure 35 : Image représentant les comprimés de 150 mg d'ivacaftor (KALYDECO®).....	139
Figure 36 : Figure 44 : Image représentant les granulés de 50 ou 75 mg d'ivacaftor (KALYDECO®).....	140
Figure 37 : Structure chimique de l'ivacaftor et du lumacaftor.....	149
Figure 38 : Courbe de variation absolue du VEMS en pourcentage chez les patients ayant bénéficié du traitement ORKAMBI® - ORKAMBI® ou PLACEBO- ORKAMBI® .....	154
Figure 39 : Boîte et comprimés d'ORKAMBI® 100 mg de lumacaftor et 125 mg d'ivacaftor. ....	162
Figure 40 : Boîte et comprimés d'ORKAMBI® 200 mg de lumacaftor et 125 mg d'ivacaftor. ....	162
Figure 41 : Schéma d'administration de l'étude associant tezacaftor, ivacaftor et la molécule VX-440.....	177
Figure 42 : Schéma d'administration de l'étude de phase II associant tezacaftor, ivacaftor et la molécule VX-152.....	179

## Liste des abréviations

**ABC** : ATP Binding Cassette  
**ABPA** : Aspergillose Broncho-Pulmonaire Allergique  
**ADN** : Acide Désoxyribonucléique  
**AES** : Allocation d'Éducation Spéciale  
**AFDPHE** : Association Française pour le Dépistage et Prévention des Handicaps de l'Enfants  
**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché  
**AMPc** : Adénosine Monophosphate Cyclique  
**APQ** : Activité Physique Quotidienne  
**ASAT** : Aspartate AminoTransférases  
**ALAT** : Alanine AminoTransférase  
**ASC** : Aire Sous la Courbe  
**ASMR** : Amélioration du Service Médical Rendu  
**ATP** : Adénosine-Triphosphate  
**ATU** : Autorisation Temporaire d'Utilisation  
**Ca<sup>2+</sup>** : Ion Calcium  
**CACC** : Canaux Chlorure Calcium Dépendant  
**CFQ-R** : Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised  
**CFTR** : Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator  
**CFTR-RD** : CFTR-Related Disorder  
**Cl<sup>-</sup>** : Ions Chlorures  
**CLIN** : Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales  
**cm** : centimètre  
**C<sub>max</sub>** : Concentration maximale observée  
**CMC** : Clairance MucoCiliaire  
**CMM** : Conseil Médical de la Mucoviscidose  
**CNM** : Conseil National de la Mucoviscidose  
**CNO** : Complément Nutritionnel Oral  
**CRCM** : Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose  
**CRM** : Centre de Référence Maladie Rare  
**CVF** : Capacité Vitale Fonctionnelle  
**DMO** : Densité Minérale Osseuse  
**DMRH** : Dose Maximale Recommandée chez l'Homme  
**DS** : Déviation Standard  
**DMT** : Dose Maximale Tolérée  
**DXA** : Absorptiométrie Biphotonique à Rayons X  
**EFR** : Explorations Fonctionnelles Respiratoires  
**EFX** : Exploration Fonctionnelle à l'Exercice  
**EMA** : Agence Européenne du Médicament  
**ENaC** : Epithelial Na Channel  
**EP** : Extraits Pancréatiques  
**ETP** : Education Thérapeutique du Patient  
**FDA** : Food and Drug Administration  
**g** : gramme  
**GIP** : Glucose-Dependent Insulinotropic Peptide  
**GLP1** : Glucagon-Like Peptide-1  
**h** : heure  
**HAS** : Haute Autorité de Santé  
**HbA1c** : Hémoglobine Glyquée  
**HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>** : Ion Bicarbonate

**HGPO** : Hypoglycémie Provoquée par Voie Orale  
**HPST** : Hôpital Patient Santé Territoire  
**HSP** : Heat Shock Proteins  
**ICSI** : Intra Cytoplasmic Sperm Injection  
**IMC** : Indice de Masse Corporel  
**INPES** : Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé  
**INR** : International Normalized Ratio  
**InVS** : Institut de Veille Sanitaire  
**IV** : Intraveineux  
**j** : jour  
**kDa** : Kilodalton  
**kg** : Kilogramme  
**L** : Litre  
**L/h** : Litre par heure  
**m<sup>2</sup>** : Mètre carré  
**mg** : Milligramme  
**MedDRA** : Medical Dictionary for Regulatory Activities  
**mL** : Millilitre  
**mmoL** : Millimole  
**mmol/L** : Millimole par litre  
**MSD** : Membrane Spanning Domain  
**Na<sup>+</sup>** : Ion Sodium  
**NaCl** : Chlorure de Sodium  
**NBD** : Nucleotide Binding Domain  
**ng/mL** : Nanogramme par millilitre  
**OMS** : Organisation Mondiales de la Santé  
**ORCC** : Outwardly Rectifying Chloride Channel  
**ORL** : Otorhinolaryngé  
**PCR** : Réaction en chaine par polymérase  
**PEP** : Pression expiratoire positive  
**P-gp** : Glycoprotéine P  
**pH** : Potentiel Hydrogène  
**PO** : *per os*  
**PTH** : Parathormone  
**RhDNase** : Désoxyribonucléase Recombinante  
**ROMK** : Renal Outer Medullar K  
**ROR** : Rougeole – Oreillons – Rubéole  
**SAMR** : *Staphylococcus Aureus* Méthicilline Résistant  
**SAMS** : *Staphylococcus Aureus* Méthicilline Sensible  
**SMR** : Service Médical Rendu  
**SFM** : Société Française de la Mucoviscidose  
**SOID** : Syndrome d'Obstruction Intestinale Distale  
**TIR** : Trypsine Immunoréactive  
**TM6** : Test de Marche en 6 minutes  
**Tmax** : Temps nécessaire pour atteindre la Cmax  
**UI** : Unité Internationale  
**UNCAM** : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie  
**µg/mL** : Microgramme par millilitre  
**VEMS** : Volume Expiratoire Maximal par Seconde  
**VR** : Volume Résiduel

## Introduction [1] [2] [3] [7] [32]

Au moyen âge, la mucoviscidose était déjà connue sous le nom de « maladie du baiser salé ». En effet, un dicton stipulait qu'un baiser au goût de sel sur le front d'un nouveau-né était le reflet d'un ensorcellement et prédisait sa mort avant la fin de l'année.

C'est en 1938 qu'une pédiatre Américaine nommée Dorothy Andersen utilisa pour la première fois le terme de « Cystic Fibrosis of the Pancreas » pour qualifier la mucoviscidose. Elle fit la découverte de la présence d'un tissu fibreux, formant des kystes, au niveau de la partie exocrine de la glande pancréatique (fibrose pancréatique). Cependant, les médecins pensaient que cette fibrose était une maladie à part entière et ignoraient encore que ces symptômes étaient en fait reliés à une cause génétique.

L'appellation donnée par le Docteur Andersen évolua au fil des années, seul « Cystic Fibrosis » sera retenu par les anglo-saxons. Le rapport anatomique au pancréas fut abandonné lorsque les anomalies respiratoires prédominantes furent mises en évidence.

Il fallut attendre 1948 pour qu'un pédiatre New-Yorkais, Paul di Sant'Agnese, vérifie la théorie évoquée au moyen-âge. Il pratiqua des analyses sur plusieurs enfants admis à l'hôpital pour déshydratation lors de la canicule de 1948, étudia la composition de leur sueur et mit en évidence une concentration anormalement haute de chlorures. Paul di Sant'Agnese est à l'origine d'un test diagnostique (Test de la sueur) pour la mucoviscidose qui est encore utilisé mondialement.

La mucoviscidose est une maladie génétique à transmission autosomique récessive qui touche environ 6800 individus en France. Elle est causée par la mutation d'un gène situé sur le chromosome 7. Ce gène code pour une protéine CFTR (*Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Cette protéine est responsable du contrôle des flux de sel et d'eau à la membrane cellulaire des muqueuses sécrétrices. Environ 2000 mutations de la protéine CFTR ont été répertoriées et réparties en six classes distinctes en tenant compte de l'impact de la mutation sur la fonction de la protéine.

Ces mutations conduisent à un défaut d'hydratation du mucus qui devient alors épais et visqueux. Le mucus défectueux adhère aux parois bronchiques, favorisant ainsi la

prolifération bactérienne et les infections au niveau des voies respiratoires. Il peut également obstruer les voies et canaux digestifs (intestins, pancréas, foie) et provoquer ainsi des problèmes de digestion ainsi qu'une insuffisance pancréatique.

En France, le terme « Mucoviscidose » associant « mucus » et « viscosité » permet de décrire la physiopathologie de la maladie.

La prise en charge de cette pathologie repose essentiellement sur des traitements symptomatiques et nécessite l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire compte tenu de sa complexité. En effet, il s'agit d'une maladie poly viscérale pouvant entraîner de nombreuses complications (rénales, cardiaques, ostéo-articulaires...).

L'évolution des connaissances sur la pathologie ainsi que les progrès de la médecine ont permis de concevoir de nouvelles thérapies dites protéiques.

La première molécule mise sur le marché est l'ivacaftor, commercialisée sous le nom de spécialité KALYDECO®. Le KALYDECO® cible à ce jour neuf types de mutations.

Par la suite, l'ORKAMBI®, associant l'ivacaftor au lumacaftor a vu le jour. Cette thérapie protéique est indiquée chez les patients homozygotes pour la mutation F508del (mutation la plus fréquemment retrouvée chez les patients atteints de mucoviscidose).

Ces deux traitements ont révolutionné la prise en charge de la maladie. En effet, ces thérapies permettent de cibler précisément la protéine défectueuse et de rétablir en partie sa fonction. Ces médicaments constituent les premiers exemples d'une médecine personnalisée appliquée à la mucoviscidose et représentent un réel espoir pour les patients. De nouvelles molécules prometteuses sont actuellement évaluées pour traiter d'autres types de mutations et permettre de cibler un plus grand nombre de patients.

Dans un premier temps, cette thèse pharmaceutique a pour objectif de rassembler les connaissances disponibles sur la physiopathologie de la maladie, ses différentes atteintes cliniques, sa prise en charge ou encore son dépistage et son diagnostic précoce.

Suite à cela, les différentes thérapies protéiques récemment mises sur le marché seront présentées, ce qui permettra de faire le lien avec la prise en charge personnalisée des patients en fonction des mutations qui les affectent.

Pour terminer, un point d'avancement sur les différentes molécules en cours d'évaluation sera effectué.

# Première partie

---

## Mucoviscidose : Généralités

# 1. Épidémiologie

## 1.1. Au niveau mondial [4] [5] [9] [10]

La mucoviscidose est reconnue comme la maladie génétique héréditaire grave la plus fréquente dans la population caucasienne.

On estime qu'elle concerne 1/2500 naissances en Europe et en Amérique du Nord, soit environ 75.000 individus dans le monde. En 2015, 42.054 patients ont été recensés dans 29 pays (*Australie, Bulgarie, Suisse, République Tchèque, Allemagne, Danemark, Espagne, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Israël, Italie, Lituanie, Luxembourg, Lettonie, Nouvelle Zélande, Portugal, Roumanie, Serbie, Russie, Suède, Slovénie, Slovaquie, Turquie, Ukraine, Royaume Uni, Moldavie, Macédoine*).

Les populations Africaines et Asiatiques sont moins touchées que les populations Européennes.

La fréquence des hétérozygotes porteurs sains de la maladie, concerne 4 % de la population générale occidentale, c'est-à-dire 1 individu sur 25.

Il n'y a pas de sex-ratio pour cette pathologie (47,46% de femmes et 52,54% d'hommes atteints de la mucoviscidose en 2016 parmi les 29 pays cités précédemment).

L'âge moyen de diagnostic est de 4,3 mois au niveau mondial.

Tableau 1 : Nombre de patients atteints de la mucoviscidose recensés en 2015 par pays. [10]

Pays	Patients recensés	Nombre d'habitants	Couverture du pays (%)
<b>Allemagne</b>	5363	81 690 000	> 90%
<b>Danemark</b>	496	5 683 000	> 95%
<b>France</b>	6553	66 620 000	90%
<b>Grèce</b>	590	10 820 000	> 95%
<b>Hongrie</b>	558	9 843 000	> 90%
<b>Irlande</b>	1263	4 677 000	> 90%
<b>Israël</b>	665	4 595 000	95%
<b>Italie</b>	5222	60 730 000	95%
<b>Nouvelle Zélande</b>	1401	4 596 000	98%
<b>Portugal</b>	338	10 360 000	> 95%
<b>République Tchèque</b>	590	10 550 000	> 95%
<b>Royaume-Uni</b>	10810	65 130 000	99%
<b>Serbie</b>	180	7 095 000	> 90%
<b>Slovaquie</b>	256	5 424 000	> 90%
<b>Slovénie</b>	96	2 064 000	> 95%
<b>Suède</b>	645	9 799 000	> 95%
<b>Suisse</b>	878	8 282 000	> 95%

## 1.2. En France [4] [5] [6] [7] [8]

En 2016, la prévalence des nouveau-nés atteints en France était estimée à 1/6091 ce qui représente environ 128 naissances par an. La mucoviscidose est donc une maladie rare ou maladie orpheline (pathologie affectant moins d'une personne sur 2000).

Le nombre de patients recensés en 2016 s'élève à 6757 avec une absence de sex-ratio (3513 hommes et 3194 femmes).

La France compterait 2 millions de porteurs hétérozygotes, sans symptômes apparents.

La mucoviscidose touche une population jeune pour un âge moyen de 22 ans.

L'âge au diagnostic est de moins de deux mois pour 50% des patients.

On observe cependant une importante disparité régionale de la prévalence due aux différences de génétiques locales.

La majorité des patients se trouve sur l'arc nord-ouest français (régions Nord-Pas-de-Calais, Haute et Basse-Normandie, Bretagne, Pays de la Loire) et dans un second lieu sur l'arc est (régions Lorraine, Alsace, Franche-Comté, Rhône-Alpes, Provence-Alpes-Côte d'Azur).

A titre d'exemple, la prévalence en Bretagne est estimée à 1 enfant sur 3120 alors que celle-ci est de moitié moins en Ile de France (1 naissance sur 7133).

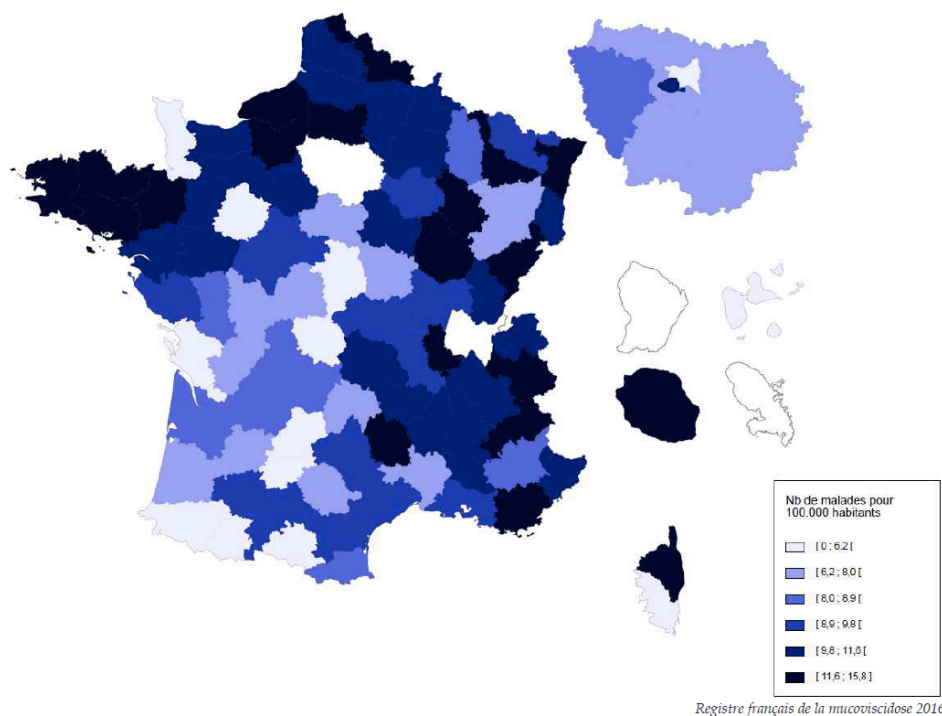


Figure 1 : Prévalence de la mucoviscidose par département (nombre de patients pour 100 000 habitants). [7]



Tableau 2 : Bilan global au 31/12/2016 depuis l'origine du dépistage (en 2002). [6]

Départements	Nombre de nouveau-nés dépistés	Nombre de nouveau-nés malades	Fréquence
Alsace	371 945	99	1/3757
Aquitaine	482 410	72	1/6700
Auvergne	190 827	43	1/4438
Bourgogne	256 665	52	1/4936
<b>Bretagne</b>	<b>552 175</b>	<b>177</b>	<b>1/3120</b>
Centre	416 441	83	1/5017
Champagne-Ardenne	227 295	46	1/4941
Franche-Comté	190 571	44	1/4331
<b>Ile de France</b>	<b>2 553 683</b>	<b>358</b>	<b>1/7133</b>
Languedoc-Roussillon	424 366	75	1/5658
Limousin	109 517	25	1/4381
Lorraine	327 106	85	1/3848
Midi-Pyrénées	450 826	72	1/6261
Nord-Pas de Calais	841 998	207	1/4068
Normandie	586 631	141	1/4161
PACA + Corse	929 684	165	1/5634
Pays de Loire et Poitou	910 872	165	1/5529
Picardie	327 698	73	1/4489
Rhône Alpes	1 151 462	273	1/4218
Guadeloupe	54 152	5	1/10 830
Guyane	30 718	0	/
Martinique	15 845	0	/
Réunion	209 437	63	1/3324
St Pierre et Miquelon	433	0	/
<b>TOTAL</b>	<b>11 612 323</b>	<b>2323</b>	<b>1/4999</b>

Grâce au progrès de la médecine et à l'amélioration des thérapeutiques, l'espérance de vie moyenne est passée de 5 ans dans les années 1960 à 40 ans de nos jours. En conséquence la proportion d'adultes touchés par la mucoviscidose atteint 55% en 2016 contre 45% pour les enfants. En 1992 la proportion d'enfants était de 81,3% du fait de la faible longévité imposée par le manque de thérapeutiques.

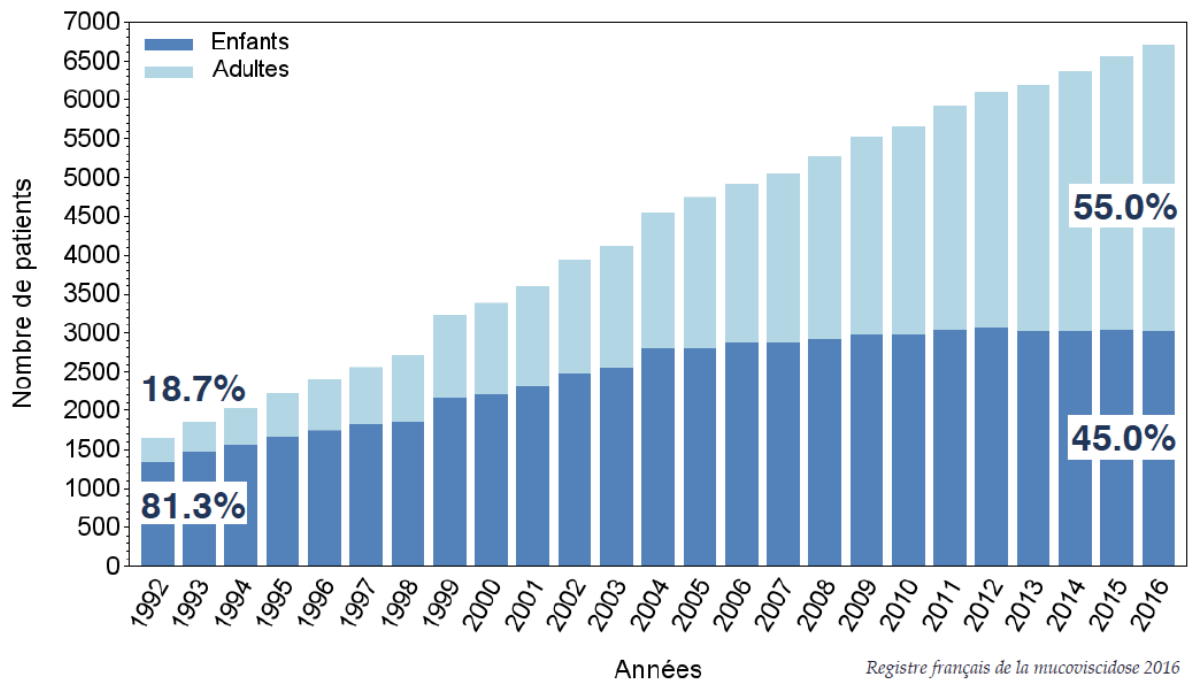


Figure 2: Évolution du nombre de patients depuis 1992 avec une représentation du nombre d'adultes et d'enfants touchés. (Registre Français de la mucoviscidose 2016). [7]

## 2. Physiopathologie et manifestations cliniques

### 2.1. Les différentes atteintes et leurs prises en charge respectives

[11]

La mucoviscidose peut se manifester dès la naissance mais également apparaître durant l'enfance, à l'adolescence ou à l'âge adulte dans les cas les moins sévères.

C'est une maladie potentiellement mortelle qui peut toucher pratiquement tous les organes, avec une prédominance des atteintes respiratoires et gastro-intestinales.

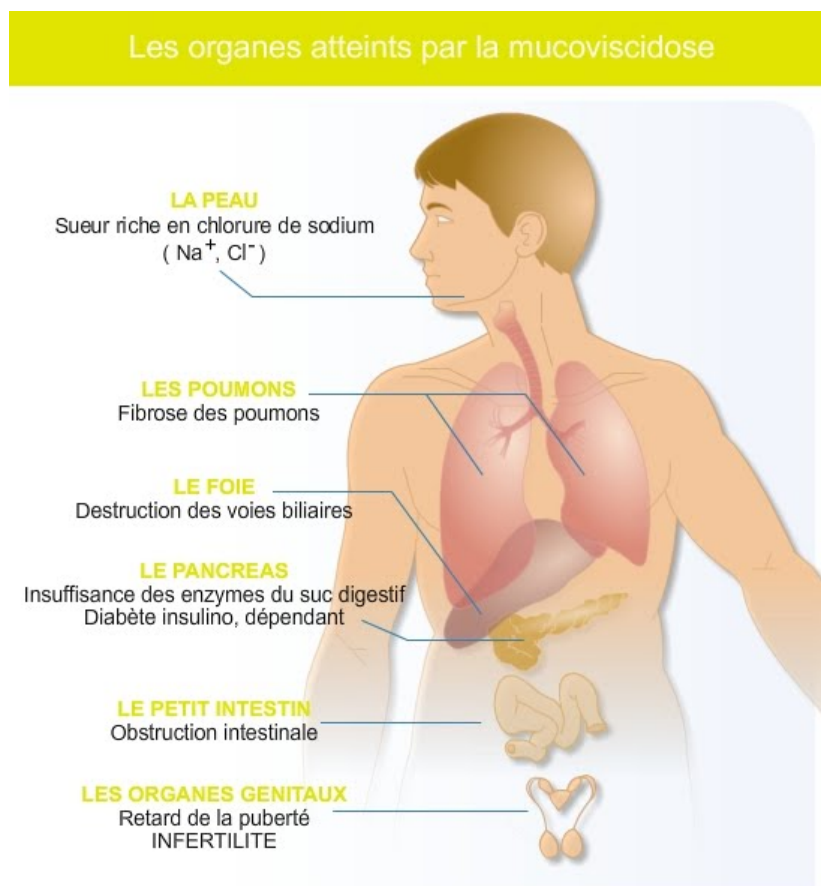


Figure 3 : Les organes atteints par la mucoviscidose. [36]

### **2.1.1. Respiratoire**

#### 2.1.1.1. Physiologie pulmonaire [1] [5] [13] [15] [18] [19] [35]

Les cellules de l'épithélium respiratoire régulent le transport de différents types d'ions tels que le sodium grâce à l'ENaC (Epithelial Na Channel) et les chlorures par l'intermédiaire du CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) et du CACC (Canaux Chlorure Calcium Dépendant.).

Le gène CFTR code pour une protéine CFTR transmembranaire présente dans les membranes cellulaires des muqueuses sécrétrices respiratoires mais aussi d'autres organes : digestif, pancréatique, hépatique...

La protéine CFTR est responsable principalement du flux et des échanges d'ions chlorures, mais elle exerce également un effet inhibiteur sur le canal sodique ce qui permet ainsi le contrôle des échanges d'eau et de sels minéraux (NaCl) entre la cellule et son milieu externe.

Dans un épithélium sécrétoire comme celui des poumons, les flux d'ions chlorures se font depuis le pôle basolatéral vers la lumière. Les chlorures s'accumulent dans la cellule épithéliale au-dessus de son équilibre électrochimique et les flux passifs sont dirigés vers l'extérieur. Par osmose, l'eau va alors diffuser par voie paracellulaire selon les gradients osmolaires jusqu'au compartiment muqueux.

Lors de cet échange, les sécrétions des muqueuses sont hydratées et fluidifiées afin de maintenir la hauteur optimale de la couche de liquide préciliaire et de permettre les mouvements ciliaires pour maintenir la clairance mucociliaire (CMC).

Le mucus créé une couche protectrice qui permet de fixer les particules inhalées. Puis, par l'action des battements ciliaires coordonnés au pôle apical (100 à 250 cils), du débit aérien et de la toux, la couche muqueuse est propulsée vers le haut.

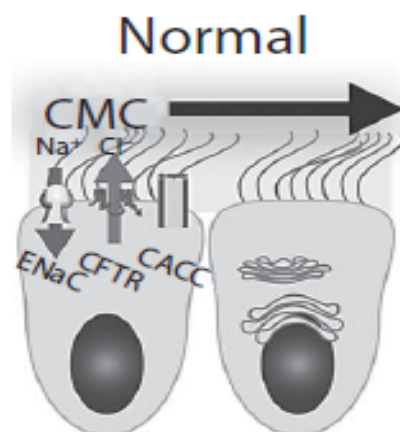


Figure 4 : Physiologie des cellules de l'épithélium respiratoire. [15]

L'immunité innée est responsable de la défense permanente des voies aériennes qui sont exposées à des agents nocifs ou infectieux, sans pour autant provoquer une réponse inflammatoire nuisible.

Cette défense est assurée principalement par la clairance mucociliaire mais d'autres éléments entrent aussi en compte. En effet, les leucocytes locaux (macrophages alvéolaires et bronchiques), les immunoglobulines de la muqueuse ou encore les composés antimicrobiens sécrétés peuvent anéantir les micro-organismes qui auraient échappé à la clairance mucociliaire.

#### 2.1.1.2. Physiopathologie au cours de la mucoviscidose [5] [11] [13] [15] [19] [20]

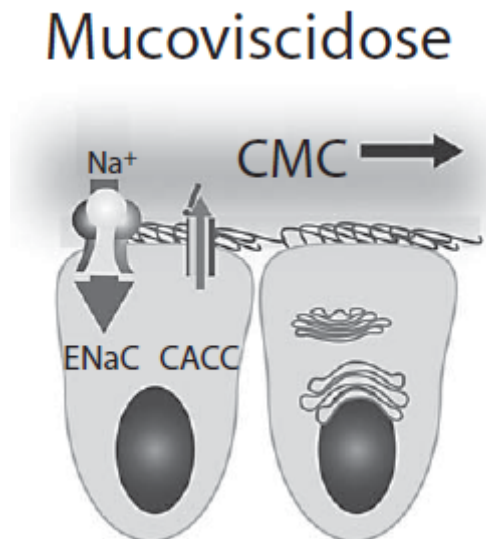
Le CFTR est au centre de la régulation des transports de sel et d'eau à travers de nombreux épithéliums et en particulier de l'épithélium respiratoire.

Au cours de la mucoviscidose, le CFTR est dysfonctionnel ou, dans les cas les plus sévères, absent. Les canaux ioniques chlorures à la surface des cellules de l'épithélium respiratoire sont donc altérés. En résulte une hyper absorption de sodium, un défaut de sécrétion de chlore et donc un déficit extracellulaire en chlore.

Cette cascade mène à un défaut d'hydratation et à l'augmentation de la viscosité du mucus qui s'écoulera plus difficilement que la normale. On observe également une altération de la clairance mucociliaire.

Ce mucus épais et visqueux va s'accumuler et stagner dans les voies respiratoires fournissant un milieu propice à la multiplication de germes (bactéries, espèces fongiques) et favorisant ainsi les infections.

Les bronches encombrées et parfois infectées provoquent la toux et les expectorations.



**Figure 5 : Physiopathologie des cellules de l'épithélium respiratoire au cours de la mucoviscidose. [15]**

Une réponse inflammatoire est provoquée par ces infections chroniques. Se met alors en place une libération importante de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-8, IL-6, TNF-alpha et les leucotriènes B<sub>4</sub>, qui grâce à leurs propriétés chemoattractantes, provoquent une accumulation de polynucléaires neutrophiles dans les voies aériennes.

Du fait du mucus épais et visqueux, les neutrophiles recrutés ne peuvent pas migrer à travers les mailles serrées de ce dernier pour atteindre les bactéries intraluminales, ce qui affaiblit d'autant plus la défense.

Par ailleurs, l'inflammation constante et surdéveloppée ainsi que la production de protéases par les polynucléaires neutrophiles vont induire des lésions bronchiques progressives et irréversibles. En effet, les protéases provoquent une destruction bactérienne mais également cellulaire. Ce processus peut conduire à terme à la formation de bronchectasies et à l'apparition d'une insuffisance respiratoire.

Les lésions épithéliales constitueraient des zones d'adhérences bactériennes privilégiées en particulier pour *Pseudomonas Aeruginosa*.

L'excès de mucus bronchique, les infections à répétition ainsi que l'inflammation neutrophile surdéveloppée constituent la base physiopathologique de l'atteinte respiratoire au cours de la mucoviscidose.

L'atteinte respiratoire chronique, d'aggravation progressive, est responsable de 95% des décès prématurés.

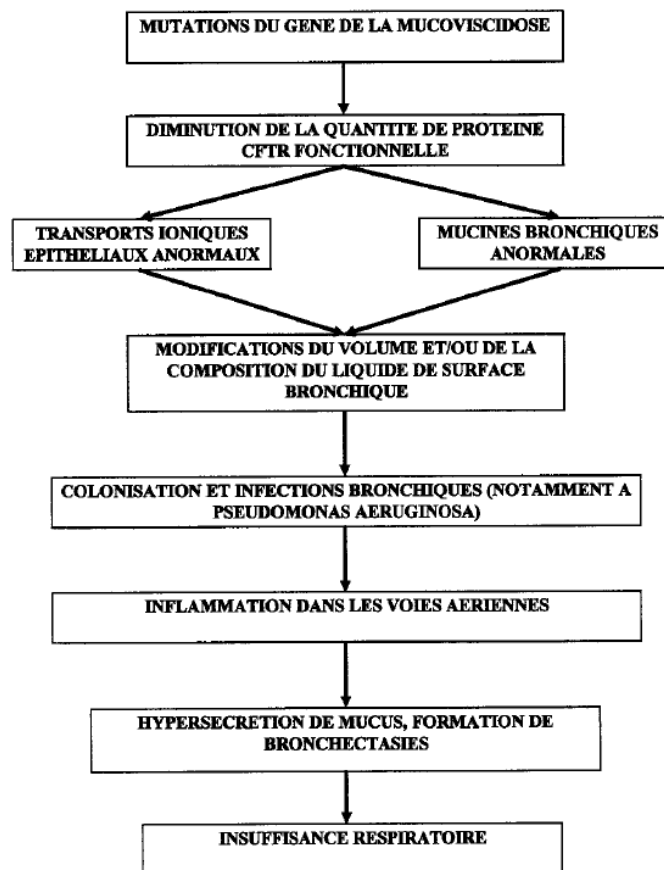


Figure 6 : Mécanisme de l'atteinte pulmonaire au cours de la mucoviscidose. [13]

### 2.1.1.3. Les manifestations respiratoires [11] [15] [21] [23] [107]

#### ○ Chez le nourrisson et l'enfant :

Les manifestations respiratoires sont présentes pour environ 75% des nourrissons dès la première année de vie. La symptomatologie n'est pas spécifique. On retrouve une toux sèche ou productive, sous forme de quintes, persistante et répétitive allant parfois jusqu'au vomissement. La respiration de l'enfant, lors des bronchites récidivantes, peut être sifflante.

Dès le jeune âge, les infections à répétitions peuvent être présentes. Les germes les plus souvent retrouvés sont *Haemophilus Influenzae* jusqu'à 5 ans et *Staphylococcus Aureus* de 6 à 17 ans, qui sont généralement difficiles à traiter.

#### ○ Chez l'adulte :

La présence d'une toux et de crachats épais et opaques est constante. La bronchopathie devient chronique et se traduit, au début, par une dyspnée à l'effort puis, à terme, est provoquée seulement par les activités quotidiennes.

L'atteinte des voies aériennes supérieures induit des polypes nasaux (formation charnue de la muqueuse du nez ou des sinus qui peut donner une sensation de nez bouché, des saignements du nez ou des symptômes de sinusite comme les maux de tête) ainsi que des sinusites à répétition. Ces sinusites sont symptomatiques ou se traduisent par des maux de tête persistants.

Sur le plan fonctionnel, un syndrome obstructif global s'installe progressivement. Le Volume Expiratoire Maximal par Seconde (VEMS) et le débit respiratoire diminuent également. Ces éléments s'associent ensuite à un syndrome restrictif avec une diminution de la Capacité Vitale Fonctionnelle (CVF) et une augmentation du Volume Résiduel (VR).

Les germes le plus souvent retrouvés chez l'adulte sont *Pseudomonas Aeruginosa* en majorité mais aussi d'autres bactéries à Gram négatif telles que *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* ainsi que des espèces fongiques comme *Aspergillus fumigatus*.



#### 2.1.1.4. Prise en charge des atteintes respiratoires

##### 2.1.1.4.1. *Aérosolthérapie et traitements inhalés* [7] [24]

L'administration des médicaments par voie inhalée dans le cadre de la mucoviscidose peut être parfois problématique.

En effet, les sécrétions épaisses et visqueuses rencontrées ainsi que l'inflammation chronique des voies aériennes altèrent le dépôt pulmonaire de l'aérosol. En résulte un dépôt qui est souvent faible, hétérogène et prédominant au niveau des voies aériennes correctement ventilées donc non atteintes.

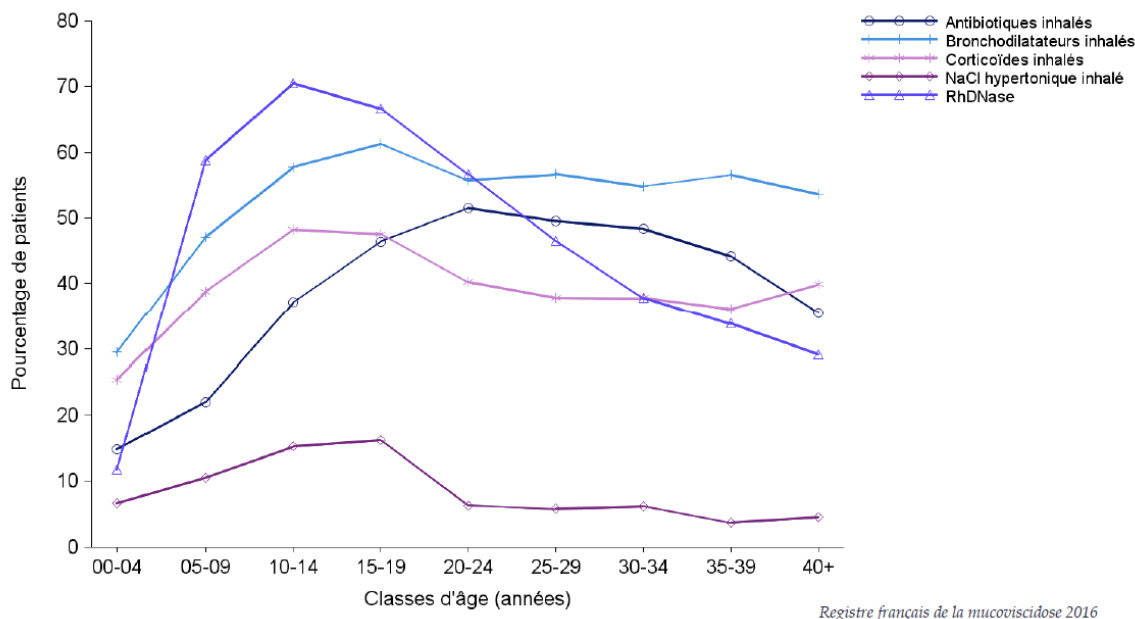
Cependant, les nébuliseurs en particulier à tamis ou pneumatiques permettent d'optimiser le dépôt pulmonaire en enregistrant de façon individuelle les constantes respiratoires du patient et de concentrer le dépôt au niveau des zones mal ventilées (zones atteintes).

Les aérosols doseurs pressurisés ainsi que les inhalateurs de poudre sèche peuvent être utilisés mais le nébuliseur reste l'appareil le plus prescrit.

L'hygiène est très importante lors des séances pour éviter la contamination des patients. Un nettoyage doit être effectué à chaque utilisation.

76% des patients sont sous aérosolthérapie. Les principaux médicaments utilisés sont les bronchodilatateurs (52,8% des patients), la RhDNase (48% des patients), les corticoïdes inhalés (39,7% des patients), les antibiotiques inhalés contre les infections bactériennes (38,5% des patients), ainsi que la solution de chlorure de sodium hypertonique (9%).

Les nébuliseurs sont disponibles à la vente ou à la location en pharmacie d'officine.



**Figure 7 : Produits administrés en aérosolthérapie par classe d'âge (Registre Français de la Mucoviscidose 2016). [7]**

❖ **Les traitements inhalés visant à améliorer la qualité du mucus : les mucolytiques :**

Les traitements améliorant la qualité du mucus permettent de le fluidifier et donc de faciliter son évacuation grâce à leur action sur le réseau formé de mucines et sur leurs liaisons.

- RhDNase (Pulmozyme®) [22] [25] [26] [28] [60] [65]

La rhDNase ou désoxyribonucléase recombinante humaine interagit avec l'ADN microbien ou les filaments d'actine qui majorent l'hyperviscosité du mucus. Elle hydrolyse l'ADN et permet ainsi de diminuer la viscosité des expectorations dans un délai de 30 minutes.

Le traitement est utilisé à partir de 5 ans. Il améliore le VEMS et diminue le nombre d'infections et d'hospitalisations. Il permet également de potentialiser l'effet des autres médicaments en évitant leur adhésion au mucus.

L'efficacité du traitement apparaît dès les premières semaines mais devient moindre à long terme.

Par ailleurs, 30 à 40% des patients sont non répondeurs, c'est-à-dire sans amélioration de leur fonction respiratoire. Il est suggéré qu'une carence en magnésium dans les sécrétions bronchiques pourrait en être la cause. Un apport en magnésium *per os* pourrait restaurer l'efficacité de la rhDNase chez les patients non répondeurs.

Les effets secondaires sont mineurs tels que la raucité de la voix, une laryngite ou pharyngite qui disparaissent en général dans les trois premières semaines.

Le Pulmozyme® peut s'administrer grâce au nébuliseur pneumatique ou à tamis. En revanche celui à ultrason est déconseillé puisqu'il induit de la chaleur pouvant dénaturer le médicament. La posologie est d'une ampoule à usage unique de 2500 U/2,5 mL par jour, suivie d'une séance de kinésithérapie. Pour certains patients, la posologie peut être augmentée à 2 ampoules par jour.

- Sérum salé hypertonique (Mucoclear® ou Salitol®) [22] [24] [25]

Le sérum salé hypertonique à 6% pour le Mucoclear® ou 7% pour le Salitol® est une aide au désencombrement bronchique qui augmente la clairance mucociliaire, améliorant ainsi la fonction pulmonaire. Il est néanmoins moins efficace que la rhDNase et sera prescrit surtout en cas d'intolérance au traitement par dornase alpha.

Ils sont utilisés chez 7% des patients et conditionnés sous forme d'unidose de 4 mL pour nébulisation.

- Les autres fluidifiants bronchiques : Mannitol - Bonchitol® [25] [27]

Le mannitol est disponible sous la forme de gélules (40 mg) contenant une poudre sèche pour inhalation à l'aide d'un inhalateur. Il induit un appel osmotique d'eau qui hydrate le mucus visqueux.

La dose recommandée est de 400 mg (ce qui requiert l'inhalation du contenu de 10 gélules, insérées individuellement dans l'inhalateur), deux fois par jour, le matin et le soir.

Les études démontrent une amélioration modeste du VEMS de 2 à 3%. Cependant Bronchitol® peut être bénéfique chez les patients atteints de mucoviscidose, s'il est utilisé en complément d'une prise en charge thérapeutique standard optimale.

L'effet secondaire principal est la toux.

## ❖ Les traitements antiasthmatiques inhalés : [25]

Ils sont constitués des bronchodilatateurs d'action courte ou longue ainsi que des corticoïdes inhalés dans une moindre mesure.

Ils sont délivrés grâce aux aérosols doseurs pressurisés ou aux inhalateurs de poudre sèche comme pour le traitement de l'asthme.

### ○ Les bronchodilatateurs inhalés [22] [28] [30]

Les bronchodilatateurs utilisés sont les béta-2-mimétiques mais leur prescription n'est pas systématique et doit être justifiée. Ils sont particulièrement prescrits en cas d'asthme associé (jusqu'à 90% des cas). Les bronchodilatateurs permettent de réduire l'inflammation et d'améliorer la clairance mucociliaire.

Les béta-2-mimétiques de courte durée d'action en nébulisation peuvent être prescrits lors des périodes d'exacerbations ainsi qu'avant les séances de kinésithérapie pour améliorer le drainage bronchique.

Les béta-2-mimétiques de longue durée d'action sont utilisés pour les gênes respiratoires (toux ou dyspnée) présentes au long-court.

Les effets secondaires rencontrés sont des tremblements, une tachycardie, une hypokaliémie ou hyperglycémie souvent mineure et transitoire.

Les principales molécules utilisées sont :

- Béta-2 mimétiques de courte durée d'action :
  - Salbutamol (Ventoline<sup>®</sup>, Salbumol<sup>®</sup>...)
  - Terbutaline (Bricanyl<sup>®</sup>).
  
- Béta-2 mimétiques de longue durée d'action :
  - Salmétérol (Sérévent<sup>®</sup>, Sérétide<sup>®</sup> (avec Fluticasone))
  - Formotérol (Foradil<sup>®</sup>, Symbicort<sup>®</sup> (avec Budésonide)).

- Corticoïdes inhalés [11] [19] [24]

Les corticoïdes inhalés sont assez décevants dans le cadre de la mucoviscidose. Ils sont utilisés dans le but de réduire l'inflammation pulmonaire mais ne permettent pas de prévenir la dégradation respiratoire.

De plus, ils présentent des effets indésirables significatifs comme un retard de la croissance chez l'enfant, un trouble de l'assimilation des sucres (diabète), le développement de cataracte à l'âge adulte, la diminution des défenses immunitaires avec un risque accru d'infections, une insuffisance surrénale aiguë (défaillance des glandes surrénales) ou encore un syndrome de sevrage.

Leur prescription doit donc être limitée et encadrée par un médecin spécialiste.

Les polypes nasaux et les sinusites peuvent être traités grâce à une administration intranasale de corticoïdes.

#### ❖ Les antibiotiques inhalés : [29]

Trois antibiotiques possèdent l'AMM pour la nébulisation.

- La **Tobramycine** (Tobi®) est utilisée à partir de 6 ans pour le traitement au long-cour des infections pulmonaires chroniques à *Pseudomonas Aeruginosa*. La posologie est d'une unidose toutes les 12 heures pendant 28 jours, puis un arrêt de 28 jours, en répétant les cycles.
- La **Colistiméthate sodique** (Colimycine®) est utilisée chez l'enfant et l'adulte pour le traitement des germes sensibles. C'est une poudre en flacon unidose correspondant à 1 million d'unités qui est à reconstituer avec 3ml de sérum physiologique isotonique stérile. La posologie va de 1 à 6 millions d'unités par jour en 1 à 3 prises en fonction de l'âge.
- La dernière molécule, l'**Aztreonam** (Cayston®), est utilisée dans le traitement des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas Aeruginosa* pour les patients de plus de 18 ans à une posologie de 75 mg (un flacon), trois fois par jour pendant 28 jours.

Ces molécules seront plus largement détaillées dans la partie concernant les infections bactériennes et leur prise en charge.

#### 2.1.1.4.2. *Oxygénothérapie et Ventilation non invasive (VNI)* [51] [87]

L'oxygénothérapie de longue durée est prescrite chez 19% des adultes suite à l'apparition d'une insuffisance respiratoire chronique grave.

La ventilation non invasive (VNI) regroupe l'ensemble des techniques d'assistance ventilatoire prenant en charge une partie ou la totalité du travail respiratoire en l'absence de dispositif endotrachéal. La VNI est utilisée dans le but d'assurer une ventilation alvéolaire satisfaisante. L'apparition d'une hypoventilation alvéolaire sévère, surtout s'il existe une hypercapnie doit faire discuter d'une ventilation mécanique par masque nasal en pression positive intermittente.

#### 2.1.1.4.3. *Place de l'Azithromycine* [46]

Une étude récente a démontré l'efficacité de **l'Azithromycine** (macrolide) *per os* en tant qu'anti-inflammatoire au long-court chez les patients de plus de 6 ans.

Cependant, aucun consensus n'est encore établi concernant l'indication, le schéma et la durée pour un traitement anti-inflammatoire au cours de la mucoviscidose.

L'Azithromycine est indiquée quel que soit le statut bactériologique du patient (en dehors des infections à mycobactéries atypiques).

L'Azithromycine possède un effet anti-inflammatoire direct en inhibant le recrutement des polynucléaires neutrophiles au sein des voies aériennes et empêche donc la libération de leurs radicaux oxydatifs. Elle exerce également un effet antimicrobien indirect en diminuant la production de facteurs de virulence, de signaux inflammatoires et d'alginate (produit par *Pseudomonas Aeruginosa* qui constitue un biofilm protecteur autour de la bactérie).

Plusieurs études randomisées, montrent que l'Azithromycine peut augmenter modestement la fonction respiratoire, diminuer le nombre d'exacerbations, le nombre de jours d'hospitalisation et l'utilisation d'autres antibiotiques.

Chez les patients de plus de 40 kg, la posologie serait d'une seule prise de 250 mg, 3 fois par semaine. Pour les patients de plus de 40 kg, 500 mg en une seule prise 3 fois par semaine. En dehors d'une intolérance, la durée minimale du traitement serait de 6 mois.

En revanche, il n'est pas encore certain que les bénéfices cliniques observés se maintiennent au-delà d'une période de 6 mois.

La prescription est déconseillée en cas d'atteinte hépatique ou rénale sévère.

#### 2.1.1.4.4. *Kinésithérapie respiratoire* [11] [26]

La kinésithérapie est réalisée systématiquement dès que le diagnostic est posé. C'est un suivi quotidien qui utilise des techniques manuelles et instrumentales adaptées aux patients.

Le rythme des séances dépend de l'âge et de l'état clinique du patient. Chez le nourrisson les séances vont de deux par semaine à deux par jour si exacerbations. De l'enfant à l'adulte une séance quotidienne sera réalisée, pouvant être augmentée à deux ou trois en cas d'exacerbations ou d'encombrement important.

La kinésithérapie a pour but d'aider les poumons à évacuer leurs sécrétions, elle doit être pratiquée même dans les périodes où les symptômes respiratoires sont absents. Elle est indispensable pour préserver au mieux et le plus longtemps possible le « capital poumon » endommagé par la stagnation de mucus, l'inflammation et les infections. Les gestes sont réalisés par un kinésithérapeute, les parents ou le patient lui-même dès que son âge le permet comme par exemple pour le drainage autogène.

L'efficacité de la kinésithérapie peut être augmentée par le recours à une aide instrumentale adaptée à chaque patient (spirométrie incitative, les systèmes de Pression Expiratoire Positive (PEP) ou encore les vibrations mécaniques).

#### 2.1.1.5. Évolutions défavorables

##### 2.1.1.5.1. *Les principales espèces fongiques et bactéries impliqués dans les infections respiratoires et leur prise en charge* [11] [30] [33] [50]

Les poumons des patients atteints de mucoviscidose sont sains à la naissance mais subissent rapidement des lésions irréversibles causées par l'inflammation chronique et la présence de mucus hyper visqueux.

Ces éléments prédisposent à la colonisation précoce par des germes pathogènes tels que *Haemophilus Influenzae*, *Staphylococcus Aureus* ou encore *Pseudomonas Aeruginosa* ainsi que par d'autres germes à Gram négatifs.

En effet, la viscosité élevée réduit la clairance mucociliaire, favorisant ainsi l'adhérence des bactéries aux cellules bronchiques et leur persistance dans les poumons. L'absence du canal CFTR pourrait également priver l'épithélium respiratoire d'un moyen de se débarrasser des germes.

L'identification des poussées de surinfections est essentiellement clinique avec une apparition ou recrudescence de la toux, de l'encombrement bronchique, des expectorations (viscosité, épaisseur), d'une diminution de l'appétit et de l'activité et d'une perte de poids.

Cependant, même pour les patients asymptomatiques, les prélèvements bactériologiques doivent être réalisés de façon systématique à la fin de chaque séance de kinésithérapie.

En cas d'infection, des antibiotiques seront prescrits par voie orale, par injection ou par inhalation. La prise en charge doit être immédiate et les antibiotiques prescrits dépendront du germe en cause et de sa sensibilité. En effet, les germes présentent parfois des phénomènes de résistance et sont donc difficiles à éradiquer.

Seulement 27% des patients ont une flore respiratoire non contaminée.



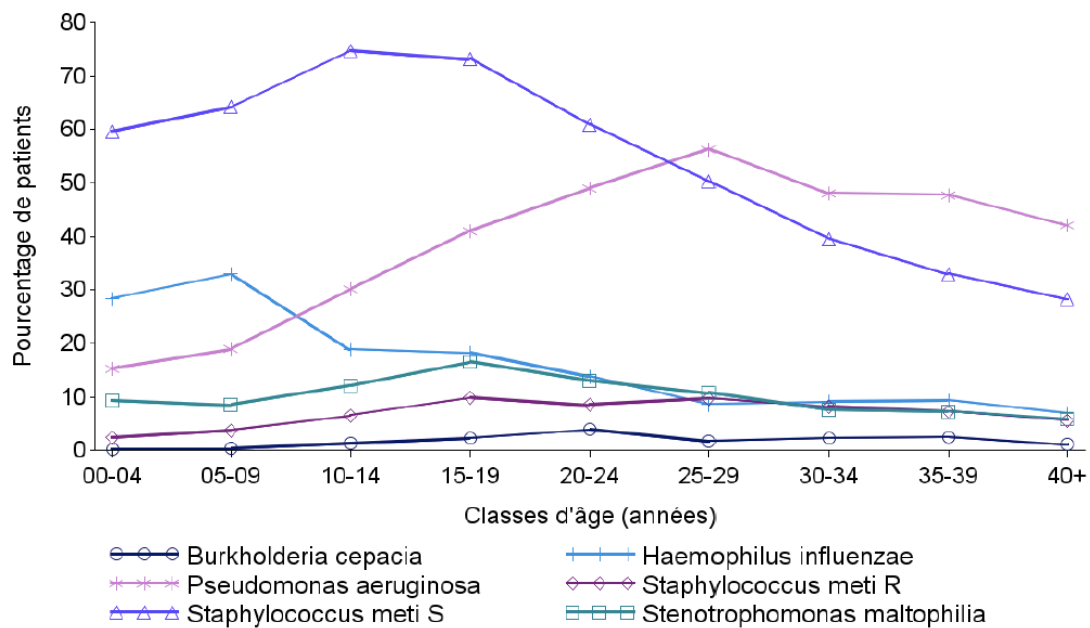


Figure 8 : Bactéries cliniquement importantes par classe d'âge (Registre Français de la Mucoviscidose 2016). [7]

## ❖ Bactéries

- Haemophilus Influenzae [36]

*Haemophilus Influenzae* est le germe le plus fréquemment rencontré chez les enfants de moins de 5 ans.

Une monothérapie par voie orale pendant 15 jours suffit à éradiquer l'infection. L'association **Amoxicilline-Acide Clavulanique** (Augmentin®) est utilisée ou une céphalosporine comme la **Cefpodoxime** (Orelox®).

- Staphylococcus Aureus [7] [33] [64]

*Staphylococcus Aureus*, un Cocci à Gram positif anaérobie, est le premier germe responsable d'infection broncho-pulmonaire chez les enfants de plus de 5 ans. Avant l'ère antibiotique, il était reconnu comme la première cause de mortalité.

La colonisation commence par un portage nasal qui migre peu à peu dans le tractus bronchique. La diminution de la clairance mucociliaire est à l'origine de la stagnation du germe, facilitant ainsi son adhésion aux cellules épithéliales de la muqueuse respiratoire. Il sécrète un facteur de virulence, l'alpha hémolysine, qui entraîne une dégradation tissulaire et favorise l'implantation de *Pseudomonas Aeruginosa*.

Une réponse exagérée vis-à-vis de l'infection favorise le processus immunopathologique et crée ainsi un cercle vicieux entre obstruction, infection et inflammation.

Au cours des vingt dernières années, des souches résistantes à la Méthicilline sont apparues et partagent ainsi les infections en deux groupes : le groupe des *Staphylococcus Aureus* Méthicilline Sensible (SAMS) et le groupe des *Staphylococcus Aureus* Méthicilline Résistant (SAMR) représentant 13% des *Staphylococcus Aureus*.

- Traitement des SAMS :

En première intention, une bithérapie *per os* de 14 jours est administrée. Elle associe une **Béta-lactamine** (Oxacilline ou Cloxacilline) *per os* (PO) ou en intraveineux (IV) à la dose de 50mg/kg/j et de l'**Acide Fusidique** (40 à 60mg/kg/j).

En deuxième intention le **Cotrimoxazole** PO (association Sulfaméthoxazole / Triméthoprime) à la posologie de 40 à 50mg/kg/j peut être utilisé.

L'association **Amoxicilline-Acide Clavulanique** IV ou PO (3 à 6 g/j d'amoxicilline sans dépasser 600 mg d'acide clavulanique par jour) couplée à une **Céphalosporine** de 3<sup>ème</sup> génération PO ou la **Rifampicine** toujours avec l'Acide Fusidique peut être utilisée, en particulier lors d'une infection conjointe d'un Staphylocoque et d'*Haemophilus Influenzae*.

La **Minocycline** (4mg/kg) et la **Doxycycline** (Tétracycline) peuvent être prescrites après l'âge de 8ans.

- Traitement des SAMR :

Pour les SAMR, il est recommandé de se fier à l'antibiogramme et d'utiliser l'association **Pristinamycine** (50mg/kg/j) et **Rifampicine** ou en deuxième intention un Glycopeptide (**Vancomycine** ou **Teicoplanine**) en IV.

Dans le cas où la souche est résistante à toutes les bêta-lactamines, le **Linézolide** (PO ou IV) peut être prescrit à la posologie de 600 mg deux fois par jours pendant 14 jours avec surveillance hématologique. Cependant aucune recommandation ne définit clairement son utilisation dans le cadre de la mucoviscidose.

Certaines Aminosités comme l'**Amikacine** (Amiklin®) peuvent être utilisées en cas d'échec ou de forme grave en intraveineux. Cependant une surveillance rapprochée devra être mise en place du fait de sa néphrotoxicité et ototoxicité.

**Tableau 3 : Molécules utilisées dans le traitement de *Staphylococcus Aureus* au cours de la mucoviscidose et leurs posologies. [33]**

Oxacilline	50 à 100 mg/kg	Per os ou IV 3 fois/j
cloxacilline	50 à 100 mg/kg	Per os ou IV 3 fois/j
Cefalexine	50 à 100 mg/kg	Per os 3 prises/j
Acide fucidique	40 à 60 mg/kg	Per os 2 prises/j
Rifampicine	15 mg/kg	Per os 2 prises/j
Erythromycine	50 mg/kg	Per os 2 prises/j
Pristinamicine	50 mg/kg	Per os 2 prises/j
Mynocycline > 8 ans	4 mg/kg	Per os 2 prises/j
<b>Doxycycline</b> > 8 ans	<b>4mg/kg</b>	Per os 2 prises/j
Vancomycine	40 mg/kg	2 à 3 injections
Teicoplanine	10 mg/kg	3 injections à 12h d'intervalle puis 1 par jour
Fosfomycine	200 mg/kg	3 injections
Acide linezolid	<b>10mg/kg</b>	IV ou per os 2 fois/j

- *Pseudomonas Aeruginosa* [35] [36] [37] [43] [47] [48] [49] [50]

*Pseudomonas Aeruginosa*, un bacille gram négatif, est le germe le plus présent chez l'adolescent et l'adulte (75% entre 25 et 34 ans).

La colonisation s'accompagne d'une exacerbation de la réaction inflammatoire locale et d'une dégradation de la fonction respiratoire.

80% des patients atteints de mucoviscidose contractent au moins une fois le pathogène et 30% d'entre eux développent une infection chronique.

*Pseudomonas Aeruginosa* présente une très grande résistance aux antibiotiques.

La résistance peut être :

- Naturelle grâce à la production d'une Béta-lactamase inductible (aux aminopénicillines, aux céphalosporines de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération et aux quinolones)
- Induite par la faible perméabilité de sa membrane bactérienne en raison de la production d'alginate (qui entourent la bactérie d'un biofilm la protégeant contre les antibiotiques et les défenses immunitaires)
- Induite par l'utilisation de système d'efflux
- Due à une mutation.

Tableau 4 : Sensibilité aux antibiotiques de *Pseudomonas Aeruginosa*. [43]

Antibiotiques		% de souches		
		Sensible	Intermédiaire	Résistant
β- lactamines	Ticarcilline	60,6	6,5	33,0
	Pipéracilline	80,3	5,2	14,6
	Ceftazidime	85,6	8,2	6,2
	Imipénème	83,8	4,1	12,1
Aminosides	Amikacine	83,0	6,8	10,2
	Gentamicine	70,0	8,8	21,2
	Tobramycine	82,8	1,3	15,9
Fluoroquinolones		68,9	3,9	27,2

Son éradication lors de la primo-colonisation est une priorité afin d'éviter le passage à l'infection chronique, véritable tournant de la maladie.

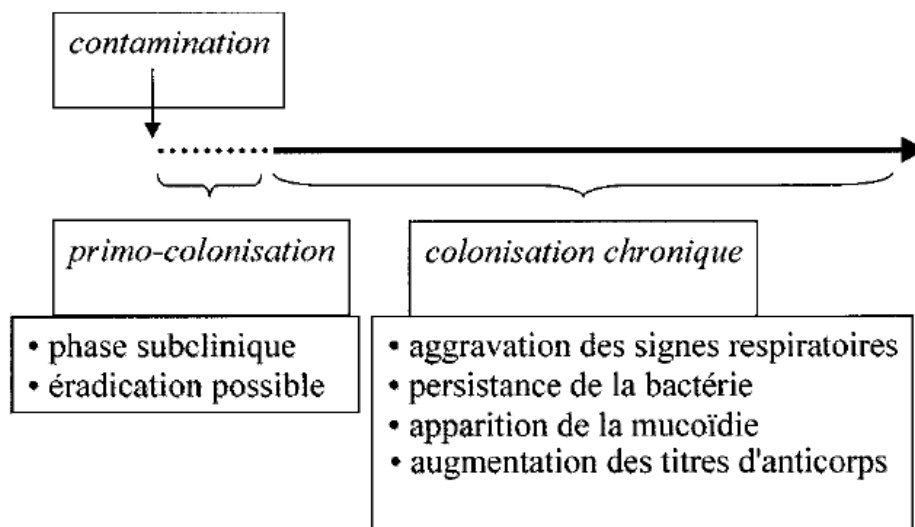


Figure 9 : Infection pulmonaire à *Pseudomonas Aeruginosa* dans la mucoviscidose. [50]

➤ Primo-colonisation :

La primo-colonisation se caractérise par la détection du germe dans l'arbre bronchique sans qu'il n'y ait de symptôme direct (fièvre) ou indirect (anticorps) ou d'atteinte tissulaire.

Cette colonisation initiale implique la plupart du temps une souche unique, sans caractéristique phénotypique particulière, non mucoïde et sensible aux antibiotiques.

L'administration précoce d'antibiotiques permet de retarder l'installation d'une infection chronique mais également d'améliorer la survie et la fonction pulmonaire et de limiter l'apparition de souches résistantes.

▪ Nébulisation :

Si la primo-colonisation est asymptomatique, le protocole dit « Danois » peut être utilisé. Comparativement à une dose administrée par voie systémique, le traitement aérosol permet de plus fortes concentrations d'antibiotiques au niveau pulmonaire. Cela réduit le niveau d'exposition systémique et donc la toxicité du traitement.

La prise de **Colistine** (Colimycine®), antibiotique de la famille des polymyxines, à la posologie de 1 à 3 millions d'unités 2 à 3 fois par jour peut être envisagée pour traiter la primo-colonisation.

Une autre alternative est l'administration d'un aminoside comme la **Tobramycine** (Nebcine®) à la posologie de 80 (enfants) à 300 (adultes) mg, 2 fois par jour par voie inhalée à partir de 6 ans.

La Tobramycine peut être associée à la prise de **Ciprofloxacine** (Ciflox®) *per os* à la posologie de 20 à 30 mg/kg 2 fois par jour pendant 21 jours. La durée préconisée est souvent de 3 mois mais aucune durée standard n'est imposée.

La Tobramycine est très souvent utilisée puisque ses taux sériques peuvent être monitorés pour limiter l'ototoxicité et la néphrotoxicité des aminosides.

En revanche, la Colistine peut engendrer des complications neurologiques et rénales. La posologie doit donc être adaptée à la fonction rénale du patient et étroitement surveillée. C'est pourquoi la voie inhalée est préférée à la parentérale puisque le passage systémique est faible.

- **Voie intraveineuse :**

La voie IV est utilisée en cas de forme symptomatique. Le traitement associe une **Béta-lactamine** (Ceftazidime) en 3 à 4 injections par jour (3 à 4 g) ou en perfusion continue (10 à 12 g/j) et un aminoside (**Tobramycine**) en dose unique journalière (10 mg/kg/j), pendant 14 à 21 jours.

Des contrôles rapprochés à l'aide d'un ECBC sont réalisés chaque mois et permettent d'apprécier l'efficacité de la cure IV.

Cette cure IV d'antibiotiques peut être suivie ou non d'aérosols de **Colistine** pendant 3 à 6 mois.

- **Colonisation Chronique :**

Lorsque la présence de *Pseudomonas Aeruginosa* dans l'arbre bronchique est confirmée pour une durée supérieure ou égale à 6 mois, le terme de colonisation chronique est utilisé. Trois cultures séparées d'un mois doivent être réalisées et positives pour confirmer le diagnostic, sans signe direct ou indirect d'infection et en l'absence d'atteinte tissulaire.

Après un temps plus ou moins long de colonisation, des bactéries mutantes capables de sécréter de considérables quantités d'alginate apparaissent. Ce polysaccharide donne aux colonies un aspect muqueux et filant caractéristique (passage à la **mucoïdie**).

L'alginate forme un biofilm épais et adhérent qui protège efficacement la bactérie des cellules phagocytaires très abondantes dans les sécrétions bronchiques. Ce phénomène diminue également l'efficacité bactéricide des antibiotiques, en particulier celle des aminosides.

L'apparition des souches mucoïdes traduit le passage à la chronicité, d'autant plus irréversible que l'activité bactéricide des antibiotiques se réduit considérablement au même moment.

- **Infection broncho-pulmonaire :**

Elle est confirmée lorsque *Pseudomonas Aeruginosa* est retrouvé dans l'arbre bronchique et associé à des signes directs ou indirects d'infection et à des dommages tissulaires.

- **Traitement des exacerbations :**

Il se fait préférentiellement par voie intraveineuse. Une bithérapie associant une **Béta-lactamine** et un **Aminoside** (Tobramycine) est mise en place pour contrer l'apparition de résistances pendant une durée minimale de 14 jours.

Dans le cas des souches multi-résistantes, une trithérapie est mise en place associant les médicaments cités précédemment à la **Ciprofloxacine** *per os* (40 à 50 mg/kg/j).

Dans le cas de souches multi-résistantes à au moins deux des classes suivantes : Béta-lactamine, aminosides et/ou fluoroquinolones, l'association **Ceftazidime** (230 mg/kg) et **Aztréonam** (130 mg/kg) (+/- Tobramycine, +/- Ciprofloxacine) en IV peut aussi être utilisée.

Cette association est synergique. Elle améliore le VEMS et la CVF chez les patients recevant moins de quatre cures d'antibiotiques par an. Elle est réservée pour les dernières intentions lorsque le patient présente une exacerbation et que les cures précédentes associant Béta-lactamine et aminoside (+/ciprofloxacine) se sont révélées inefficaces.

- **Traitement de l'infection chronique :**

La voie inhalée est fréquemment utilisée en cas d'infection chronique.

Les antibiotiques inhalés permettent d'obtenir des concentrations localement élevées, 10 à 80 fois supérieures à celles obtenues par voie IV pour une faible toxicité.

Cependant, à cause de l'obstruction par le mucus, la pénétration n'est pas parfaite.

C'est pourquoi les aérosols d'antibiotiques doivent être effectués après désencombrement et administration d'aérosols de Béta-2-mimétiques et de rhDNase.

La **Colistine** (de 1 à 6 millions d'unités) ou la **Tobramycine** (à 300 mg) sont généralement prescrites par voie inhalée pour un traitement quotidien, pendant 28 jours et deux fois par jour.

Le traitement devra être administré de façon intermittente avec un mois de traitement et un mois de fenêtre thérapeutique, pour éviter un phénomène de résistance.

L’**Aztreonam** (Cayston®) en nébulisation peut être utilisé lors des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas Aeruginosa* pour les patients de plus de 6 ans à une posologie de 75 mg (un flacon), 3 fois par jour pendant 28 jours. Les patients doivent utiliser un bronchodilatateur avant chaque prise du médicament.

Pour certains patients qui le requièrent, l’association d’une Béta-lactamine (**Ceftazidime** ou **Imipénème** (1g x3 /j en IV)) avec **Pipéracilline + Tazobactam** (4g x3/j en IV ou 12 g/j en continu) associé à la **Tobramycine** ou **Amikacine** (20 mg/kg/j en une injection) par voie parentérale est utilisée pendant 14 jours. Ce traitement d’entretien sera administré tous les trois mois pour contrôler l’infection chronique. Ce traitement est réservé aux patients qui ont besoin de maintenir un état clinique stable. En effet, les risques d’effets indésirables rénaux, vestibulaires et auditifs ne sont pas négligeables.

**Tableau 5 : Principaux antibiotique utilisés par voie intraveineuse pour traiter Pseudomonas Aeruginosa. [38]**

Nom	Spécialité	Posologie	Nombre de prises/jour
<b>β-lactamines</b>			
Ticarcilline (± acide clavulanique)	Ticarpen® Claventin®	300-500 mg/kg/j	3
Pipéracilline (± tazobactam)	Pipérilline® Tazocilline®	300 mg/kg/j	3
Ceftazidime	Fortum®	200-250 mg/kg/j (max 12g/j)	3 ou perfusion continue
Aztréonam	Azactam®	150-200 mg/kg/j (max 12g/j)	3
Imipénème	Tiénam®	75-100 mg/kg/j (max 4g/j)	3
<b>Aminosides</b>			
Tobramycine	Nebcine®	10-12 mg/kg/j	1
Amikacine	Amiklin®	30 mg/kg/j	1
<b>Quinolones</b>			
Ciprofloxacine	Ciflox®	20 mg/kg/j en IV 40 mg/kg/j (max 1500 mg/j) per os	2 à 3
<b>Colistine</b>	Colimycine®	0,1-0,15 millions d’unités/kg/j	2 à 3

- *Burkholderia cepacia* [7] [34]

Il colonise environ 1,7 % des patients. Certaines souches peuvent être responsables d’une détérioration rapide et inattendue ou de syndromes septicémiques. Il est naturellement résistant à la Colimycine et aux antibiotiques de la famille des Aminoglycosides (Amikacine, Néomycine, Gentamicine).

La **Ciprofloxacine**, la **Pipéracilline** avec du **Tazobactam** ou la **Ceftazidime** seront les molécules les plus souvent utilisées.



❖ **Espèce fongique :**

- *Aspergillus Fumigatus* [7] [35] [44] [45]

L'aspergillose broncho-pulmonaire chronique causée par *Aspergillus Fumigatus* est rencontrée chez 2 à 8% des patients, en particulier dans la tranche d'âge de 15 à 25 ans. Chez les patients atteints de mucoviscidose, *Aspergillus Fumigatus* peut être responsable d'une simple colonisation bronchique mais également d'une maladie inflammatoire d'hypersensibilité : l'Aspergillose Broncho-Pulmonaire Allergique (ABPA).

L'invasion et la pérennisation de l'infection entraînent des complications de la maladie comme une obstruction pulmonaire récurrente avec apparition d'infiltrats, complication de la bronchectasie et développement d'une fibrose pulmonaire définitive. La respiration du patient devient alors de plus en plus sifflante.

Le traitement de l'ABPA repose sur la **corticothérapie** par voie orale (1 à 2 mg/kg/j) à des doses progressivement décroissantes.

L'utilisation d'antifongiques azolés comme l'**Itroconazole** dans la pathologie aspergillaire associée à la mucoviscidose n'est à ce jour pas précisée. Il n'est pas recommandé de les utiliser en première intention du fait des facteurs de biodisponibilité (nécessité d'un monitoring des concentrations sériques), des effets secondaires et des interactions médicamenteuses par inhibition du cytochrome 3A4.

#### 2.1.1.5.2. Hémoptysies [52] [53]

Les hémoptysies sont des saignements en provenance des voies aériennes sous-glottiques se manifestant par l'expectoration de sang lors d'efforts de toux.

Leurs gravités sont classées en fonction de la quantité de sang expectorée :

- Hémoptysie mineure : expectoration striée de sang
- Hémoptysie modérée : inférieure à 100 mL/j
- Hémoptysie moyenne : entre 100 et 240 mL/j
- Hémoptysie massive : supérieure à 240 mL/j.

Les hémoptysies sont fréquentes chez les patients mucoviscidosiques. En effet, la fragilisation de la paroi des artères bronchiques et/ou l'augmentation de leur perméabilité, pourraient expliquer la survenue de saignements endobronchiques.

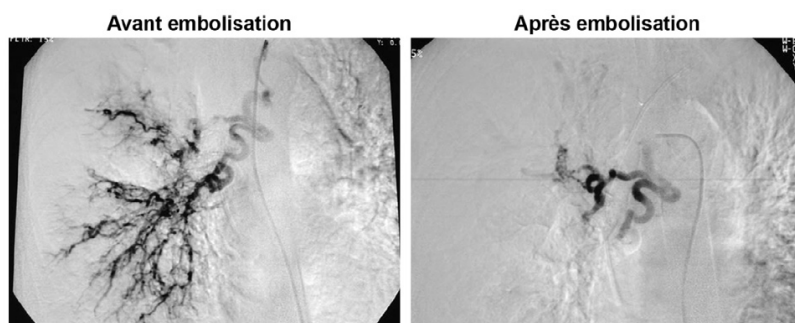
Le traitement symptomatique repose sur l'administration de **vasoconstricteurs** en IV (Glypressine®) permettant un arrêt immédiat du saignement pour quelques heures.

Ils peuvent être prescrits avant la réalisation d'une **embolisation artérielle bronchique**, traitement curatif de référence pour les hémoptysies massives, moyennes ou modérées récidivantes.

**L'acide Tranexamique**, un anti fibrinolytique, peut être utilisé chez les patients ayant des hémoptysies récidivantes. Cependant, son efficacité n'a jamais été prouvée.

Certains médicaments comme les anticoagulants, les antiagrégants plaquettaires, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antibiotiques nébulisés, la RhDNase recombinante et le sérum salé hypertonique nébulisés doivent être interrompus ou utilisés avec grande prudence puisqu'ils favorisent la survenue de saignements bronchiques.

La kinésithérapie peut être suspendue momentanément en cas d'hémoptysie majeure.



**Figure 10 : Artériographie bronchique avant et après embolisation artérielle bronchique d'un patient atteint de mucoviscidose ayant présenté une hémoptysie massive. [51]**

### 2.1.1.5.3. Greffes

#### ❖ **Transplantation Pulmonaire** [7] [39] [40] [41] [42]

Les transplantations pulmonaires sont pratiquées chez 5,3% des patients ayant la mucoviscidose. 101 patients ont reçu une greffe en 2016.

La mucoviscidose représente la première cause de transplantation pulmonaire (32,5% des greffons) mais également le meilleur taux de survie. En effet, le taux de survie est estimé à 76% à 1 an, 56% à 5 ans, 47% à 10 ans avec une médiane de 8 ans de survie.

C'est pour le moment la seule solution envisageable pour les patients en situation d'insuffisance respiratoire sévère et évolutive.

La transplantation mono-pulmonaire est très peu pratiquée puisque le poumon natif est une trop grande source de risques infectieux pour le poumon transplanté. Ainsi, la greffe bi-pulmonaire représente 97% des greffes.

Les critères d'indications sont :

- Un VEMS < 30% de la valeur théorique, une hypoxémie inférieure à 55 mmHg et une hypercapnie supérieure à 50 mmHg.
- Une augmentation de la fréquence et de la sévérité des exacerbations infectieuses, une antibio-dépendance et résistante ainsi qu'une augmentation des hospitalisations.
- Une altération de l'état général, une perte de poids avec un besoin de support nutritionnel, une altération sévère de la qualité de vie.
- Un pneumothorax récidivant ou résistant aux traitements et des hémoptysies récidivantes ou non contrôlées par embolisation.

Il n'y a pas de contre-indication absolue mais la présence de *Burkholderia cepacia* est pourtant largement discutée. En effet, la présence du germe augmente la mortalité post-greffe de façon non négligeable.

Pour augmenter la survie, l'état nutritionnel et musculaire doit être suffisant et, si nécessaire, une nutrition entérale est instaurée. Le diabète, s'il est présent, doit être contrôlé. La prévention de l'ostéoporose est également un critère qui entre en compte.

La transplantation pulmonaire apporte un réel bénéfice de survie chez l'adulte. En revanche, chez l'enfant, celui-ci n'est pas démontré et controversé.

### **2.1.2. Digestive** [12]

Les atteintes gastro-intestinales sont une source importante de morbidité chez l'adulte atteint de mucoviscidose. En effet, celles-ci sont à l'origine de nombreuses complications, d'une détérioration de l'état nutritionnel et donc d'une altération de la qualité de vie des patients.

Les atteintes digestives, tout comme les atteintes pulmonaires, sont dues à la dysfonction de la protéine CFTR. En effet, le gène CFTR s'exprime au niveau de la plupart des épithéliums digestifs comme les glandes salivaires, au niveau des entérocytes, des épithéliums biliaires ou des cellules ductales pancréatiques.

On observe alors une accumulation de mucus, une dysmotricité, une pullulation microbienne ainsi qu'une inflammation liée à un défaut de la réponse immunitaire innée.

Les manifestations gastro-intestinales évocatrices de mucoviscidose chez l'adulte sont des diarrhées chroniques graisseuses, des pancréatites récidivantes ou chroniques, un syndrome d'obstruction intestinale distale, une cirrhose biliaire, une hypertension portale ou encore une cholangite sclérosante primitive.

#### 2.1.2.1. Pancréatique

Les troubles pancréatiques sont à l'origine de la plupart des troubles digestifs.

##### ➤ **Insuffisance pancréatique** [11] [12] [14] [61] [64]

L'insuffisance pancréatique exocrine ne s'exprime que lorsque 90% des îlots pancréatiques sont détruits. Elle atteint plus de 85% des nourrissons tandis que l'insuffisance pancréatique endocrine touche 50% des patients de plus de 30 ans.

Le dysfonctionnement de la protéine CFTR est responsable de l'hyperviscosité des sécrétions du pancréas qui obstruent peu à peu les canaux pancréatiques. On observe également un défaut de synthèse de bicarbonates par les cellules ductales. Ce dernier phénomène contribue à la destruction secondaire des acini par phénomène d'autodigestion. Ce tissu acineux est progressivement remplacé par du tissu fibreux, à l'origine de la fibrose pancréatique.

L'ensemble de ces mécanismes provoquent la détérioration de la fonction pancréatique conduisant alors à l'insuffisance pancréatique.

L'obstruction des canaux provoque une diminution des sécrétions en lipase, trypsine et chymotrypsine dans l'intestin, à l'origine d'un syndrome de maldigestion et de malabsorption des graisses et protéines.

L'état nutritionnel est altéré en raison de carences en vitamines liposolubles (A, D, E, K) et en acides gras.

On observe également un déficit en sécrétion d'amylase pancréatique induisant une maldigestion de l'amidon, responsable de la fermentation bactérienne colique.

En résulte des diarrhées chroniques et graisseuses ainsi que des douleurs abdominales.

L'insuffisance pancréatique exocrine est corrigée par une prescription de **gélules d'extraits pancréatiques gastroprotégés d'origine porcine** (Créon® ou Eurobiol®) à prendre au début ou au cours d'un repas. Le but de cette supplémentation est d'obtenir une absorption intestinale des graisses et des protéines la plus proche possible de la normale.

La posologie est fixée en fonction du poids et du repas. La dose initiale au cours d'un repas est de 2000 à 4000 unités lipase par gramme de graisse avant l'âge de 4 ans et de 500 unités/kg par repas après 4 ans. La dose est divisée par deux pour les collations et est estimée pour 3 repas et 2 ou 3 collations par jours.

Il est recommandé de ne pas dépasser la dose de 10 000 unités/kg/jour avec un maximum de 25 000 unités/jour dans les cas justifiés.

L'action des extraits pancréatiques reste imparfaite, même s'ils sont gastroprotégés. En effet, le pH intraluminal intestinal est trop acide en raison du défaut de libération de bicarbonates par le pancréas surtout dans la phase postprandiale. La prise **d'Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP)** concomitante pourrait améliorer la fonctionnalité des extraits pancréatiques.

La supplémentation en vitamines A, E, D par voie orale est indispensable Elle est à adapter aux taux plasmatiques.

La supplémentation en vitamine K n'est pas systématique. Elle est utilisée sous réserve d'une surveillance régulière du taux plasmatique et des cofacteurs de la coagulation.

➤ **Pancréatite** [11] [12] [14] [64]

La pancréatite aigüe est une complication peu fréquente de la mucoviscidose avec une fréquence de 10% chez les patients suffisants pancréatiques. Elle touche surtout les adolescents et les adultes. Plus la fonctionnalité de la protéine CFTR est altérée, plus le risque de pancréatite est élevé.

60% des patients touchés par la pancréatite vont présenter plusieurs épisodes (22% d'entre eux ont plus de 10 poussées). La survenue de plusieurs poussées peut être à l'origine du passage d'une suffisance à une insuffisance pancréatique.

Le risque de cancer secondaire du pancréas est réel mais encore peu connu.

La prise en charge thérapeutique se compose d'un traitement symptomatique (**antalgiques** et **réhydratation intraveineuse**) ainsi que d'une surveillance rapprochée des paramètres électrolytiques et hydriques en raison d'une déshydratation souvent plus sévère que la normale. En cas de pancréatite sévère, la nutrition entérale ou parentérale peut être envisagée.

Afin de réduire les risques, il est fortement conseillé de proscrire l'alcool et le tabac.

➤ **Diabète** [17] [11] [12] [56] [57]

La fibrose kystique du pancréas diminue progressivement le nombre et la fonction des îlots de Langerhans jusqu'à altérer la production d'insuline par les cellules bêta de ces îlots. Ce phénomène est à l'origine :

- D'un diabète insulino-dépendant,
- D'une insulino-résistance secondaire à l'infection chronique,
- D'une diminution de la production du GIP et GLP-1 responsable d'hyperglycémies postprandiales précoces.

La sécrétion d'insuline est dépendante de l'activité du canal chlore au niveau des cellules bêta, celle-ci est donc diminuée avant la survenue des lésions histologiques pancréatiques.

La fréquence du diabète augmente avec l'âge des patients : 3% des enfants âgés de moins de 16 ans, 30 % des patients de plus de 16 ans et 50% des plus de 30 ans.

On observe une légère prédominance féminine ainsi qu'une fréquence du diabète gestationnel de 10 à 30% contre 6% pour les femmes non atteintes de mucoviscidose.

Il est primordial de le diagnostiquer et de le traiter pour améliorer la survie, éviter les exacerbations, préserver la fonction respiratoire et l'état nutritionnel du patient.

Un dépistage annuel systématique à partir de l'âge de 10 ans (ou avant 10 ans si signes cliniques) est recommandé grâce au test d'Hyperglycémie Provoquée par voie Orale (HGPO).

Le diabète mucoviscidosique est à différencier du diabète de type I et II. En effet, la glycémie à jeun reste longtemps normale bien qu'il existe une hyperglycémie postprandiale anormale en intensité et en durée. Le diagnostic de ce diabète est donc différent des autres.

Pendant sa phase initiale, le diabète peut être silencieux et ne pas provoquer de symptômes apparents. Le patient va présenter progressivement des anomalies de la tolérance glucosée, puis une intolérance au glucose suivie d'un diabète avec ou sans hyperglycémie à jeun.

Lorsque celui-ci se manifeste, il est possible d'observer un syndrome polyuro-polydipsique, une perte de poids, une asthénie, parfois une augmentation des épisodes infectieux, une résistance antibiotique et chez l'enfant une cassure de la croissance staturo-pondérale.

Le traitement du diabète mucoviscidosique repose sur l'**insulinothérapie** faisant appel aux analogues lents ou rapides d'insuline ou à la pompe à insuline. A cela s'ajoute des mesures hygiéno-diététiques et la pratique d'une activité physique régulière.

Chez les patients qui débutent un diabète, les analogues d'insuline seront utilisés au moment des repas pour éviter le risque d'hypoglycémie (du fait de l'augmentation essentielle des glycémies postprandiales).

Chez les patients pour lesquels les glycémies à jeun augmentent progressivement, un analogue d'insuline lent ou la pompe à insuline seront proposés.

Au stade d'intolérance au glucose, peu d'études sont disponibles. La mise en place d'une insulinothérapie précoce pourrait permettre le maintien d'un bon état nutritionnel par une augmentation de l'IMC.

## ❖ Greffes d'îlots pancréatiques : [58]

L'existence d'un diabète antérieur à la greffe pulmonaire augmente la morbi-mortalité post-greffe. Depuis 2000, la greffe d'îlots pancréatiques est une alternative thérapeutique validée du diabète insulino-prive.

Du fait de sa faible mortalité, la greffe d'îlots pancréatiques combinée à la transplantation pulmonaire est apparue comme une nouvelle approche du traitement symptomatologique de la mucoviscidose.

A court terme, la restauration du contrôle glycémique permet d'améliorer la prise en charge du patient greffé et de diminuer les complications post-opératoires.

A moyen terme, l'équilibre glycémique sur 18 et 24 mois montre une normalisation de l'HbA1c (hémoglobine glyquée) en absence d'hypoglycémie, une diminution de 50% des besoins d'insuline ainsi qu'une amélioration du VEMS.

### 2.1.2.2. Intestinale [5] [11] [12] [14] [23] [53] [61]

#### ○ Anténatal :

Il est possible que l'échographie prénatale reflète une anomalie au niveau digestif aux alentours de la vingtième semaine de gestation. Une dilatation de l'intestin est observée et due à une obstruction provoquée par les matières fécales du fœtus (méconium). Il est alors proposé de réaliser une amniocentèse ou une biopsie du trophoblaste pour confirmer le diagnostic.

#### ○ Chez le nourrisson :

L'iléus méconial, un arrêt du transit dû à une obstruction par un méconium épais, peut être un signe précoce. L'iléus méconial se traduit par un retard de l'expulsion des premières selles.

La prise de poids après la naissance est plus lente que la normale, en 2 à 3 semaines, au lieu de 8 à 10 jours.

#### ○ Chez l'enfant :

L'insuffisance pancréatique exocrine empêche la digestion des protéines, lipides et glucides et provoque une malabsorption intestinale de plusieurs nutriments essentiels au développement de l'enfant. Des déficits multiples vont s'installer notamment en vitamines



A (10 à 40%), D (50%), E (50%) et K qui ont besoin des graisses pour être absorbées ainsi qu'en fer et en oligoéléments.

Les selles sont alors abondantes, pâteuses, fétides, parfois grasses (stéatorrhée ou diarrhées grasseuses) et s'accompagnent de douleurs abdominales.

La stéatorrhée est considérée comme anormalement élevée lorsque le coefficient d'absorption des graisses  $[(\text{graisses ingérées} - \text{graisses excrétées}) / \text{graisses ingérées}] \times 100$  est inférieur à 90-93% chez l'enfant de plus d'un an.

Du fait de ces nombreux troubles digestifs provoqués par une malabsorption intestinale, la courbe de poids de l'enfant est souvent inférieure à la normale malgré un appétit raisonnable voir important.

En situation de forte chaleur, il est possible de rencontrer une constipation due à l'épaississement des sécrétions intestinales provoqué par un manque d'hydratation.

- Chez l'adolescent et l'adulte :

- **Diarrhée et constipation :**

Le mucus épais présent au sein du tractus intestinal, la déshydratation et la dysmotricité favorisent les stases (arrêt du transit) et donc la constipation qui peut aller jusqu'à l'arrêt complet du transit.

Le traitement consiste en une **réhydratation** ainsi qu'à l'utilisation de **laxatifs osmotiques** au long-court (0.5 à 1 g/kg/j max 40g/j). Une adaptation posologique des extraits pancréatiques doit être réalisée. Il est conseillé d'enrichir l'apport en fibres.

Les phases de constipation sont entrecoupées de phases diarrhéiques semblables à celles rencontrées chez l'enfant, causées par une malabsorption des graisses.

- **Le Syndrome d'obstruction intestinale distale :**

Le syndrome d'obstruction intestinale distale ou SOID est une complication spécifique de la mucoviscidose chez l'adulte et l'adolescent. Les patients insuffisants pancréatiques sont les plus touchés.

La déshydratation du contenu digestif, la dysmotricité intestinale, la malabsorption des acides biliaires ainsi que l'inflammation chronique de l'intestin provoquent une accumulation de matériels muco fécaux. Cela peut conduire à une obstruction complète ou incomplète de l'iléon terminal et du caecum.

Le SOID est traité par **réhydratation orale** et par une administration d'une solution buvable de **laxatif osmotique** (contenant du polyéthylène glycol) à une posologie de 20-40 mL/kg/h avec un maximum de 1 L/h sur 8 heures.

Des **antalgiques non opioïdes** sont utilisés si besoin en cas de forme non sévère (sans vomissement).

Si le SOID est sévère (avec vomissement), un **lavement hyper-osmolaire** à la **Gastrograffine** sera réalisé.

En cas d'échec une **instillation locale** de **Gastrograffine** peut être proposée.

En dernier recours, la **résection iléocæcale** sera réalisée.

Les extraits pancréatiques, une hydratation adéquate et une activité sportive régulière peuvent prévenir du SOID.

Un traitement régulier par des **laxatifs hyper-osmolaire** (Macrogol®), peut éventuellement être prescrit.

- **Le prolapsus rectal :**

Les alternances diarrhées/constipations, les efforts de toux ainsi que la malnutrition sont des facteurs favorisants du prolapsus rectal.

En prévention, il est recommandé de maintenir un régime appauvri en graisse ainsi que d'effectuer une adaptation posologique des extraits pancréatiques.

Une indication chirurgicale peut être discutée exceptionnellement en cas de douleurs invalidantes à la défécation ou d'épisodes d'incontinence associés aux prolapsus.

- **La maladie de Crohn :**

La maladie de Crohn associe des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux.

Elle semble être étroitement liée à la présence de la mucoviscidose puisque son incidence est 17 fois supérieure à celle de la population générale. L'hypothèse actuelle qui favoriserait la maladie de Crohn au cours de la mucoviscidose serait l'augmentation de la perméabilité intestinale ainsi que la difficulté à digérer les fragments protéiques.

- **La maladie Cœliaque :**

La maladie Cœliaque est une maladie auto-immune chronique qui se traduit par une intolérance au gluten.

Son incidence dans la population mucoviscidosique est 3 fois supérieure à celle de la population générale. L'augmentation de la perméabilité intestinale liée à l'inflammation, la majoration de la charge antigénique, l'anomalie du mucus et la pullulation microbienne fréquente facilitent et prolongent le contact épithélial de la gliadine.

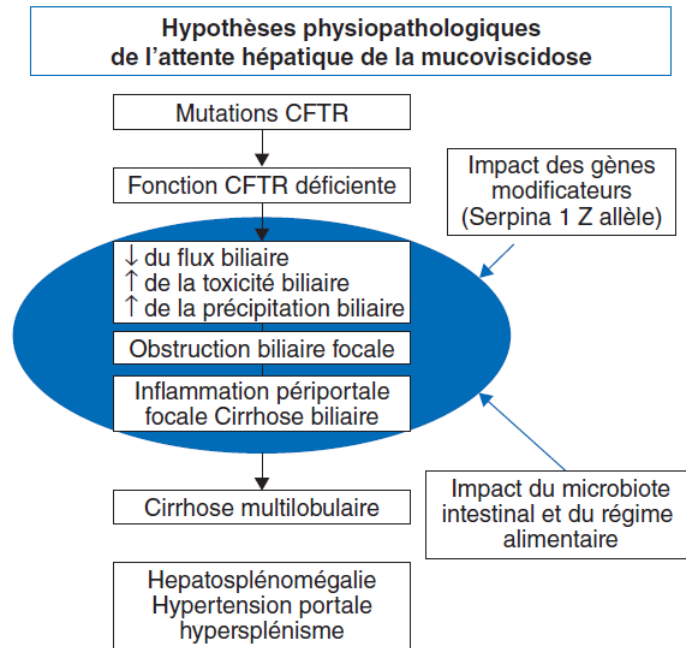
Un régime sans gluten sera alors instauré.

#### 2.1.2.3. Hépatobiliaire [11] [12] [14] [51] [63]

Le CFTR s'exprime également au pôle apical des cholangiocytes et de l'épithélium de la vésicule biliaire. Son anomalie induit un défaut d'alcalinisation et de dilution de la bile à l'origine d'une augmentation de la viscosité de celle-ci qui peut engendrer une obstruction des canalicules biliaires.

Cette rétention d'acides biliaires hydrophobes et cytotoxiques provoque des lésions progressives compromettant la fonction hépatique. Une cirrhose biliaire focale est observée dans un premier temps, évoluant vers une cirrhose biliaire multilobulaire (2 à 10%), en général avant l'âge de 10 ans.

De plus, ces modifications de la structure du foie altèrent la circulation de la veine portale hépatique provoquant une hypertension portale, principale manifestation de l'atteinte hépatique, responsable de varices œsophagiennes et d'ascite.



**Figure 11 : Hypothèse physiopathologique de l'atteinte hépatique de la mucoviscidose. [51]**

L'atteinte hépatique est présente pour 30 à 40% des enfants de plus de 12 ans tandis que la lithiase biliaire se développe pour 25 à 40% des patients. L'augmentation des enzymes hépatiques (transaminases, gamma GT) est présente dans 10 à 35% des cas. L'insuffisance hépatocellulaire se développe plus tardivement. Elle est rarement observée à l'âge pédiatrique.

Les critères diagnostiques sont des critères composites (au moins deux tiers) :

- Clinique anormale : hépatomégalie supérieure à 12 cm ou splénomégalie supérieure à 13 cm.
- Biologie anormale : augmentation des transaminases sanguines sur 3 examens consécutifs en 12 mois sans autres causes retrouvées.
- Échographie anormale : signes indirects de la maladie chronique du foie ou d'hypertension portale.

Les tests non invasifs à disposition sont :

- Le FibroScan® qui mesure l'élasticité hépatique par élastographie impulsionnelle.
- Le FibroTest® qui permet d'évaluer la sévérité de l'atteinte hépatique. Il est basé sur l'analyse de six paramètres sanguins, de l'âge et du sexe du patient.

Le dépistage annuel de l'atteinte hépatique est recommandé afin de débiter précocement un traitement par **l'Acide Ursodésoxycholique** (20 à 25 mg/kg jusqu'à maximum 1g/j en 2 ou 3 prise) qui est un agent cholérétique et cytoprotecteur. Il permet de retarder le développement de la cirrhose, de ses complications et de ralentir la progression de la fibrose.

En prophylaxie, une vaccination contre le virus de l'hépatite A et B est fortement recommandée.

Dès lors qu'une atteinte hépatique est suspectée, la prescription d'acide salicylique et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens doit être formellement contre-indiquée.

La prescription de **bétabloquants non cardio-sélectifs** peut être envisagée en prophylaxie primaire et secondaire de la rupture des varices œsophagiennes. Cependant, l'efficacité de ceux-ci au cours de la mucoviscidose n'a pas été prouvée.

Ils ne sont donc envisagés qu'en cas d'atteinte respiratoire modérée puisqu'ils peuvent avoir comme effets secondaires une réactivité bronchique et un impact sur l'équilibre du diabète s'il est présent.

Le traitement réalisé en premier intention pour les traiter est leur **ligature élastique**.

#### ❖ **Transplantation Hépatique** [42] [51] [54]

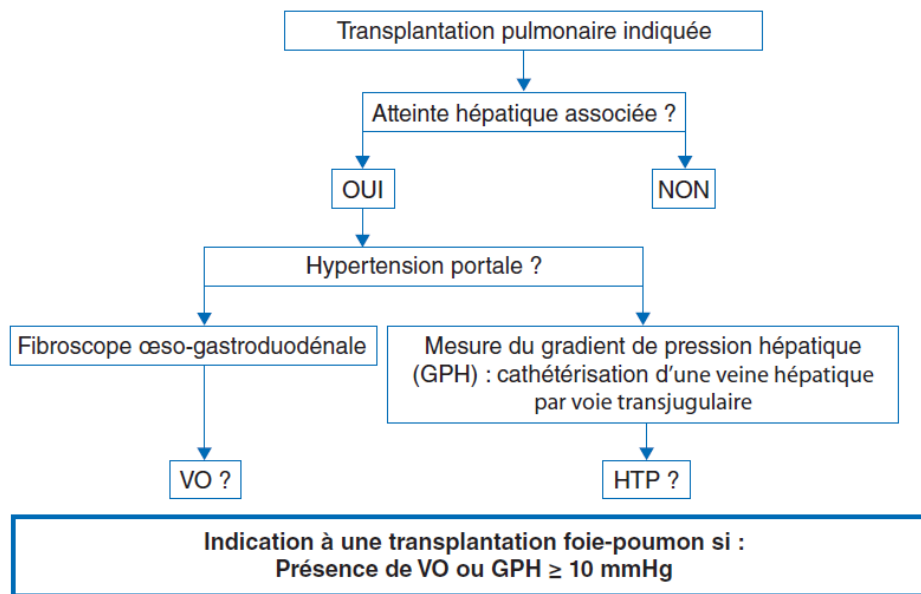
Elle concerne 0,5% des patients atteints de mucoviscidose. L'indication de transplantation hépatique est proposée en cas de cirrhose biliaire associée à une hypertension portale symptomatique (ascite, varices œsophagiennes, hémorragies digestives non contrôlées) ou quand la cirrhose est impliquée dans l'état de dénutrition.

Elle peut aussi être évoquée en cas d'association de ces symptômes avec un diabète sévère ou une amylose.

La transplantation hépatique peut-être combinée à une autre greffe en cas d'atteinte d'un autre organe (poumon, cœur, pancréas).

L'hypertension portale est, par exemple, une contre-indication à la transplantation pulmonaire isolée mais une indication à la transplantation combinée foie-poumon.

La survie à 5 ans est de 69% pour une transplantation hépatique isolée, en revanche, pour une transplantation cardiopulmonaire et hépatique, la survie à 5 ans n'est que de 37%.



**Figure 12 : Proposition d'arbre décisionnel pour déterminer l'indication d'une transplantation hépatique lorsqu'une indication de transplantation pulmonaire a été posée (VO = Varices Œsophagiennes). [51]**

La transplantation reste un choix difficile dépendant de l'atteinte hépatique (albuminémie < 30 g/L), des complications liées à l'hypertension portale, de la fonction respiratoire, de l'état nutritionnel et du contexte psycho-social du patient.

#### 2.1.2.4. Reflux gastro-œsophagien [12] [14] [55]

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) présente une fréquence élevée de 50 à 80% en fonction de l'âge, de la gravité de la mucoviscidose et de l'atteinte respiratoire. Ils sont favorisés par la distension thoracique, la toux et la kinésithérapie. C'est un facteur de morbidité important.

Les principaux symptômes sont un pyrosis et des régurgitations. Ils sont responsables de complications digestives, nutritionnelles, respiratoires ou encore ORL. En effet, la dysmotricité intestinale est responsable d'un retard de la vidange gastrique, de la relaxation inappropriée et/ou d'hypotonie du sphincter inférieur de l'œsophage et parfois de reflux duodéno-gastrique.

Ils ont pour conséquences l'aggravation des pathologies broncho-pulmonaires chroniques en entraînant des micro-inhalations et des bronchospasmes, provoquant une majoration de l'inflammation bronchique et à une détérioration de la fonction respiratoire.

Les reflux gastro-œsophagien serait à l'origine d'une baisse du VEMS de 5 à 10%.

Par ailleurs, le reflux a un impact sur la colonisation bactérienne en raison de l'effet de la bile sur la croissance bactérienne. Il induit le développement de souches mucoïdes de *Pseudomonas Aeruginosa* et de gènes de chronicité de *Burkholderia cepacia*.

Cette pathologie est soulagée grâce à des mesures hygiéno-diététiques et à la prescription **d'inhibiteurs de la pompe à protons** initialement en cure de 6 à 8 semaines puis à la demande.

En cas d'inefficacité, une cure chirurgicale anti-reflux peut être discutée.

### **2.1.3. Atteinte des glandes sudorales et déshydratation aiguë** [52][53][72]

Au cours de la mucoviscidose, la concentration d'ions chlorures dans la sueur est souvent doublée par rapport à celle d'un sujet non atteint (valeur normale : inférieur à 30 mmol/L). La concentration d'ions chlorures dans la sueur est donc souvent supérieure à 60 mmol/L pour les patients atteints de mucoviscidose.

Ce phénomène est provoqué par le dysfonctionnement du canal chlore au niveau des glandes sudoripares. En effet, chez le patient atteint de mucoviscidose, la protéine CFTR non fonctionnelle entraîne un défaut de réabsorption des chlorures et du sodium.

De ce fait, le maintien de l'équilibre osmolaire entraîne parallèlement une majoration de la perte d'eau responsable d'une hypersudation très riche en sel et de déshydratation.

Par ailleurs, les patients atteints de mucoviscidose ont une réduction de la sensation de soif qui ne leur permet pas de compenser naturellement la perte hydrique.

Ils sont donc fortement exposés à un risque de déshydratation aiguë, surtout dans les cas où la température est élevée (dès que la température extérieure dépasse 25°, le risque est présent), d'efforts physiques ou d'un état fébrile prolongé.

Les principaux symptômes sont une asthénie, des nausées, des vomissements, une perte de poids rapide, des crampes, une perte de sensation de soif, des céphalées et plus rarement une fièvre.

Une **réhydratation** classique sera utilisée avec un **soluté salé isotonique à 9%** qui permettra de corriger en 48h le désordre métabolique.

Il est conseillé durant ces périodes de privilégier les boissons riches en sodium et un apport sodé dans l'alimentation (1g de sel/j/10 kg de poids).

### **2.1.4. Développement pubertaire et fertilité** [11] [62] [67] [71] [95]

Le CFTR est exprimé dans l'hypothalamus humain et impliqué dans la sécrétion de GnRH (gonadotrophine hypophysaire), hormone jouant un grand rôle dans le démarrage pubertaire. Il est alors observé un retard pubertaire défini par une absence de développement du bourgeon mammaire à partir de 12 ans chez la fille et d'une augmentation du volume testiculaire après l'âge de 13 ans chez le garçon.

L'évaluation de la puberté est primordiale puisqu'elle est corrélée à la survie, à l'évolution de la maladie (surtout chez les filles) et à l'état psychique des patients.

De plus, l'état nutritionnel et l'atteinte respiratoire sévère ont été identifiés comme des facteurs de risque de retard pubertaire.

Le déclenchement de la puberté par des **stéroïdes sexuels** est donc mis en place. Les techniques de reproduction assistée comme la Fécondation In Vitro avec micro injection intra cytoplasmique (ICSI) permettent aux patientes d'envisager une grossesse.

#### 2.1.4.1. Hommes

L'infertilité, présente dans 98% des cas, est majoritairement due à une obstruction ou à une absence des canaux déférents (Agénésie Bilatérale des Canaux Déférents ou ABCD) causée par un défaut d'expression ou de fonction du CFTR.

En effet, les testicules produisent des spermatozoïdes normaux, mais les canaux par lesquels ils cheminent (canaux déférents) sont obstrués par un bouchon muqueux ou involués.

Le diagnostic est fait par un examen clinique et l'analyse du spermogramme.

#### 2.1.4.2. Femmes

La période des premières menstruations est rapportée aux alentours de 14,5 ans au lieu de 12 ans pour les femmes non atteintes. 20% des patientes présentent une aménorrhée.

La stérilité est rare chez la femme (80% des femmes sont stériles), mais une infertilité peut survenir. L'infertilité est due à l'épaississement de la glaire cervicale pauvre en eau, provoqué par le défaut de la protéine CFTR, qui rend difficile la montée des spermatozoïdes vers l'utérus.



La grossesse n'aggrave pas l'évolution de la maladie mais la majorité des patientes enceintes sont atteintes d'une forme peu sévère. L'information sur les contre-indications de la grossesse est une nécessité. Un VEMS supérieur à 50% de la valeur théorique est fortement recommandé. Cependant, il semble plus important de tenir compte de l'état respiratoire général et des bonnes conditions nutritionnelles.

Un conseil génétique ainsi qu'un dépistage du conjoint est proposé au couple. Si une mutation est décelée sur le conjoint non malade, un diagnostic préimplantatoire pourra être discuté.

### **2.1.5. Nutritionnelle**

#### 2.1.5.1. Physiopathologie de la dénutrition [14] [61] [69] [70]

La dénutrition au cours de la mucoviscidose provient d'un déséquilibre de la balance énergétique. Une augmentation des pertes digestives et de la dépense énergétique est observée avec parfois une diminution des ingesta.

De nombreux phénomènes contribuent à la dénutrition au cours de la mucoviscidose.

L'insuffisance pancréatique exocrine, à l'origine de la malabsorption des graisses et des protéines, s'exprime par des stéatorrhées et engendre la majeure partie des pertes nutritionnelles digestives.

Cela peut être majoré par l'insuffisance pancréatique endocrine qui augmente les pertes caloriques par glycosurie lors d'un diabète.

S'ajoutent les dépenses énergétiques physiques et de repos supérieures à la normale. Les exacerbations broncho-pulmonaires récidivantes, la dyspnée, la toux, les reflux gastro-œsophagiens, les douleurs abdominales, les troubles du comportement alimentaire, un syndrome dépressif ou une association à la maladie cœliaque ou à la maladie de Crohn sont tous des facteurs de risque d'une perte pondérale.

Même en cas de supplémentation adéquate en extraits pancréatiques, on estime que la perte calorique fécale avoisine 2 kilocalories par gramme de selles.

Les pertes azotées dues à l'expectoration peuvent dépasser 10 grammes par jour en cas d'infection pulmonaire sévère.

La relation entre dénutrition et insuffisance respiratoire est à double sens. En effet, la réponse métabolique et inflammatoire, de même que les infections répétées augmentent les besoins énergétiques tandis que la perte de masse maigre diminue la force et l'endurance musculaire respiratoire.

#### 2.1.5.2. Prise en charge de la dénutrition [14] [61] [63] [68] [69]

Les diététiciens des Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) jouent un rôle majeur dans la prise en charge nutritionnelle quotidienne. Ils adaptent le régime en tenant compte des besoins individuels, de l'âge, du statut pancréatique mais aussi des goûts et habitudes.

Le poids est mesuré à chaque visite afin de calculer la courbe de croissance chez l'enfant et l'IMC chez l'adulte. L'objectif tend vers un IMC de 22 kg/m<sup>2</sup> chez la femme et 23 kg/m<sup>2</sup> chez l'homme.

Une enquête sur les troubles alimentaires et/ou digestifs doit également être réalisée afin d'optimiser au mieux la prise en charge.

#### ➤ **Prise en charge habituelle :**

- *Les apports alimentaires et sodés :*

Les recommandations débutent dès le premier âge en favorisant l'allaitement pour renforcer les défenses du nourrisson vis-à-vis des infections pulmonaires mais également pour l'amélioration de la fonction respiratoire.

Quel que soit l'âge, les aliments riches en calories sont à privilégier pour atteindre 100 à 150% des apports recommandés pour l'âge et le sexe.

L'alimentation est hypercalorique, normolipidique (en privilégiant les triglycérides à chaînes moyennes, riche en acides gras polyinsaturés comme l'huile de noix, maïs, poissons, tournesol), en calcium, supplémentée en eau et en sel surtout lors de fortes chaleurs.

La supplémentation orale fractionnée consiste en l'enrichissement calorique des repas par l'adjonction de margarine, beurre, lait concentré, fromage ou jaune d'œuf.

Il est préconisé d'éviter les boissons riches en sucre d'absorption rapide (sodas) en prévention du diabète fréquent à l'âge adulte.

- *La prescription d'extraits pancréatiques :*

Comme décrit précédemment, les extraits pancréatiques gastro-protégés permettent d'améliorer le statut pancréatique et donc la maldigestion.

Ils sont à prendre au cours du repas ou lors des collations contenant des graisses.

- *Les suppléments en micronutriments :*

Chez les patients en insuffisance pancréatique exocrine, les carences en vitamines liposolubles sont fréquentes. La supplémentation en vitamines A, D, E, K est donc nécessaire.

Les recommandations sont de 500 UI/j de vitamine E, 400-800 UI/j de vitamine D et 5000-10000 UI/j de vitamine A.

La posologie de vitamine K peut être de 5 mg tous les 3 ou 7 jours lors de carences.

Des injections de bêta-carotène en intra musculaire peuvent être pratiquées mensuellement à une posologie de 100µg par mois.

➤ **Prise en charge de la dénutrition en cas d'échec de la prise en charge précédente :**

Dans un premier temps, il est nécessaire de s'assurer que la prise et la posologie des extraits pancréatiques est correcte, de l'absence d'une surinfection pulmonaire, de l'absence de troubles de la régulation glucidique provoqués par l'HGPO (réalisée annuellement) ou d'une pathologie digestive telle que la maladie de Crohn ou cœliaque.

Lorsque la dénutrition est modérée la prescription de **Complément Nutritionnel Oral** (CNO) est habituelle. Ils ont un bénéfice à condition que cet apport calorique ne supplante pas celui des repas mais s'ajoute à l'alimentation du patient.

Il est nécessaire de varier les textures et les produits afin de limiter la lassitude souvent rapportée au long-court.

En cas d'échec ou dans le cadre d'une dénutrition sévère, la nutrition entérale peut être envisagée. Elle est réalisée dans la plupart des cas la nuit en débit continu, par voie nasogastrique ou par gastrostomie. Pour les patients présentant un risque d'inhalation pulmonaire, l'indication en bolus au cours de la journée est à discuter au cas par cas en fonction de la fréquence des reflux gastro-œsophagiens.

➤ **Cas particulier du diabète :**

Concernant les règles diététiques au cours du diabète mucoviscidose, les restrictions caloriques et glucidiques habituelles ne sont pas imposées en raison des besoins augmentés de 30 à 50% chez les patients.

Le fractionnement des repas sera privilégié ainsi que les compléments nutritionnels oraux. La nutrition entérale pour restaurer ou maintenir un bon état nutritionnel est évoquée en deuxième intention, tout en adaptant les doses d'insuline aux apports.

**2.1.6. Autres atteintes**

2.1.6.1. Rénale [66]

Considérées comme de plus en plus fréquentes du fait de l'allongement de la durée de vie des patients mucoviscidose, les manifestations rénales doivent être prises en compte le plus précocement possible avant d'aboutir à une insuffisance rénale.

Les facteurs potentiellement néphrotoxiques sont le risque lithogène, les infections récidivantes, l'antibiothérapie parfois délétère pour le rein ainsi que le terrain diabétique. Ces éléments peuvent se conjuguer et induire une insuffisance rénale dont la prise en charge devra tenir compte du terrain mucoviscidose et pourra relever d'une épuration extrarénale.

Un contrôle régulier devra donc être mis en place pour évaluer la fonction rénale des patients.

2.1.6.2. Cardiaque [18] [72]

Des myocardiopathies par fibrose ont été décrites chez le nourrisson, probablement d'origine métabolique.

A l'âge adulte, une insuffisance cardiaque droite peut survenir secondairement à l'insuffisance respiratoire terminale.

### 2.1.6.3. Ostéo-articulaire [61] [62] [73] [74] [75]

Les patients atteints de mucoviscidose sont exposés à de forts risques d'ostéoporose et de fractures principalement vertébrales et costales. Certaines études évoquent l'association d'une diminution de la formation osseuse et d'une augmentation de la résorption osseuse au cours de la mucoviscidose, en particulier lors des épisodes infectieux.

La prévalence moyenne est estimée à 24% pour l'ostéoporose, 38% pour l'ostéopénie et 14% de fractures vertébrales.

La perte osseuse et les troubles de la Densité Minérale Osseuse (DMO) présents sont d'origine multifactorielle. Les carences nutritionnelles, la diminution de l'activité physique, le retard pubertaire et troubles hormonaux, les inflammations, les glucocorticothérapies au long court et les carences en vitamines D et K sont des facteurs de risque.

D'autre part, les variations de la répartition masse maigre – masse grasse sont étroitement liées au statut osseux et à un abaissement de la DMO dans la mucoviscidose.

Le déficit en vitamine D, fréquemment rencontré dans la mucoviscidose, impacte sur la formation osseuse puisque cette vitamine est impliquée dans la prolifération, maturation et activité des ostéoblastes. Son déficit entraîne une élévation de la concentration sérique de PTH (parathormone) qui stimule la résorption osseuse.

La vitamine K est quant à elle impliquée dans l'ostéogénèse. Son déficit induirait un défaut de carboxylation de l'ostéocalcine et donc une diminution des marqueurs de formation osseuse.

La prise en charge est tout d'abord préventive avec une évaluation régulière de la DMO par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) dès l'âge de 8 ans puis tous les deux ans afin de définir un Z-score.

On estime que la déminéralisation est modérée pour un score entre -1 et -2 et qu'elle est sévère si le Z-score est inférieur à -2.

Une perte de DMO d'environ 1 Déviation Standard (DS) tous les 6 à 8 ans dès l'âge de 5 ans est observée.

Une prise en charge globale est également mise en place avec :

- Des recommandations hygiéno-diététiques :

Le maintien d'un poids idéal pour la taille supérieur à 85% est recherché. Il est donc nécessaire de contrôler l'apport protéique et calorique en fonction de l'âge et de l'avancée de la maladie.

Une activité physique régulière est recommandée, trois-quarts d'heure, 3 fois par semaine.

Il est admis qu'elle joue un rôle favorable sur les propriétés biomécaniques osseuses.

La kinésithérapie respiratoire et motrice permet également d'améliorer le statut osseux.

- Des traitements médicamenteux :

**L'ergocalciférol** est recommandé afin de combler le déficit en vitamine D.

La dose initiale recommandée est de 400 à 1200 UI/j *per os* puis après dosage du taux sérique, une adaptation posologie en 4 étapes peut être proposée si le taux est encore en dessous de la valeur recherchée (30ng/mL). La dernière solution consistera en une administration parentérale de vitamine D si l'absorption par voie orale est insuffisante.

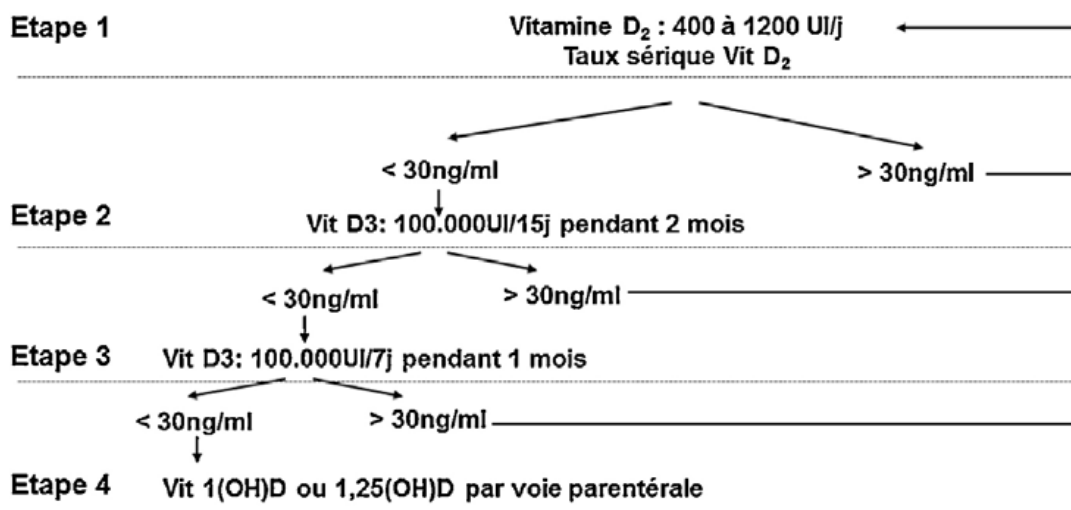


Figure 13 : Méthode de supplémentation en vitamine D au cours de la mucoviscidose. Ces 4 étapes permettent d'obtenir un taux sérique de 30ng/mL de 25(OH) D2-D3. [74]

La substitution en vitamine K n'est pas obligatoire mais permet de favoriser l'ostéogénèse.

Les **biphosphonates**, principal traitement anti-résorptif, sont envisagés parfois chez l'enfant dans des indications précises comme la survenue de fractures à faible traumatisme ou lors d'une utilisation prolongée de corticoïdes à condition que les déficits en vitamine D soient corrigés et que la calcémie soit optimale.

Chez l'adulte, leur prescription est abordée si le Z-score est inférieur à -2,5 et non amélioré par la prise en charge nutritionnelle, la supplémentation calcique et en vitamine D, en particulier lorsqu'il y existe des pathologies fracturaires et/ou si l'implication d'une transplantation implique une corticothérapie.

L'utilisation des biphosphonates est encore limitée dans le cadre de la mucoviscidose.

L'administration **d'hormone de croissance recombinante** montre une efficacité sur la croissance minérale osseuse et la prise de masse maigre mais son efficacité sur la DMO est incertaine.

Il est également nécessaire d'évaluer la balance bénéfique/risque dans la décision d'un traitement par corticoïdes qui participe à la fragilité osseuse.

#### 2.1.6.4. Cancers [12]

Le risque de cancer est supérieur à celui rencontré dans la population générale, surtout pour le cancer du tractus digestif (côlon, grêle, canaux biliaires, jonction œsocardiale) avec un risque relatif de 3,5.

Ce risque majoré est dû à l'inflammation digestive permanente, à la fréquence élevée de reflux gastro-intestinaux, à la dysmotricité intestinale et à l'altération du microbiote intestinal.

Chez les malades ayant subi une transplantation, le risque relatif de cancer digestif s'élève à 17,3 du fait de l'immunosuppression rencontrée au cours de la greffe.

**Tableau 6 : Principales manifestations cliniques au cours de la mucoviscidose et leur prise en charge.**

Affections	Pourcentages	Traitements
<b>Atteintes respiratoires</b>		
Inflammation pulmonaire	100%	Antibiotiques +/- corticoïdes
Hyperviscosité du mucus	100%	Mucolytiques ou Mannitol
Bronchectasie	100%	
Bronchites	100%	Antalgiques +/- Bronchodilatateurs
Sinusites	> 90%	Antalgiques +/- Antibiotiques +/- Corticoïdes en intra-nasal
Polypes	15%	
Hémoptysies	4-6%	Embolisation artérielle veineuse
Transplantation pulmonaire	5,3%	
<b>Germes impliqués sans les infections pulmonaires</b>		
<i>Staphylococcus Aureus</i>	61% SAMS 16% SARM	Antibiotiques
<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	39% de chronique 80% au moins 1 épisode	Antibiotiques
<i>Aspergillus Fumigatus</i>	22%	Corticoïdes
<i>Haemophilus Influenza</i>	19%	Antibiotiques
<b>Atteintes pancréatiques</b>		
Insuffisance pancréatique	85%	Extraits pancréatiques +/-IPP + mesure hygiéno-diététique
Diabète	50% > 30 ans 30% > 20 ans	Insulinothérapie
Intolérance au glucose	40%	Mesures hygiéno-diététiques
Pancréatite	10%	Antalgiques + hydratation
<b>Atteintes digestives</b>		
Reflux Gastro-œsophagien	50-80%	IPP + mesures hygiéno-diététiques
Constipation	> 30%	Hydratation + laxatifs + adaptations posologie EP
SOID	10-30%	Hydratation + laxatifs
Prolapsus rectal	20%	Adaptation posologie EP
Iléus méconial	10%	Lavement gastrograffine
Maladie de Crohn	RR = 17	Mesures Hygiéno-diététiques
Maladie Cœliaque	RR = 3	Régime sans gluten



<b>Atteintes hépatobiliaires</b>		
Atteinte des voies biliaires	30-90%	Acide Ursodésoxycholique
Lithiase biliaire	25-40%	
Hépatomégalie	20-30%	
Augmentation transaminases et GGT	10-35%	
Hypertension portale	8-19%	
Cirrhose	<10%	
Transplantation	0,5%	
<b>Atteinte des glandes sudoripares</b>		
Sueur > 60 mmol/L	98%	Hydratation + Supplémentation en sodium
<b>Puberté et reproduction</b>		
Retard de puberté	85%	Hormones de croissance Stéroïdes sexuels
Azoospermie obstructive par agénésie bilatérale	98%	Fécondation In vitro
Mucus cervical épais	>95%	
Infertilité femme	20%	
<b>Atteintes osseuses</b>		
Ostéoporose	34%	Mesures hygiéno-diététiques + Vitamine D ++ Vitamine K +/- Biphosphonates

## 2.2. Prise en charge non médicamenteuse associée :

### 2.2.1. Les bénéfices d'une activité physique régulière [85] [86] [87] [88]

Jusqu'à peu, l'exercice physique était fortement déconseillé aux personnes atteintes de mucoviscidose.

Cependant, dans certains cas, il démontre un bénéfice sur la qualité de vie, le bien être émotionnel, la dyspnée, la tolérance à l'effort, la force des muscles périphériques et respiratoires, la réduction des exacerbations ainsi que sur la majoration de la minéralisation osseuse, notamment lombaire.

L'exercice doit être adapté au patient et à la sévérité de la maladie, c'est-à-dire entrer dans les habitudes de vie pour avoir un impact optimal. De ce fait, il faut quantifier l'activité physique, évaluer l'exercice, proposer des programmes de réentraînement et de réhabilitation respiratoire afin que l'exercice fasse partie intégrante de la prise en charge. Quantifier l'Activité Physique Quotidienne (APQ) permettra une meilleure adaptation de la prise en charge globale du patient dans les programmes de réhabilitation respiratoire. Des questionnaires sur le niveau d'activité ont été développés. Des agendas d'activité ainsi que des outils de mesure mécanique (podomètre, accéléromètre) peuvent aussi être utilisés. Aucune standardisation des programmes d'entraînement n'est pour le moment proposée. Différents types de programmes commencent à émerger comme le programme « aérobie », « anaérobie », « force » (basé sur des exercices localisés au niveau d'un muscle ou groupe musculaire particulier) ou « mixte » (combiné endurance et force).

La réhabilitation respiratoire, combinant réentraînement à l'effort et éducation thérapeutique, est encadrée par une évaluation multidimensionnelle initiale qui porte sur :

- Une évaluation biomédicale de la maladie (degré de sévérité, statut bactérien).
- Un bilan d'aptitude physique : l'épreuve d'effort maximal avec mesure des échanges gazeux (EFX) datant de moins de 3 mois est fortement recommandé avant de débiter une activité physique. Il permet d'évaluer la tolérance à l'effort, de rechercher les facteurs limitant l'exercice (notamment ventilatoire), de rechercher

une hypoxémie d'effort et/ou hypoventilation alvéolaire, une dyspnée d'effort ainsi que de potentielles contre-indications cardiaques.

- Le kinésithérapeute devra aussi évaluer l'encombrement bronchique et vérifier si le drainage bronchique est efficace et autonome avant de donner son accord.
- L'évaluation du statut nutritionnel devra être fait.
- Une évaluation psychologique : niveau d'anxiété, dépression, trouble alimentaire.
- Un bilan socio-professionnel : évaluation du contexte sportif, de la possibilité matérielle pour que l'activité soit maintenue sur le long terme.

Les contre-indications absolues sont l'hypertension artérielle pulmonaire de repos supérieure à 60 mmHg ou se majorant à l'effort, un pneumothorax ou une hémoptysie de moins d'un mois ainsi que les contre-indications cardio-vasculaires.

Un suivi du programme est obligatoire pour améliorer l'adhésion du patient mais également pour appliquer des modifications si nécessaires en cas de symptômes préoccupants.

### **2.2.2. Éducation thérapeutique des patients (ETP) [76]**

L'Éducation thérapeutique (ETP) est une notion développée en 1996 dans un rapport de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) et par la suite inscrite dans la loi Hôpital Patient Santé Territoire (HPST) en 2009.

Elle a été mise en place afin que les patients atteints d'une maladie chronique, qui sont de plus en plus nombreux, puissent gérer par eux-mêmes les actes quotidiens et la prévention des complications liées à leur pathologie (par exemple repérer les signes d'alerte d'une exacerbation).

La mucoviscidose est une maladie chronique, c'est-à-dire de longue durée, avec des risques de complications graves, elle entre donc pleinement dans le cadre de l'ETP.

### 2.2.2.1. Les enjeux de l'observance [81]

Comme dans toutes les maladies chroniques, l'observance thérapeutique est un point essentiel. Un faible niveau d'observance est corrélé à une évolution plus précoce, sévère et défavorable de la pathologie, notamment chez les enfants.

Pour évaluer l'observance, la plupart des centres se fondent sur les déclarations des patients ou de leurs parents lors des visites médicales. Cependant une surestimation de celle-ci est décrite lors de cette auto-évaluation.

On estime qu'elle s'élève à 50% tous traitements confondus.

Une première barrière est la conviction de l'utilité des traitements. Cela justifie l'importance de la communication entre l'équipe soignante, le patient et/ou sa famille concernant le traitement, son efficacité mais aussi la possible survenue d'effets secondaires.

**Tableau 7 : Évaluation de l'observance des patients pour les traitements utilisés au cours de la mucoviscidose. [77]**

<b>Médicaments ou actes évalués</b>	<b>Observance évaluée</b>
<b>Enzyme pancréatique</b> Systématiquement à chaque repas	81-97% 40%
<b>Antibiotiques oraux</b>	68-93%
<b>Vitamines</b>	46-90%
<b>Pulmozyme®</b> Plus de 5 minutes	66-83% 52%
<b>Kinésithérapie :</b> Enfant Adulte	70% 40%
<b>Recommandations diététiques</b>	16-50%

#### 2.2.2.2. Le but de l'ETP [76] [77] [78]

L'ETP s'inscrit dans le parcours de soin du patient en lui permettant d'acquérir l'autonomie nécessaire pour adhérer à son traitement et ainsi améliorer sa qualité de vie. Elle permet de comprendre la maladie et les traitements mis en place et d'acquérir certaines compétences telles que les compétences d'auto-soins (dites de sécurité pour la vie du patient) et d'adaptations (qui s'appuient sur le vécu et l'expérience du malade).

Elle peut être réalisée par tout professionnel de santé qui aura suivi une formation adéquate à l'éducation du patient.

L'ETP se compose de 4 étapes :

- **Le diagnostic éducatif** qui permet de faire connaissance avec le patient.
- **Le contrat d'éducation** proposé au patient à partir des compétences et objectifs clarifiés auparavant en équipe.
- **La mise en œuvre de l'éducation** qui consiste, par temps d'apprentissage, à permettre au patient d'acquérir les compétences et d'atteindre les objectifs négociés lors du contrat d'éducation.
- **L'évaluation** de l'acquisition des compétences d'auto-soins.

Le diagnostic éducatif réalisé par le soignant permettra d'instaurer une relation de confiance avec le patient, d'identifier ses besoins et attentes et de cerner ses priorités. Cinq grands axes sont abordés :

- La perception que le patient a de sa maladie, sa gravité.
- Le mode de vie du patient : ses activités professionnelles, ses loisirs, sa vie sociale...
- Ce que le patient sait de sa maladie, de ses traitements : connaissances, capacité à résoudre les problèmes de santé et sa perception sur l'utilité des traitements.
- Le vécu de la maladie : la motivation à apprendre pour se soigner.
- Les projets personnels des patients.

Dans le cadre de la mucoviscidose, la problématique de la compliance est importante. L'attitude de refus de soin provient de plusieurs facteurs :

- Psychologique : mauvaise estime de soi, affects dépressifs, déni.
- Familiale : Dysfonctionnements relationnels, absence de soutien.
- Traitements nombreux, intenses et complexes.
- Physique : Retard pubertaire.

La plupart des soins, pour la majorité des patients, sont effectués au domicile (perfusion d'antibiotiques intraveineux, nutrition entérale, oxygénothérapie, séances de nébulisation).

Le patient et la famille doivent acquérir de nombreuses compétences pour gérer la maladie : prise pluriquotidienne et continue d'enzymes pancréatiques, adaptation de leur posologie selon l'alimentation, prise de vitamines, vigilance concernant l'état respiratoire et nutritionnel, séances de kinésithérapie, respect des mesures d'hygiène.

Le but de l'éducation doit d'une part permettre au patient d'adhérer à son traitement en tenant compte de ses besoins et ses demandes tant professionnels que personnels mais également de valoriser, d'encourager, de donner la possibilité de verbaliser pour modifier progressivement ses émotions et ses pensées.

#### 2.2.2.3. ETP dans la prise en charge respiratoire [22] [79]

Le kinésithérapeute a une place importante dans la prise en charge respiratoire. Il permet au patient ou aux parents d'apprendre les gestes pour le drainage thoracique mais également d'accéder à l'éducation pour l'aérosolthérapie et le maniement des traitements inhalés.

Les séances apportent les connaissances nécessaires pour la physiologie et les signes d'alertes respiratoires, par exemple avec une explication de la physiopathologie de *Pseudomonas Aeruginosa* au niveau pulmonaire, ou encore analyser une situation à risque d'infection croisée.

Le kinésithérapeute participe également à l'éducation générale du patient, concernant l'hydratation, les règles pour une activité physique adéquate et optimale et le tabagisme.

#### 2.2.2.4. ETP dans la prise en charge nutritionnelle [22] [67] [80]

Il est désormais admis que le maintien d'un bon état nutritionnel influence la qualité et l'espérance de vie des patients. Il existe une corrélation entre dénutrition, fonction respiratoire et survie chez les adultes atteints de mucoviscidose.

L'augmentation de la survie a induit une prise de conscience concernant les difficultés à maintenir un état nutritionnel stable, quelle que soit la sévérité de la maladie.

Ces paramètres entraînent de multiples besoins en matière d'alimentation et nécessitent un apprentissage adapté. L'instauration de l'éducation thérapeutique permet de mettre en place les compétences nécessaires pour un maintien optimal de l'équilibre alimentaire, de l'alimentation entérale ou des extraits pancréatiques.

L'éducation diététique a pour objectifs d'apprendre au patient à :

- Adapter les apports aux besoins, en fonction de la tolérance des aliments et de ses goûts, en veillant à une bonne répartition de la prise glucidique et à un apport calcique suffisant.
- Apprendre à cuisiner, gérer les achats et les réserves.
- Adapter les doses d'extraits pancréatiques en fonction de la quantité de graisses du repas.
- Augmenter les apports en sel et en eau en période chaude et lors d'activités sportives.
- Être vigilant vis-à-vis des troubles du comportement alimentaire.

Tableau 8 : Exemple de compétences et objectifs d'apprentissage sur le thème "Respiratoire" selon le parcours scolaire. [82]

Compétence	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	6°/5°	4°/3°/Lycée Parents
Comprendre, s'expliquer	Différencier inspiration – expiration Expliquer que l'aérosol est un médicament Expliquer quand se laver les mains	Connaître le cheminement de l'air dans la bouche et qui soulève la poitrine Comprendre l'action de la kinésithérapie respiratoire Connaître l'intérêt d'une pratique sportive Expliquer pourquoi se laver les mains	Comprendre l'intérêt de la kinésithérapie respiratoire Identifier l'action des médicaments à visée respiratoire Comprendre le bénéfice respiratoire d'une bonne musculation Identifier les bénéfices sur sa maladie d'une activité physique régulière	Identifier ses propres limites face à une activité physique Identifier les méfaits du tabac sur les bronches	Expliquer les effets des infections sur les poumons
Repérer, analyser, mesurer			Situer les organes respiratoires dans le corps humain Expliquer la physiologie respiratoire de base Reconnaître un bronchospasme Repérer les signes d'alerte d'une exacerbation pulmonaire Reconnaître la particularité du mucus dans la mucoviscidose	Repérer les sports à risque	Analyser une situation à risque d'infection croisée
Pratiquer, Faire	Réaliser correctement un aérosol Apprendre à cracher (la salive a débute) Se laver les mains	Pratiquer une mesure du souffle (EFR)		Utiliser les aides instrumentales	Pratiquer un auto-drainage (ou plus tôt) Pratiquer un rinçage entre deux cures d'antibiotiques intraveineuses
Faire face, décider	Appliquer les mesures d'hygiène				
Résoudre un problème			Réagir face à des signes d'exacerbation pulmonaire Relier les paramètres EFR et la fonction respiratoire Etablir un lien entre les paramètres EFR et l'encombrement bronchique :		Exprimer une demande d'antibiothérapie Elaborer les stratégies d'évitement du tabagisme passif Planifier son suivi médical Porter une attention aux variations de son état de santé en général
Adapter, réajuster		Tenir compte des séances de kinésithérapie respiratoire pour le choix des horaires d'aérosols selon les produits Adapter son effort physique à son essoufflement	Réagir face à un essoufflement brutal et une douleur thoracique, en présence d'un crachat sanglant		Adapter la kinésithérapie respiratoire en fonction de son état respiratoire Adapter son traitement en cas de modification des crachats
Faire valoir ses droits					S'orienter vers un métier compatible. Faire valoir ses droits face au tabac



#### 2.2.2.5. Le rôle du Pharmacien [76]

La place du pharmacien d'officine est importante concernant l'observance des traitements.

Il fait partie des premières personnes pouvant constater un problème au cours de discussions avec le patient lorsqu'il vient chercher ses médicaments régulièrement. Il peut ainsi apporter son aide au travers de conseils avisés et adaptés.

#### 2.2.2.6. Prise en charge psycho-sociale [95]

En dessous d'un certain plafond de revenu, des aides sont proposées comme l'allocation d'éducation spéciale (AES) jusqu'à l'âge de 20 ans puis une allocation pour adulte handicapé au-delà de 20 ans.

Il est important que les jeunes adultes puissent acquérir leur indépendance autant sociale que professionnelle. Le passage du centre pédiatrique au centre pour adulte contribue à cela.

Grâce à l'évolution positive de la prise en charge, 60% des patients ne vivent plus chez les parents, 50% ont un emploi et une grande majorité poursuivent des études.

Un suivi psychologique en ville ou à l'hôpital dans les CRCM (Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose) peut être bénéfique pour le patient, surtout au cours de l'adolescence.

### **2.2.3. Hygiène et prévention**

#### 2.2.3.1. Hygiène [22] [79] [105]

Les précautions d'hygiène liées aux risques de transmission microbienne est un sujet sensible au cours de la mucoviscidose.

Les infections étant fréquentes, il est indispensable de maintenir une bonne qualité de l'environnement à travers des règles d'hygiène et de prévention au domicile du patient.

Parmi les règles d'hygiène peuvent être citées :

- La désinfection des mains avant de se mettre à table, en rentrant au domicile, après s'être mouché.
- Une douche ou bain quotidien, des vêtements propres.

- Le nettoyage et la désinfection à l'eau de Javel des réservoirs potentiels de *Pseudomonas Aeruginosa* (robinetterie, baignoire, pommeau de douche).
- Éradiquer l'eau stagnante dans la maison (fleurs, poissons...).
- Privilégier les textiles autorisant la Javel et les jouets en matière plastique pouvant être désinfectés.
- Changer régulièrement les réservoirs à germes (serviettes, torchons, brosses à dents...).
- Hygiène rigoureuse lors des séances d'aérosolthérapie avec une désinfection des nébuliseurs s'ils sont réutilisables.

#### 2.2.3.2. Prévention

##### ➤ **Au quotidien** : [22] [79]

Il faut veiller à une bonne qualité de l'air de l'environnement respiratoire. Pour cela il faut mettre en place :

- L'éviction du tabac autant actif que passif.
- Réduire au maximum les facteurs de risques allergiques en utilisant une literie synthétique et en évitant les animaux domestiques.
- Éviter les crèches pour les enfants.
- Limiter les rencontres entre patients.

##### ➤ **Vaccination** : [22] [63] [106]

Au cours de la mucoviscidose, le respect du calendrier vaccinal est essentiel.

Les vaccins vivants atténués ne sont pas contre-indiqués mais ne doivent pas être administrés après une programmation de transplantation pulmonaire.

- Pour les enfants : diphtérie, tétanos, polio, coqueluche, *Haemophilus influenzae* type b, pneumococcique 7 valences conjuguées ou 23 valences, hépatite B, rougeole, oreillons, rubéole, grippe et hépatite A.
- Pour les adultes : diphtérie, tétanos, polio et grippe et hépatite A si nécessaire.

Les recommandations modifiées pour la couverture vaccinale au cours de la mucoviscidose sont :

- Pour le ROR (Rougeole – Oreillons – Rubéole), contre-indiqué après transplantation.
- Si le vaccin pour le Papillomavirus est envisagé, il doit être réalisé avant transplantation (dès l'âge de 9 ans).
- Le BCG est contre-indiqué avant et après transplantation
- Le vaccin de la grippe est réalisé annuellement à partir de l'âge de 6 mois ainsi que pour l'entourage.
- Le vaccin contre l'hépatite A est recommandé à partir de l'âge de 1 an avec une injection et un rappel 6 à 12 mois plus tard.
- Le vaccin contre la varicelle est recommandé à partir de 12 mois (2 doses au moins à 4 semaines d'intervalle) et contre-indiqué après transplantation.

➤ **Carte de soins et d'informations mucoviscidose** : [22] [83] [84]

La carte « de soins et d'informations mucoviscidose » a été créée dans le cadre du « Plan Maladies rares 2005 - 2008 ».

Elle est accessible sur le site internet du Ministère de la Santé.

Cette carte a été mise en place pour le patient et les professionnels de santé.

Elle contient les informations de première ligne dans le but de mieux coordonner les soins en situation d'urgence ou lors d'une consultation programmée en dehors du CRCM :

- Pour le professionnel de premier secours, elle donne des informations claires et précises sur la maladie et sa prise en charge.
- Pour le patient et son entourage, des informations sur la maladie et les recommandations en cas d'urgence.

Le patient aura pour recommandations de garder la carte sur lui avec la carte de son groupe sanguin pour que les secours, en cas d'urgence, puissent être les plus efficaces et rapides possibles.

C'est un document individuel, confidentiel et soumis au secret médical.

## ***2.2.4. Les centres de prise en charge et de coordination***

### 2.2.4.1. Les Centres de Référence Maladies Rares (CRMR) [89]

Le premier Plan National Maladies Rares 2005-2008 a permis de structurer l'organisation de l'offre de soins pour les maladies rares et d'améliorer sa compréhension pour les patients, les différents acteurs du système de soin ainsi que pour les structures impliquées dans cette prise en charge.

Pour parvenir à cet objectif, une labellisation et identification des centres de référence, comme le Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose, s'est mise en place.

Il existe aujourd'hui 131 centres de références labellisés, regroupant des équipes hospitalo-universitaires hautement spécialisées.

Les centres de référence ont 6 missions :

- Faciliter le diagnostic et définir une stratégie de prise en charge thérapeutique, psychologique et d'accompagnement social.
- Définir et diffuser des protocoles de prise en charge, en lien avec la Haute Autorité de la Santé (HAS) et l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM).
- Coordonner les travaux de recherche et participer à la surveillance épidémiologique, en lien avec l'Institut National de Veille Sanitaire (InVS).
- Participer à des actions de formation et d'information pour les professionnels de santé, les malades et leurs familles, en lien avec l'Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé (INPES).
- Animer et coordonner les réseaux de correspondants sanitaires et médico-sociaux.
- Être des interlocuteurs privilégiés pour les tutelles et les associations de malades.

#### 2.2.4.2. Société Française de la Mucoviscidose (SFM) [90]

Créée en mars 2004, la Société Française de la Mucoviscidose est une structure administrative et une société savante.

Initialement restreinte aux médecins et chercheurs des CRCM, elle s'est progressivement ouverte à l'ensemble des professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de la maladie.

Ses objectifs sont de :

- Favoriser les échanges entre professionnels de santé au niveau national et international.
- Collaborer avec les associations de parents et de patients.
- Établir des référentiels pour les pratiques et la démarche d'évaluation.
- Participer à la mise en place d'un registre.
- Faciliter la recherche clinique.
- Représenter les CRCM auprès des tutelles pour l'obtention des moyens adaptés à leurs missions.

#### 2.2.4.3. Les Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) [76] [78]

La mise en place des CRCM a été officialisée le 22 octobre 2001. Il s'agit d'un regroupement de compétences de nombreux professionnels de santé impliqués dans le parcours de soin de la mucoviscidose. Le but des CRCM est de coordonner les soins délivrés aux patients.

Leurs rôles sont multiples :

- La confirmation, annonce et explication de la maladie.
- Le suivi des patients au minimum trimestriel après l'âge de 1 an et plus rapproché auparavant.
- Mise en place de stratégies thérapeutiques et de recommandations nationales validées.
- La coordination des soins entre les différents intervenants.

- Organiser le transfert des patients pédiatriques vers les équipes pour adultes dans les meilleures conditions possibles.
- L'éducation thérapeutique du patient et de sa famille.
- La formation des intervenants (infirmiers libéraux, kinésithérapeutes).
- La formation initiale et continue des professionnels de santé.
- Une activité de recherche (mise en place de protocoles de recherche clinique)
- Évaluation de l'ensemble de la structure.
- Réponse appropriée aux problèmes médicaux des patients 24 h/24 tous les jours de l'année.
- Organiser la continuité de soins de qualité de l'hôpital à la ville.

L'hôpital accueille les CRCM pour permettre la prise en charge des patients allant d'une simple consultation à une hospitalisation à temps complet.

Ils sont formés d'équipes pluridisciplinaires avec au minimum un temps plein médical partagé entre deux médecins seniors référents, un temps plein d'infirmière coordinatrice et de kinésithérapeute. Diététiciens, psychologues et travailleurs sociaux peuvent également apporter leur discipline ainsi que diverses spécialités (diabétologue, ORL, génétique...)

Plusieurs examens peuvent être réalisés sur place :

- Test de la sueur,
- Exploration fonctionnelle respiratoire et digestive,
- Radiographie conventionnelle et échographie,
- Laboratoire biologique permettant de réaliser des examens 24h/24 et notamment l'identification et la quantification des germes en milieu sélectif ainsi que la réalisation d'antibiogrammes et le suivi de bactéries multi-résistantes en lien avec le Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN).

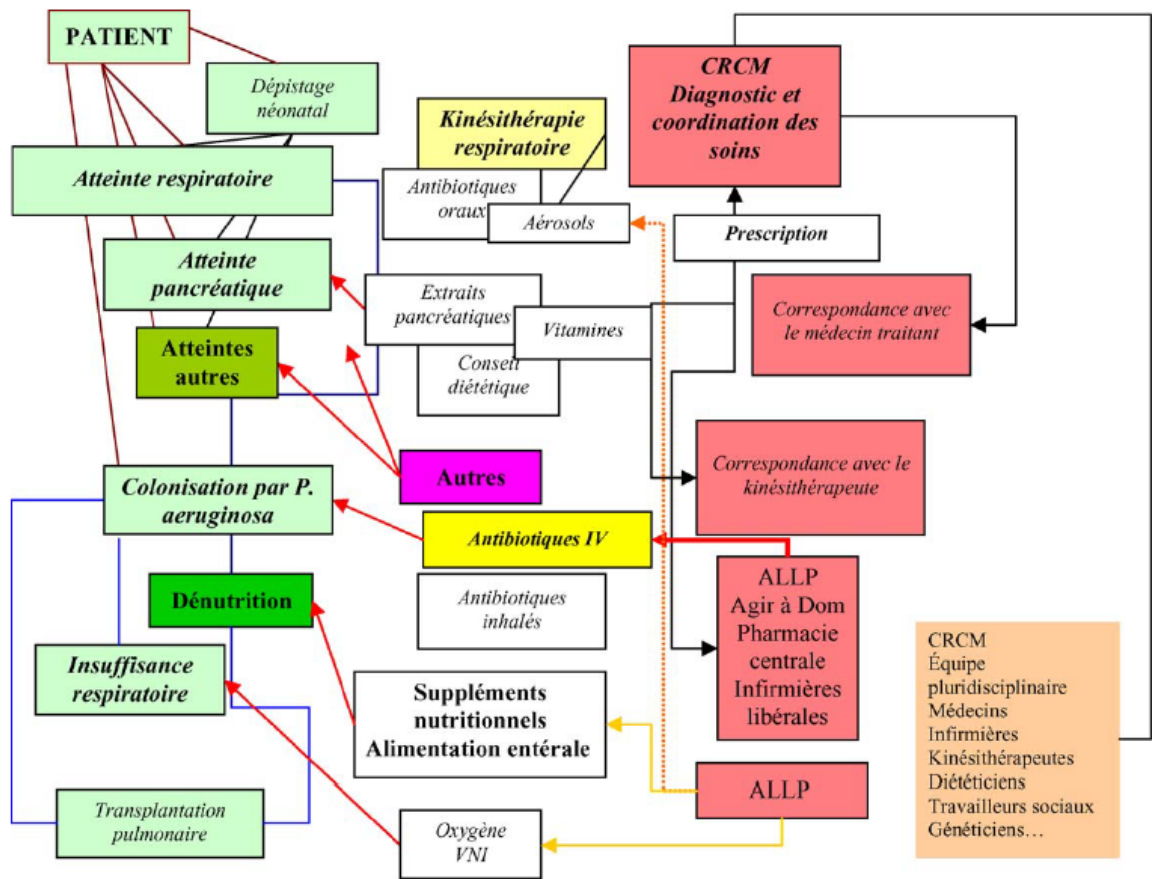


Figure 14 : Parcours du patient au centre du réseau de soin.  
(ALLP : Association Lyonnaise de Logistique Post hospitalière). [92]

#### 2.2.4.4. Association « Vaincre la Mucoviscidose » [90] [91] [93]

Créée en 1965, cette association est reconnue d'utilité publique depuis 1978.

Ses quatre missions principales sont :

- Guérir en finançant la recherche,
- Soigner en améliorant la qualité des soins,
- Améliorer la qualité de vie des patients au quotidien,
- Sensibiliser et informer.

Elle regroupe des professionnels de santé, des parents, patients et chercheurs.

Ses rôles sont :

- Le financement des postes hospitaliers,
- Coordonner des journées annuelles de rencontres entre soignants et soignés dans les CRCM,

- Organiser tous les ans des journées d'information pour les professionnels,
- Organiser tous les deux ans des conférences pluridisciplinaires de rencontre et débat entre professionnels,
- Coordonner la rédaction de recommandations d'hygiène, de diagnostic et dépistage.

Elle a créé l'Observatoire National de la Mucoviscidose et conduit la réflexion sur l'éducation thérapeutique grâce à des groupes de travail.

La SFM et l'association Vaincre la Mucoviscidose partagent des actions communes, notamment au niveau du registre national de la mucoviscidose ou de la plateforme nationale de recherche clinique, elle-même en relation avec la plateforme européenne.

Elles ont créé ensemble des structures communes :

- Le Conseil Médical de la Mucoviscidose (CMM) en février 2011 qui rassemble des professionnels, patients et familles. Son rôle est de :
  - o Répondre aux questions des patients/familles et des professionnels/soignants sur la maladie et les soins,
  - o Coordonner l'élaboration, la mise à jour et la diffusion des guides de bonnes pratiques,
  - o Organiser les assises des centres de soins, les journées scientifiques et les journées francophones,
  - o Coordonner les groupes de travail de la SFM en fonction des priorités discutées et arrêtées au niveau du Conseil National de la Mucoviscidose.
- Le Conseil National de la Mucoviscidose (CNM) en 2012 dont les missions sont :
  - o Définir les grandes options dans les domaines de la recherche clinique, l'organisation et la qualité des soins (mucoviscidose et transplantation pulmonaire),
  - o Vérifier que les actions du Conseil Médical sont conformes à ces grandes orientations,
  - o Se saisir des sujets nécessitant une intervention auprès des tutelles ou des pouvoirs publics au sens large.



### **3. Dépistage [94] [98]**

L'enjeu du dépistage est de permettre une prise en charge précoce, un suivi régulier par les CRCM puisque la maladie se développe dès les premiers mois de vie ainsi que de donner un conseil génétique approprié aux parents.

Aujourd'hui, grâce au dépistage précoce et à l'amélioration de la prise en charge de cette maladie, l'espérance de vie moyenne d'un patient est approximativement de 40 ans, alors qu'elle n'était que de 5 ans dans les années 1960.

La part des adultes ne cesse de croître : ils étaient 38% en 2004 et représentent désormais 55% des patients (en 2016).

#### **3.1. Prénatal**

##### ***3.1.1. Justification du dépistage prénatal de la mucoviscidose [96]***

Le dépistage prénatal n'est pas proposé à tous les parents du fait des techniques invasives qui peuvent être à risque. En effet, il est par exemple réservé aux couples hétérozygotes repérés par la naissance d'un enfant atteint.

Pourtant, ce diagnostic est de plus en plus demandé par de futurs parents dont un membre de la famille est atteint (fratrie, cousin).

##### ***3.1.2. Tests invasifs : Amniocentèse et biopsie des villosités choriales***

[96] [98]

Ces tests invasifs sont basés sur des prélèvements de tissus fœtaux avec infraction de la barrière placentaire. Le risque de fausse-couche durant ces interventions est de l'ordre de 0,5 à 3%.

La biopsie des villosités choriales est réalisée environ à la 12<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée pour une étude de l'ADN fœtal dans le but de rechercher des mutations retrouvées au cours de la mucoviscidose.

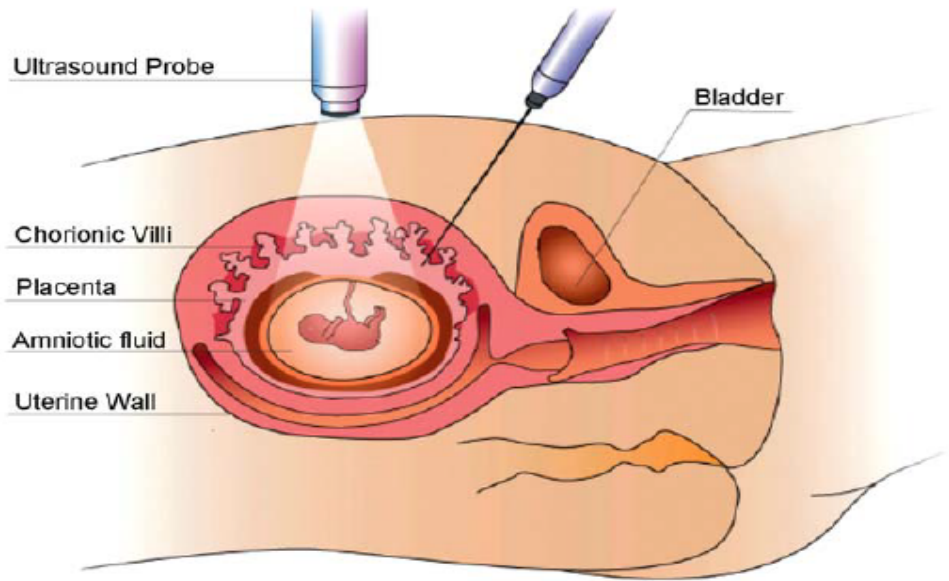


Figure 15 : Prélèvement de villosité choriales par voie transabdominale. [98]

Si l'analyse génétique est impossible, une amniocentèse peut être réalisée à la 18<sup>ème</sup> semaine pour un dosage des isoenzymes de la phosphatase alcaline dans le liquide amniotique. Un taux effondré peut correspondre à une mucoviscidose mais d'autres pathologies peuvent aussi être incriminées (trisomie 21, affection virale...)

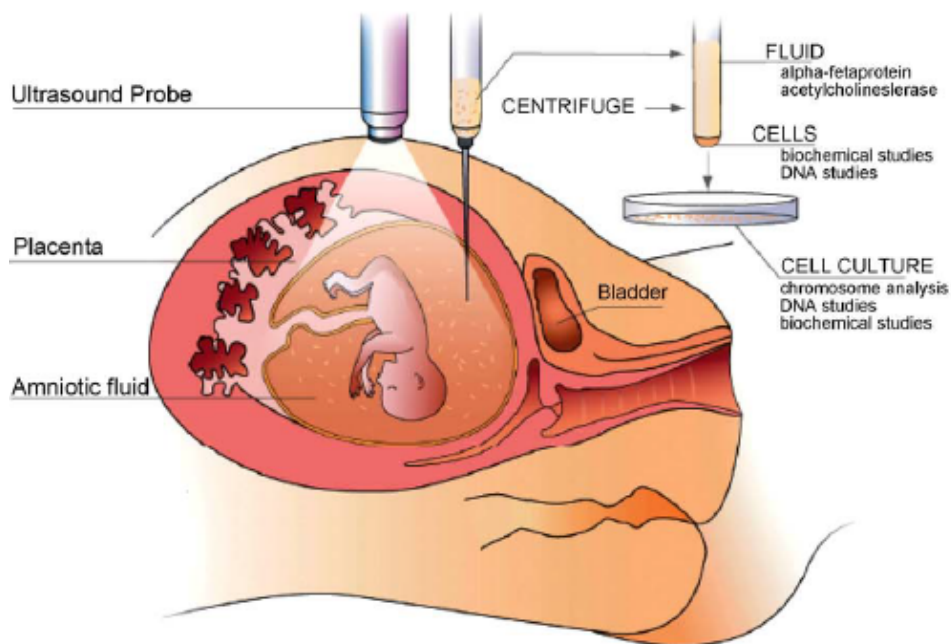


Figure 16 : Schéma du prélèvement de liquide amniotique. [98]

### 3.1.3. Test non invasif : Étude des cellules fœtales dans le sang maternel [98]

Les tests non invasifs ont l'avantage d'éviter le risque de fausse-couche.

Les cellules fœtales trophoblastiques passent dans le sang maternel au cours de la grossesse en très faible quantité. En effet, la concentration est de l'ordre d'une cellule par millilitre de sang, ce qui rend leur isolation difficile. Pour essayer de contrer ce problème, des techniques d'enrichissement des cellules fœtales circulantes sont mises en place (étapes préliminaires dans le but d'éliminer les cellules maternelles indésirables qui peuvent être suivies par des étapes de sélection).

Une fois les cellules fœtales isolées, une analyse génétique par PCR (Réaction en Chaîne par Polymérase) spécifique de la mutation F508del (mutation la plus fréquente) est réalisée.

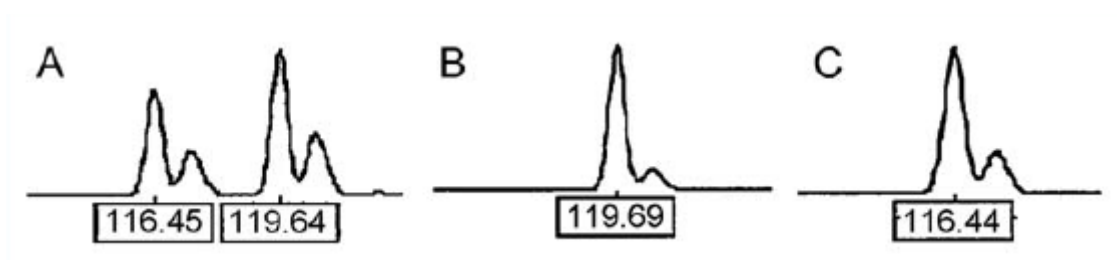


Figure 17 : Les différents profils de l'analyse génétique du locus F508 dans l'ADN des cellules fœtales trophoblastiques circulantes dans le sang de 3 mères.

A : Profil hétérozygote (fœtus porteur sain), B : Profil homozygote sain, C : Profil homozygote muté (fœtus atteint de mucoviscidose). [98]

### 3.2. Néonatal [97] [11]

Le dépistage néonatal est généralisé en France depuis 2002 et est organisé par l'Association Française pour le Dépistage et Prévention des Handicaps de l'Enfants (AFDPHE).

Il repose sur le dosage sanguin de la Trypsine Immunoréactive (TIR) au 3<sup>ème</sup> jour de vie. Si le dosage est élevé, une étude génétique visant à rechercher les mutations du gène CFTR est réalisée. Si aucune mutation n'est retrouvée, le dosage de la TIR est répété à 3 semaines de vie. Si le résultat est normal, l'enfant n'est pas atteint. S'il est anormal, les enfants seront dirigés vers un CRCM afin de confirmer ou non le diagnostic grâce au test de la sueur.

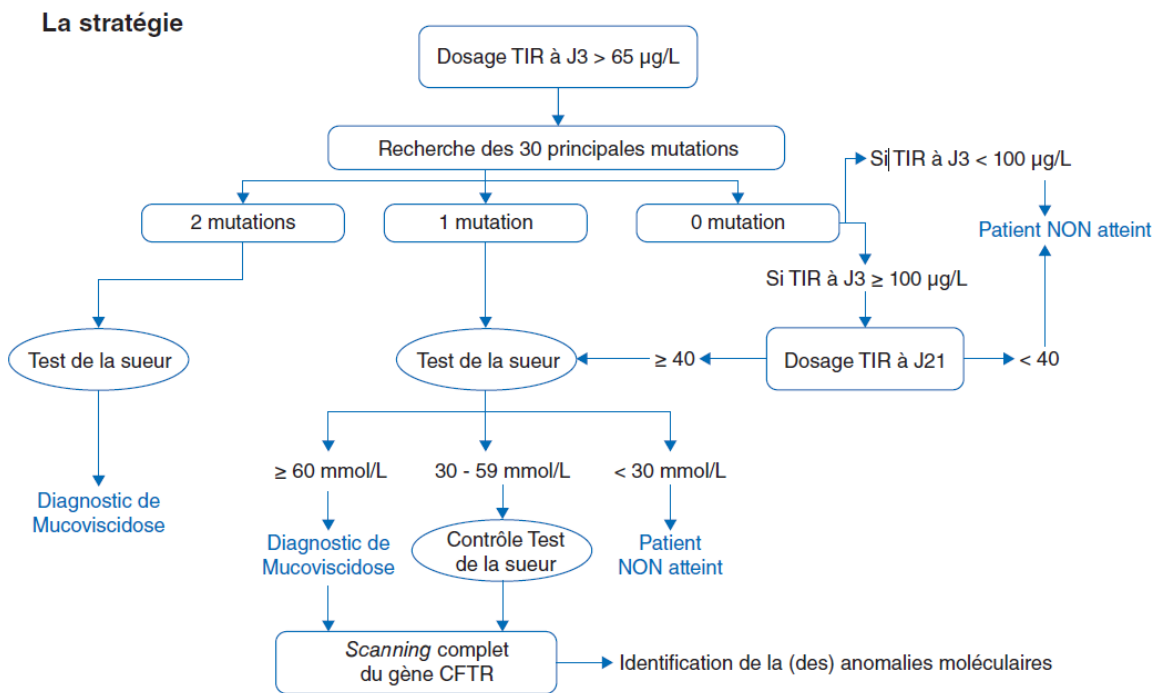


Figure 18 : Organigramme du dépistage néonatal de la mucoviscidose. [101]

#### 3.2.1. Trypsine immunoréactive (TIR) [96]

Le dépistage néonatal mis en place depuis les années 90 et systématique depuis 2002 au 3<sup>ème</sup> jour de vie, repose sur la présence d'une hypertrypsinémie positive dans le sang du nouveau-né. Le seuil de positivité est fixé à 65 µg/L.

Ce taux élevé correspond au passage d'un trypsinogène dans le sang circulant en raison de l'obstruction des acini pancréatiques.

### **3.2.2. Recherche de mutations du gène CFTR [94] [72]**

L'analyse génétique pour la recherche de mutations du gène CFTR est réalisée avec l'accord parental devant toute suspicion de mucoviscidose.

L'identification de deux mutations sur le gène CFTR permet d'affirmer le diagnostic dans les rares cas où le test de la sueur est négatif ou douteux.

Parmi les 2000 mutations distinctes du gène CFTR répertoriées, une trentaine sont relativement fréquentes et représentent 80 à 85% des patients.

Des kits pour une recherche rapide de ces 30 mutations ont donc été développés.

En cas de non identification de mutations après ce test mais de signes cliniques très évocateurs, une étude complète du gène CFTR est réalisée.

### **3.2.3. Test de la sueur [11] [94] [72]**

Le test consiste à provoquer la sudation du patient par ionisation transcutanée, c'est-à-dire en faisant passer pendant environ 5 minutes un courant de très faible intensité au niveau de l'avant-bras au travers d'une compresse imprégnée de pilocardine (substance qui stimule la transpiration). La sueur produite est recueillie pendant 30 minutes sur un papier-filtre posé au niveau de la zone stimulée. La concentration en ions chlorures est ensuite mesurée au laboratoire.

Le test est considéré comme positif lorsque la concentration en chlore dans la sueur est supérieure à 60 mmol/L. La valeur normale est inférieure à 30 mmol/L.

Deux mesures positives effectuées dans le même laboratoire sont nécessaires avant de confirmer le diagnostic. C'est un examen très sensible et spécifique. En effet, sa valeur prédictive positive est supérieure à 99%.

### **3.2.4. Différence de potentiel nasal (DDP) [94] [95] [72]**

Cet examen est parfois une aide au diagnostic dans les formes mineures, lorsque la symptomatologie est fruste ou que le test de la sueur est subnormal et l'analyse génétique non concluante. Il témoigne des anomalies du transfert de chlore et de sodium à travers l'épithélium nasal à l'état basal. Les transferts d'ions sont mesurés en réponse à l'amiloride, à une solution sans chlore et à l'isoprotérénol.

Un test positif se traduit par des potentiels nettement négatifs par rapport aux sujets non atteints. Les résultats sont liés à la gravité du génotype et du phénotype des patients.

#### 4. Diagnostic clinique [94] [99] [105] [107]

Depuis l'instauration du dépistage systématique, le diagnostic clinique chez le nourrisson et chez l'enfant est rare.

Les manifestations classiques devant alerter sur la possible présence de la mucoviscidose sont :

**Tableau 9 : Signes cliniques évoquant la mucoviscidose. [107]**

Nouveau-né	Nourrisson	Enfant	Adulte
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iléus méconial</li> <li>• Retard d'élimination du méconium</li> <li>• Ictère Choléstatique</li> <li>• Stagnation pondérale</li> <li>• Détresse respiratoire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrhées graisseuses</li> <li>• Stagnation statur pondérale</li> <li>• Constipation et occlusion</li> <li>• Bronchites à répétition</li> <li>• Toux chronique</li> <li>• Asthme sécrétant</li> <li>• Bronchopneumopathies sévères ou récidivantes</li> <li>• Hépatomégalie</li> <li>• Insuffisance cardiaque aiguë</li> <li>• Coup de chaleur</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stagnation statur pondérale</li> <li>• Constipation et occlusion</li> <li>• Prolapsus rectal</li> <li>• Insuffisance pancréatique externe</li> <li>• Toux chronique</li> <li>• Asthme sécrétant</li> <li>• Bronchopneumopathies sévères ou récidivantes</li> <li>• Dilatation des bronches</li> <li>• Sinusite chronique</li> <li>• Polypose nasale</li> <li>• Cirrhose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bronchite chronique</li> <li>• Asthme sécrétant</li> <li>• Hippocratisme digital</li> <li>• Sinusite chronique</li> <li>• Polypose nasale</li> <li>• Cirrhose</li> <li>• Stérilité par agénésie des déférents</li> </ul>

Outre la forme classique qui est en général diagnostiquée tôt dans la vie, il existe 15 à 20% de formes plus modérées ou mono symptomatiques se révélant à l'âge adulte.

Les enfants nés avant le dépistage obligatoire en 2002 ou ayant un taux normal de TIR sans analyse génétique peuvent porter des formes atténuées ne se manifestant qu'à l'âge adulte.

Il peut s'agir d'une atteinte respiratoire (infections pulmonaires atypiques, asthme atypique, polypes nasaux) sans atteinte digestive ou, à l'inverse, de signes digestifs isolés (pancréatite, cirrhose, prolapsus rectal). Ce dernier cas est toutefois plus rare.

L'Agénésie Bilatérale des Canaux Déférents (ABCD) chez les hommes est souvent le point de départ du diagnostic lorsqu'ils s'aperçoivent de leur stérilité.

Le diagnostic de ces formes atypiques est parfois complexe puisque la fonction du CFTR est souvent moins perturbée. Ce cas engendre des formes peu symptomatiques et des tests diagnostiques parfois discordants comme par exemple un test de la sueur avec des valeurs normales mais une valeur élevée de la différence de potentiel nasal transépithélial à l'état basal.

De plus, deux patients ayant les mêmes mutations de CFTR n'auront pas nécessairement les mêmes phénotypes, le bilan est donc individualisé.

Il est pourtant important de déceler la présence de la maladie le plus tôt possible, avant que les manifestations respiratoires sévères n'apparaissent afin de préserver la fonction pulmonaire bien que ces formes soient souvent de meilleur pronostic.

Une fois le diagnostic posé chez le patient, l'enquête familiale permet d'envisager un conseil génétique pour les autres membres de la famille et d'apporter un dépistage prénatal dans le cadre d'un projet parental.

## **5. Suivi mucoviscidose et examens complémentaires de la mucoviscidose [11] [72]**

De nombreux examens doivent être effectués dans le suivi de la mucoviscidose au sein des CRCM pour une prise en charge adaptée.

Le test de marche en 6 minutes (TM6) est un nouvel outil pour l'évaluation pronostique et le suivi des patients. C'est un test simple et reproductible permettant d'évaluer l'ensemble des paramètres mis en jeu lors d'un exercice (cardiovasculaire, pulmonaire, circulatoire, neuromusculaire).

La fonction pulmonaire doit être régulièrement contrôlée grâce aux Explorations Fonctionnelles Respiratoires (EFR). Ceci permet d'évaluer la gravité de l'atteinte respiratoire et son évolution. Le test consiste à souffler dans un appareil capable de mesurer le VEMS, reflet de la capacité pulmonaire.

Des radiographies ou parfois scanner du thorax sont pratiqués régulièrement pour observer l'évolution et l'étendue des lésions bronchiques (distension thoracique, hyperclarté des deux champs pulmonaires évocatrices)

La fonction hépatique est surveillée grâce à des prises de sang et des échographies pour une prise en charge précoce si une atteinte hépatique apparaît.

L'état nutritionnel est évalué à chaque visite par des pesées et prises de sang.

A chaque consultation, des examens bactériologiques des crachats (ou par écouvillon des sécrétions bronchiques dans l'arrière gorge pour les enfants et nourrissons ne sachant pas expectorer) sont effectués afin de déceler des germes et de débiter un traitement antibiotique adapté.

Le dépistage du diabète par hyperglycémie orale provoquée devra être réalisé tous les ans à partir de 10 ans.



## 6. Aspect génétique

### 6.1. Le gène de la mucoviscidose et la transmission [72] [101]

Le gène de la mucoviscidose, appelé *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR) est situé sur le bras long du chromosome 7 au locus q31.

Il est constitué de 27 exons répartis sur 250 000 paires de base. Lors du mécanisme de transcription du gène, l'épissage alternatif permet la synthèse de différentes isoformes de la protéine CFTR dotées de diverses propriétés fonctionnelles.

La mucoviscidose est une maladie autosomique récessive résultant d'une mutation portant sur chacun des deux allèles du CFTR. Cela signifie qu'il faut que les deux parents possèdent un gène muté pour qu'il y ait un risque de transmission de la maladie à l'enfant. A chaque grossesse, le risque de transmettre la mucoviscidose est de 1/4.

Le conseil génétique vise à informer un individu ou un couple des risques qu'il a de développer lui-même la mucoviscidose ou d'avoir un enfant atteint par cette maladie. Il s'agit d'une consultation à part entière d'environ 30 minutes, effectuée par un praticien formé sur les aspects génétiques, le mode de transmission et le risque de récurrence de la maladie. Les possibilités de diagnostic prénatal et préimplantatoires seront abordés au cours de la consultation.

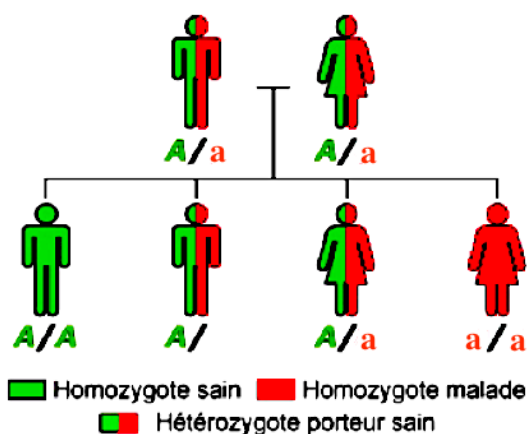


Figure 19 : Risque de transmission de la mucoviscidose pour l'enfant à naître. Gène normal (A) et gène muté (a). [11]

Un individu sur 20 est hétérozygote dans la population générale, c'est-à-dire porteur sain.

## 6.2. Le CFTR

### 6.2.1. Protéine CFTR

#### 6.2.1.1. Structure [18] [19] [72] [105]

La protéine CFTR codée par le gène CFTR est une protéine de 1480 acides aminés et d'environ 170 kDa. Elle possède les caractéristiques d'un canal ionique.

Elle est classée dans la superfamille des transporteurs membranaires ABC (*ATP Binding Cassette*) puisqu'elle a la capacité de lier et hydrolyser l'ATP. L'hydrolyse de l'ATP constitue sa source d'énergie pour transporter ses substrats, via deux sites spécifiques, les NBDs (Nucleotide Binding Domain 1 et 2).

La protéine CFTR est constituée de 5 domaines :

- Deux domaines transmembranaires hydrophobes comportant chacun 6 segments transmembranaires en hélice alpha appelés MSD1 (exon 1 à 8) et MSD2 (exon 14 à 18) (*Membrane Spanning Domain*). Ils permettent l'ancrage de la protéine dans la membrane plasmique.
- Deux domaines hydrophiles d'interaction avec les nucléotides, de liaison et d'hydrolyse de l'ATP nommés *Nucleotide Binding Domain* : NBD1 (exon 9 à 12) et NBD2 (19 à 21).
- Ces deux domaines sont reliés par un domaine Régulateur R codé par un seul exon 13 qui contient les sites de phosphorylations pour les Kinases A (enzyme activée par la voie de l'AMPC) et C.

A cela s'ajoutent de nombreux sites de glycosylation.

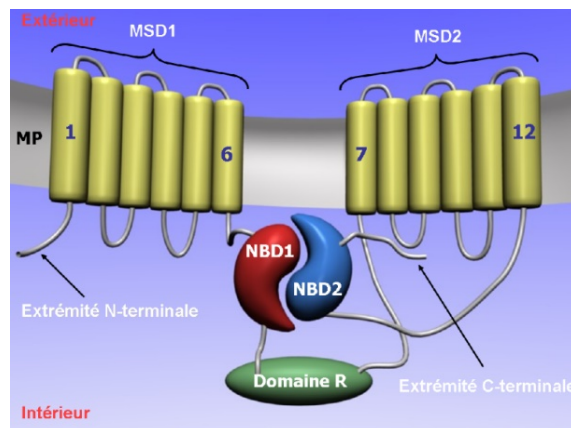


Figure 20 : Structure de la protéine CFTR. [19]

#### 6.2.1.2. Localisation [19]

La protéine CFTR est retrouvée au pôle apical des cellules épithéliales de la majorité des organes sécréteurs. En effet, on les retrouve au niveau :

- De l'arbre trachéo-bronchique,
- Des canaux pancréatiques et biliaires,
- Des cryptes intestinales,
- Des glandes sudoripares,
- Des tubules rénaux,
- De l'appareil génital.

#### 6.2.1.3. Biosynthèse [18] [21] [72]

La protéine CFTR n'atteint le pôle apical d'une cellule polarisée qu'après de nombreux processus de maturation intracellulaire, faisant intervenir le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi.

La maturation complète s'effectue en deux heures environ.

Après la transcription du gène CFTR, les ribosomes permettent à l'acide ribonucléique messenger (ARNm) d'être traduit et une chaîne d'acides aminés est assemblée.

La synthèse de la protéine se poursuit dans le réticulum endoplasmique pour que la protéine puisse acquérir sa structure secondaire grâce à différentes étapes de glycosylation.

La protéine encore immature est prise en charge par l'appareil de Golgi où se produit une modification des groupes de glycosylation pour atteindre sa structure tertiaire.

Elle se dirige ensuite vers la membrane apicale des cellules épithéliales des épithéliums sécrétoires de différents organes (poumon, pancréas, tube digestif...).

#### 6.2.1.4. Fonctionnement [18] [19] [72] [102]

La protéine CFTR est un canal chlorure régulé par la voie AMP cyclique (AMPC). Son ouverture est déclenchée par l'augmentation intracellulaire d'AMPC provoquant la phosphorylation de multiples résidus sérine dans le domaine R par les protéines kinase A et C.

Une molécule d'ATP va se lier sur chacun des *Nucleotid Binding Domains* (NBD1 et NBD2), ce qui permet le rapprochement de ces deux domaines et ainsi l'envoi d'un signal pour ouvrir le canal.

L'hydrolyse de la molécule d'ATP au niveau de NBD2 met fin au rapprochement des deux domaines et ferme le canal.

L'état déphosphorylé permet de maintenir le canal chlorure fermé.

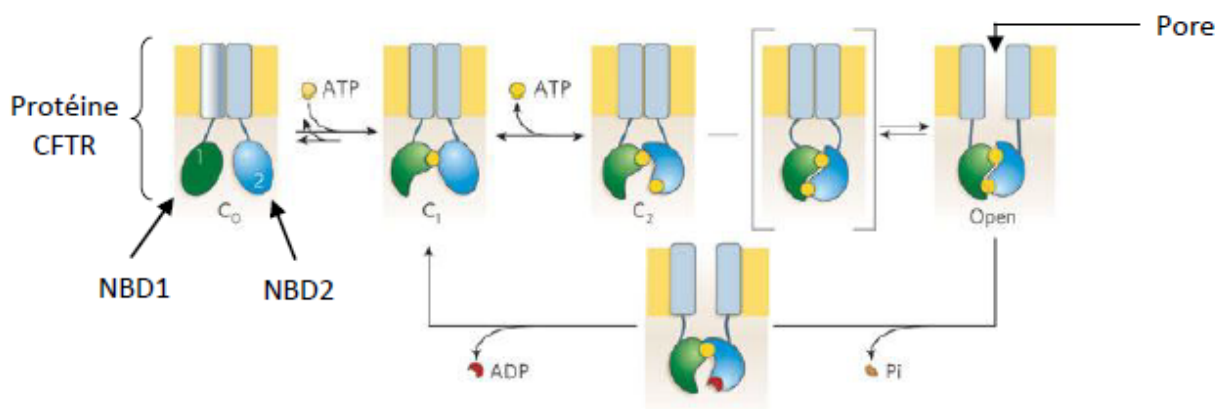


Figure 21 : Mécanismes d'ouvertures du canal CFTR. [18]

La protéine CFTR interagit également avec d'autres canaux ioniques à la surface des épithéliums. La protéine CFTR :

- Inhibe canal sodique épithélial ENaC (responsable de l'absorption du sodium et secondairement d'eau),
- Augmente l'activité des canaux chlorures ORCC (Outwardly Rectifying Chloride Channel),
- Diminue l'activité des canaux chlorures CaCC (Calcium Activated Chloride Channel) via le récepteur PY2R qui requiert une molécule d'ATP,
- Agit sur le canal potassique ROMK (Renal Outer Medullar K) au niveau de la membrane apicale du tube collecteur du rein.

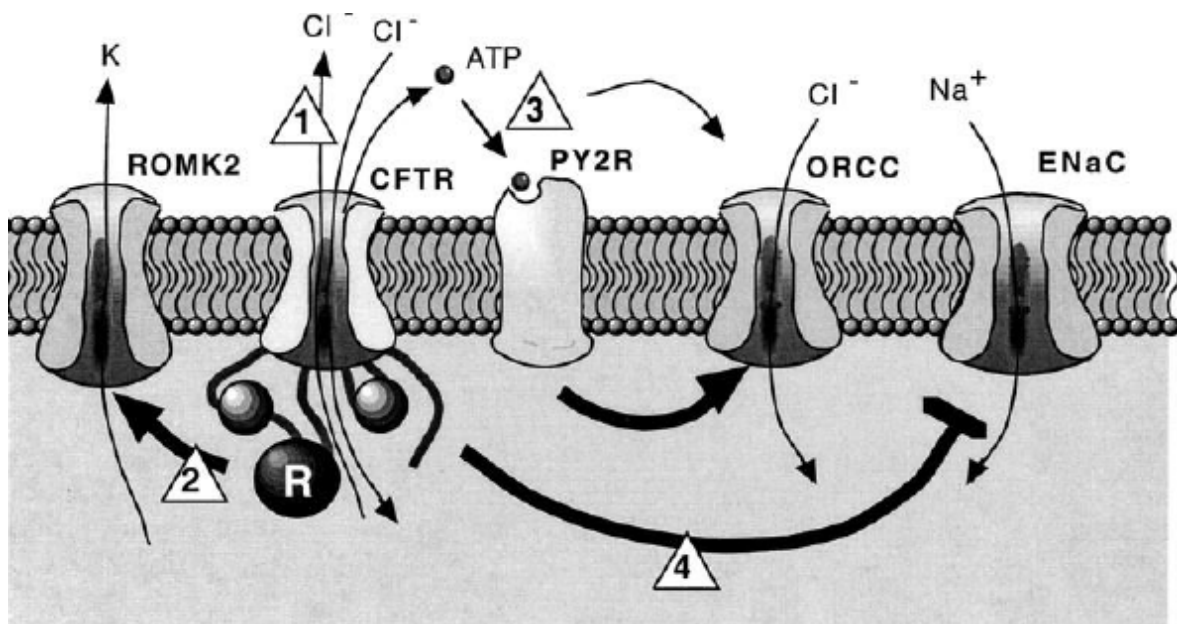


Figure 22 : Régulation des courants ioniques transmembranaires par la protéine CFTR. [18]

Les mouvements ioniques sont accompagnés de mouvements d'eau passifs au niveau des aquaporines. Le CFTR exerce une régulation positive sur ces aquaporines permettant d'accroître leur perméabilité à l'eau.

S'ajoute à cela une capacité des cellules épithéliales à sécréter des ions bicarbonates ( $\text{HCO}_3^-$ ). Au niveau apical, ils sont transportés grâce à l'échangeur  $\text{Cl}/\text{HCO}_3^-$  couplé au canal CFTR. Les bicarbonates sont essentiels en particulier au niveau intestinal pour la digestion.

Au niveau des voies aériennes, la protéine CFTR engendre une sécrétion de chlorures et de bicarbonates, la régulation négative de l'absorption du sodium ainsi qu'un appel d'eau au niveau des muqueuses. Ces éléments sont capitaux pour obtenir un volume de liquide préciliaire satisfaisant, une clairance mucociliaire efficace et permettre à l'épithélium respiratoire d'exercer ses propriétés antibactériennes.

En revanche, au niveau des glandes sudoripares, qui possèdent un épithélium absorbant, les phénomènes de sécrétion et de diffusion sont inversés et les ions chlorures entrent dans la cellule depuis la lumière.

Cela permet d'expliquer l'accumulation de chlorures extracellulaires et la forte teneur en sels dans la sueur des patients.

### 6.2.2. Mutation du CFTR [18] [100] [105]

Environ 2000 mutations ou polymorphismes du gène CFTR ont été identifiés. Parmi les plus fréquentes des mutations recensées, 40% sont des mutations faux-sens, 16% sont des décalages du cadre de lecture, 12% sont des mutations qui altèrent les codons essentiels pour l'épissage et 8% sont des mutations non-sens. 2% correspondent à des mutations localisées dans le promoteur ou à des délétions dans le cadre de lecture.

Trois catégories de mutations ou variations de séquences délétères peuvent être énoncées :

- Les mutations dites sévères, observées dans les formes classiques de mucoviscidose.
- Les mutations dites modérées ou à large spectre, retrouvées sur les deux allèles des patients avec une forme atténuée paucisymptomatique.
- Les mutations dites *CFTR-Related Disorder* (CFTR-RD). La protéine CFTR est présente et les critères de la mucoviscidose sont incomplets. Les patients présentent une forme fruste ou limitée à un organe. Un exemple qui illustre parfaitement cette catégorie est la stérilité masculine isolée par absence de canaux déférents.

#### 6.2.2.1. Les différentes classes de mutations [21] [72] [100]

Les mutations de la mucoviscidose ont été classées en 5 ou 6 classes selon le défaut qu'elles entraînent sur la maturation ou la structure de la protéine CFTR. Cette classification permet de prédire la sévérité de l'expression clinique de la maladie. En effet, on admet de manière générale que les mutations des classes 1, 2 et 3 sont associées à un phénotype sévère tandis que celles des classes 4, 5 et 6 sont plus modérées.

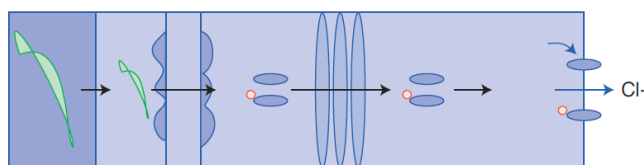
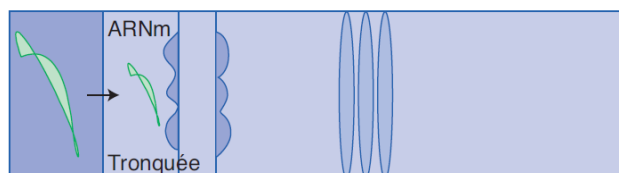


Figure 23 : Protéine CFTR physiologique. [103]

- **Classe 1** :

Elle est caractérisée par une mutation non-sens ou des mutations qui entraînent des anomalies de l'épissage ou un décalage du cadre de lecture conduisant à la terminaison prématurée de la traduction de l'ARNm. En résulte une absence de production de la protéine CFTR.

La mutation G542X qui représente 5 à 10% des mutations du CFTR est une mutation de classe 1.

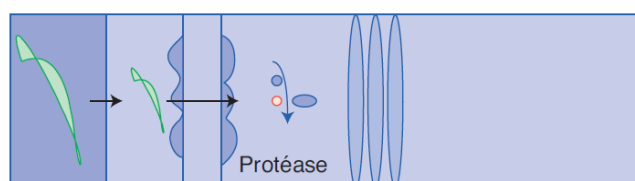


**Figure 24 : Mutation de classe I de la protéine CFTR. Pas de synthèse. [103]**

- **Classe 2** :

La mutation de classe 2 entraîne des anomalies du trafic intracellulaire du CFTR, un défaut de maturation cellulaire de la protéine et une dégradation prématurée de celle-ci. La protéine est donc reconnue comme non fonctionnelle (protéine mal conformée) et sera dégradée par les mécanismes de contrôle, les protéasomes, au niveau du réticulum endoplasmique avant même d'avoir atteint sa place au niveau du pôle apical de la cellule épithéliale. Seule une très petite quantité peut être observée à la membrane apicale.

La mutation F508del, la plus fréquente, est une mutation de classe 2.



**Figure 25 : Mutation de classe II de la protéine CFTR. Défaut de maturation. [103]**

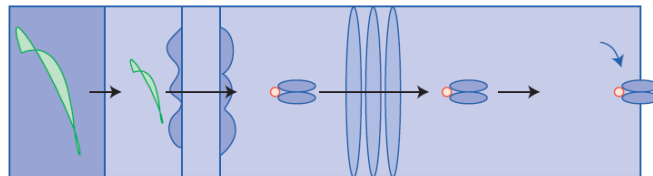
- **Classe 3 :**

La protéine CFTR est exprimée à la membrane mais la régulation du canal chlorure est altérée.

Ces mutations sont le plus souvent des mutations faux-sens localisées dans les exons codants pour les domaines de liaison et d'hydrolyse de l'ATP (NBDs).

Les protéines mutantes sont présentes à la membrane apicale mais empêchent la phosphorylation ou la fixation de l'ATP au niveau des domaines NBD. Le canal n'est donc pas activé par la Protéine Kinase A ou ne fonctionne pas.

La mutation G551D (5 à 6% des patients) fait partie de cette classe. Elle est située dans le domaine NBD1 et entraîne un défaut d'ouverture du canal chlorure.



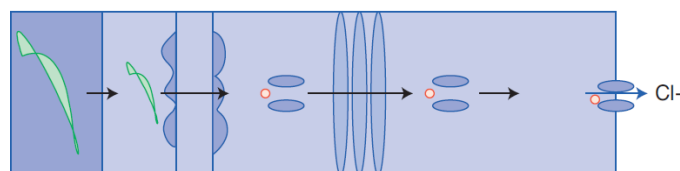
**Figure 26 : Mutation de classe III de la protéine CFTR. Défaut de régulation. [103]**

- **Classe 4 :**

La protéine CFTR est exprimée à la membrane mais elle présente un défaut de conductance du canal chlorure. Ces mutations sont souvent localisées dans les régions codant les domaines transmembranaires.

La protéine est correctement positionnée et présente une activité canal chlorure AMPc dépendante. Mais on observe une diminution du flux d'ions et une sélectivité modifiée.

La mutation R117H est de classe 4.



**Figure 27 : Mutation de classe IV de la protéine CFTR. Conductance des ions réduite. [103]**

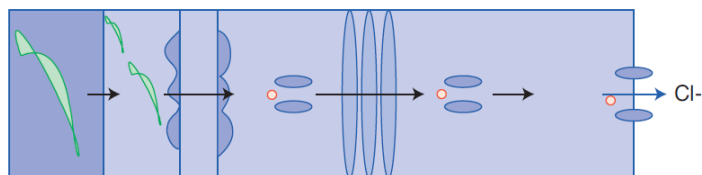


- **Classe 5 :**

La protéine CFTR est présente et fonctionnelle mais en quantité réduite.

Les mutations sont situées dans la région du promoteur et affecte l'épissage ce qui provoque une diminution significative du taux de transcrits normaux à cause de l'altération de la stabilité des ARNm.

La mutation 3849+10kbC->T peut être citée dans cette classe.



**Figure 28 : Mutation de classe V de la protéine CFTR. Réduction du niveau d'expression. [103]**

- **Classe 6 :**

La classe 6 est apparue récemment dans la classification.

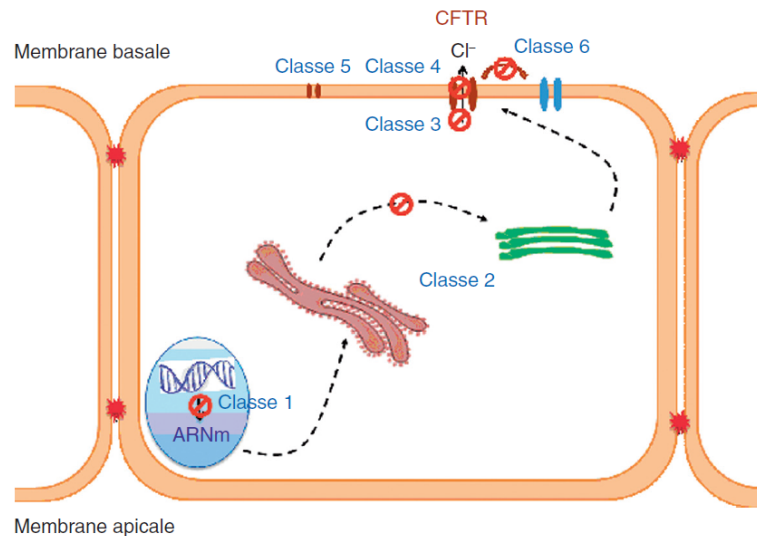
Ces mutations altèrent la stabilité de la protéine mature et perturbent donc l'activité des autres canaux dépendants du CFTR.

Cela a pour conséquence la production de protéines tronquées dans leur région C-terminale.

On retrouve la mutation Q1412X.

**Tableau 10 : Les 6 classes de mutations du CFTR. [18] [100] [102]**

Classe	Fréquence	Conséquence sur la protéine	Exemple	Type de mutation
I	++	Défaut de production	G542X	Non-sens
II	+++++	Dégradation prématurée (défaut de maturation)	F508del	Délétion
III	+/-	Défaut de régulation	G551D	Faux-sens
IV	+	Défaut de conductance	R117H	Faux-sens
V	+	Synthèse réduite (Instabilité des ARNm)	3849+10kbC->T	Mauvaise épissage
VI	+/-	Instabilité de la protéine mature	4326delTC	Délétion



**Figure 29 : Représentation des différentes classes de mutation du gène CFTR au sein de la cellule épithéliale. [100]**

#### 6.2.2.2. Les mutations les plus fréquentes

##### 6.2.2.2.1. La mutation *F508del* [5] [9] [18] [72]

La mutation *F508del* est la plus fréquente des mutations au cours de la mucoviscidose. Elle est présente chez plus de 80% des patients. 41% sont homozygotes pour la mutation et 41% hétérozygotes.

Elle est caractérisée par une délétion de 3 bases (CTT) au niveau de la phénylalanine en position 508 dans le domaine NBD1 codé par l'exon 10.

Cette mutation perturbe le repliement de la molécule et donc sa maturation en empêchant sa dissociation avec les protéines chaperonnes *Heat Shock Proteins* (HSP), sa glycosylation et son chemin vers la membrane cytoplasmique des cellules épithéliales.

##### 6.2.2.2.2. Autres [9] [104]

En Europe, 18% des malades sont touchés par d'autres types de mutations que la *F508del*.

Le type de mutations et leur fréquence varient beaucoup selon l'origine géographique et ethnique des patients. Par exemple, la mutation *W1282X* est la mutation la plus fréquente dans la population juive ashkénaze et la mutation *G542X* est la plus fréquente dans les populations du pourtour méditerranéen.

Voici les 10 plus fréquentes après la *f508del*.

**Tableau 11 : Prévalence des 10 mutations les plus fréquentes après la mutation F508del (Registre Français de la Mucoviscidose 2016). [7]**

<b>Mutations</b>	<b>Proportions</b>
<b>G542X</b>	5.5%
<b>N1303K</b>	4.2%
<b>2789+5G-&gt;A</b>	2.5%
<b>1717-1G-&gt;A</b>	2.1%
<b>R117h</b>	2.0%
<b>R553X</b>	1.8%
<b>G551D</b>	1.7%
<b>W1282X</b>	1.4%
<b>3849+10kbC-&gt;T</b>	1.4%
<b>3272-26A-&gt;G</b>	1.2%

### **6.3. Corrélation génotype-phénotype [14] [103] [104]**

L'influence de la génétique et de l'environnement a un impact important sur la sévérité de la maladie.

Comme dit précédemment, les classes de mutations ont différents impacts sur la fonction de la protéine, ce qui permet de prédire la sévérité et l'évolution de la maladie.

Les mutations dites sévères, de classe 1, 2 et 3, sont souvent associées à une insuffisance pancréatique et à une atteinte pulmonaire précoce durant l'enfance (97% des patients avec une mutation F508del de classe 2 et homozygote présente une insuffisance pancréatique exocrine).

Les mutations peu sévères, de classe 4, 5 et 6, associées à une mutation sévère ou l'association de deux mutations modérées conduisent le plus souvent à un patient suffisant pancréatique et à une colonisation pulmonaire plus tardive de *Pseudomonas Aeruginosa*, augmentant ainsi leur espérance de vie.

En revanche, une grande variabilité interindividuelle est rencontrée en raison de facteurs génétiques appelés gènes modificateurs. Un patient porteur de deux mutations sévères peut présenter un phénotype relativement peu sévère et inversement. Les données de corrélation génotype/phénotype sont donc vraies dans la plupart des cas mais restent à manier avec prudence à l'échelle individuelle.

Les facteurs environnementaux entrent également en compte dans l'expression de la maladie. Le tabac, la pollution, les facteurs socio-économiques, l'observance, affectent directement la sévérité et l'évolution de la maladie.

# Deuxième partie

---

Mucoviscidose et  
médecine  
personnalisée

-

L'avancée des  
thérapies protéiques

# 1. Médecine personnalisée dans le cadre de la mucoviscidose

## 1.1. Définition de la médecine personnalisée [108] [109] [110]

Bien que les médecins adaptent depuis plusieurs décennies le traitement et sa posologie en fonction de nombreux paramètres propres au patient (âge, poids, antécédents...), le terme « Médecine personnalisée » est apparu au cours des années 1990.

Selon la définition communément admise et par la suite reprise par l'EMA (Agence Européenne du Médicament), la médecine personnalisée consiste à « donner au bon patient le bon traitement, à la bonne dose et au bon moment ».

La médecine personnalisée permet donc de choisir le traitement le plus adapté en fonction du profil biologique du patient et des caractéristiques moléculaires de la maladie afin d'assurer la meilleure efficacité possible et de réduire au maximum les effets indésirables du médicament.

Par la suite, ce concept s'est étendu au-delà de cette définition, en prenant en compte l'individu dans sa globalité. Est alors apparu le concept de la « Médecine des 4P » pour : Personnalisée, Prédicative, Préventive et Participative.

Selon la FDA (*Food and Drug Administration*), il s'agit « d'ajuster le traitement médical aux caractéristiques individuelles, besoins et préférences de l'individu à toutes les étapes de son parcours de soins, incluant la prévention, le diagnostic, le traitement et le suivi ».

C'est tout d'abord en oncologie que la médecine personnalisée a connu un grand développement grâce à la connaissance approfondie du fonctionnement de la cellule cancéreuse.

Mais ce concept est applicable à toute pathologie et en particulier aux maladies génétiques, dont la mucoviscidose, suite à l'avancée des études génomiques.

## 1.2. Médecine personnalisée et mucoviscidose : les grands axes thérapeutiques [110] [111] [112]

La mucoviscidose est une maladie pour laquelle la médecine personnalisée est en plein essor.

Nous avons décrit précédemment les nombreuses mutations du gène CFTR provoquant des modifications de la structure ou bien de la fonction de la protéine CFTR. Afin de pallier ces mutations, différentes thérapies protéiques ont pu être développées visant une ou plusieurs classes de mutations, permettant ainsi la prise en charge personnalisée de « sous-groupes » de patients en fonction de leurs affections.

Deux grands types de thérapies ciblées sont étudiés dans le cadre de la mucoviscidose :

- Les **thérapies protéiques** qui visent la protéine CFTR défectueuse.
- Les **thérapies géniques** qui ont pour but de cibler le gène CFTR muté.

Parmi les thérapies protéiques, trois grands groupes sont décrits :

### ➤ **Les supprimeurs ou thérapies anti-non-sens : Pour les mutations de classe 1.**

Les traitements « supprimeurs » visent les mutations de classe 1 qui se traduisent par la présence d'un codon stop anormal sur l'ARNm et qui aboutissent à une absence de protéine CFTR au pôle apical des cellules épithéliales (mutation G542X). Ces thérapies permettent de reprendre la lecture du gène au-delà du codon stop prématuré en limitant la dégradation excessive de l'ARNm dans le but de produire une protéine CFTR fonctionnelle.

### ➤ **Les potentialisateurs : Pour les mutations de classe 3, 4, 5 et 2.**

Dans les mutations de classe 3 (G551D), la protéine CFTR est présente mais le canal CFTR est altéré. Des « modulateurs » ou « potentialisateurs » sont donc utilisés afin d'activer le CFTR et de restaurer, en partie, sa fonction canal chlorure, c'est-à-dire d'augmenter la probabilité ou de « potentialiser » l'ouverture du canal.

Les mutations de classe 4 (R117H) induisent un défaut de conductance de l'ions chlorures et sont caractérisées par la présence d'une fonction résiduelle. Les potentialisateurs peuvent donc être efficaces pour améliorer la fonction du canal chlorure.

Dans certaines mutations de classe 5 (3849+10kbC>T) où l'épissage du pré-ARNm est altéré, un potentialisateur peut être prescrit. Cependant, il est impossible de prédire l'épissage de ces mutations, ce qui rend cette approche délicate.

Pour les mutations de classe 2, les potentialisateurs sont utilisés en association avec un correcteur pour une meilleure efficacité et une meilleure prise en charge. Cette stratégie thérapeutique permet d'agir à la fois sur le métabolisme protéique et sur l'ouverture du canal CFTR.

➤ **Les correcteurs : Pour les mutations de classe 2.**

Les mutations de classe 2 (F508del) induisent une protéine CFTR immature et dégradée prématurément. Les molécules dites « correctrices » ont été développées dans le but de favoriser la maturation partielle des protéines mal conformées et ainsi empêcher ou diminuer leur dégradation. Pour une prise en charge optimale des mutations de classe 2, les correcteurs sont associés à un potentialisateur.

**Tableau 12 : La mucoviscidose : vers une stratégie thérapeutique adaptée en fonction des différentes classes de mutations. [111]**

Classe de mutations	Classe 1	Classe 2	Classe 3	Classe 4	Classe 5
<b>Cible moléculaire</b>	Ribosome	NBD1 et interface avec MSD1/NBD2	Ouverture du pore	Conductance	/
<b>Fonction de CFTR</b>	Absente ou très réduite	Réduite ou absente	Réduite	Réduite	Variable
<b>Expression de CFTR</b>	Absente ou très réduite	Absente ou très réduite	Présente	Présente	Diminuée
<b>Axes thérapeutiques</b>	<b>Anti-non-sens</b>	<b>Correcteurs (+ potentialisateurs)</b>	<b>Potentialisateurs</b>	<b>Potentialisateurs</b>	<b>Correcteurs de l'épissage (potentialisateurs)</b>
<b>Molécules utilisées ou en développement</b>	Gentamycine Ataluren	VX-809 VX-661 VX-770	VX-770	VX-770	VX-770 VX-661

## 2. Les thérapies protéiques

### 2.1. Thérapies visant les mutations de classe 1 : Ataluren (PTC124) [110] [111] [112] [113]

Les premières études réalisées pour pallier les mutations de classe 1 impliquaient des antibiotiques de la classe des aminoglycosides (gentamycine, tobramycine, amikacine). Bien que montrant un bénéfice clinique avec une normalisation du transport de chlorures au niveau de l'épithélium nasal, ils ne sont pas concluants. En effet, la biodisponibilité orale de ces molécules est faible et ne permet pas leur administration *per os*. De plus, leur utilisation en tant que supprimeurs de codons stop demande une administration fréquente à une posologie élevée. Compte tenu des effets secondaires des aminosides non négligeables (ototoxicité et néphrotoxicité), ce traitement n'est pas envisageable au long-court.

Une molécule « apparentée » mais dépourvue d'effets antibiotiques a donc été développée par le laboratoire *PTC Therapeutics*. Il s'agit de la molécule PTC124 (acide 3-[5-(2-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]benzoïque) ou Ataluren.

Le fonctionnement est basé sur l'induction d'une infidélité de lecture avec une incorporation d'un acide-aminé afin de court-circuiter un nombre suffisant de codons stop prématurés. L'ARNm peut alors être traduit en une protéine CFTR complète, fonctionnelle et en quantité suffisante pour être exprimée à la membrane des cellules.

L'Ataluren a été administré durant des études cliniques à des patients de plus de 6 ans porteurs de la mutation W1283X ou G542X. 279 patients ont participé à cette étude au niveau mondial. Tout comme les aminosides, les essais thérapeutiques ont démontré une amélioration du transport de chlorures au niveau de l'épithélium nasal mais sans réel bénéfice clinique. L'étude n'a pas permis de mettre en évidence une différence statistiquement significative de l'amélioration du VEMS ou sur la réduction du nombre d'exacerbations entre les patients ayant reçu le traitement et ceux ayant reçu le placebo.

Le 2 mars 2017, durant l'étude de phase III, après 48 semaines de traitement, le laboratoire annonce l'arrêt du développement clinique de l'Ataluren dans le cadre de la mucoviscidose.

Ce traitement reste commercialisé dans l'Union Européenne sous le nom de TRANSLARNA® pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne.

Aucun traitement réellement efficace n'est pour le moment disponible pour corriger les mutations de classe I.



## 2.2. Thérapie visant les mutations de classe 3 et 4 : Ivacaftor (VX-770) – Kalydeco®

### 2.2.1. Mise sur le marché [114] [115] [116] [117] [122] [123] [143]

L'ivacaftor ou VX-770, connu sous le nom de spécialité KALYDECO®, est une molécule qui a été développée par le laboratoire *Vertex Pharmaceuticals*. Cette molécule a été identifiée grâce à des techniques de criblage à haut débit parmi des milliers d'autres molécules. L'ivacaftor est un agent **potentialisateur**, qui permet d'augmenter le temps d'ouverture du canal chlore et de normaliser les mouvements ioniques. Il s'agit du premier traitement visant les anomalies fonctionnelles de la protéine CFTR et non les effets secondaires de la maladie.

Le 31 janvier 2012, la FDA a approuvé ce médicament orphelin.

Suite à cela, le 23 juillet 2012, l'EMA a délivré une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'Union Européenne (procédure centralisée) pour le KALYDECO®.

Du 20 avril 2012 au 20 juillet 2012, en France, une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative était disponible, suivie d'une ATU de cohorte du 20 juillet au 12 octobre 2012.

La Commission de Transparence rend un avis important pour le Service Médical Rendu (SMR), de même pour l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR II) pour chaque nouvelle indication attribuée à l'ivacaftor.

Le KALYDECO® est inscrit sur la liste I. Il s'agit donc d'un médicament d'exception soumis à une prescription initiale hospitalière semestrielle et de renouvellement non restreint.

### 2.2.2. Indication thérapeutique [114] [118] [119] [120] [121]

En France, le KALYDECO® est utilisé pour le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de deux ans et plus. En 2012, l'indication était restreinte à la mutation G551D. Puis 8 autres mutations du gène codant pour la protéine CFTR ont été ajoutées en octobre 2014 : G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N et S549R. Le traitement peut également être utilisé chez les patients âgés de plus de 18 ans et porteurs de la mutation R117H en Europe et à partir de 2 ans en Amérique.

Le 17 mai 2017, la FDA a autorisé l'utilisation du KALYDECO® pour vingt-trois mutations dès l'âge de 2 ans : A1067T, D110E, D110H, D1270N, E56K, E193K, F1052V, F1074L, G1069R, K1060T, R74W, R1070Q, A455E, D1152H, D579G, L206W, P67L, R1070W, R117C, R347H, R352Q, S945L et S977F, puis le 31 juillet 2017 cinq nouvelles mutations sont concernées : E831X, 711+3A→G, 2789+5G→A, 3272-26A→G et, 3849+10kbC→T.

Le laboratoire *Vertex Pharmaceuticals* va déposer, dès que possible, une demande d'autorisation de mise sur le marché auprès de l'EMA pour ces 28 mutations.

L'ivacaftor était à l'origine concentré sur les mutations de classe III (les 9 premières mutations disposant de l'autorisation). Puis, il s'est élargi à la classe IV (R117H) avant de toucher la classe V (A455E, 2789+5G→A, 3272-26A→G et, 3849+10kbC→T...).

### 2.2.3. Propriétés pharmacodynamiques

#### 2.2.3.1. Mécanisme d'action [124] [125] [126]

L'ivacaftor appartient à la famille des carboxamides. Comme dit précédemment, l'ivacaftor est un potentialisateur de l'activité de la protéine CFTR. Il permet d'augmenter la probabilité d'ouverture du canal chlore et ainsi la sortie des ions chlorures mais son mécanisme d'action exact est encore flou.

Il a cependant été suggéré que la molécule agissait sur les domaines NBDs, proches de la mutation.

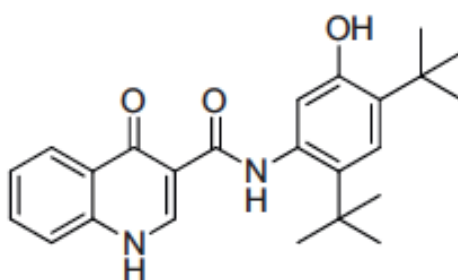


Figure 30 : Structure chimique de l'ivacaftor. [126]

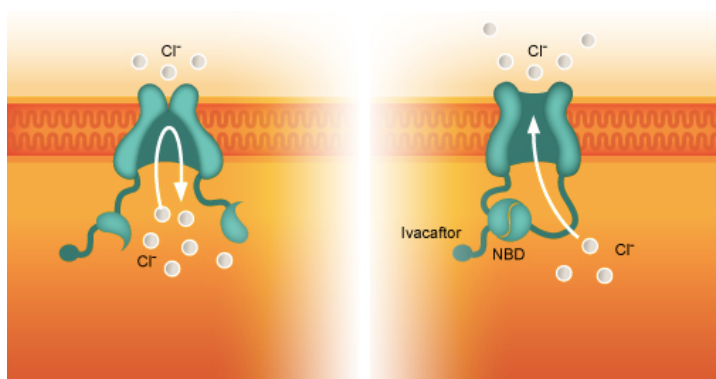


Figure 31 : Mécanisme d'action de l'ivacaftor sur le CFTR. [126]

#### 2.2.3.2. Études précliniques [125] [154]

- **Toxicité aiguë :**

À la suite d'une administration de doses uniques élevées, chez la souris et chez le rat, l'ivacaftor a démontré un faible potentiel de toxicité aiguë.

La dose maximale tolérée (DMT) représente 8 à 16 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH), en supposant un poids humain de 50 kg.

- **Génotoxicité :**

Les tests de génotoxicité standards (*in vitro* et *in vivo*) ont démontré que l'ivacaftor n'était pas mutagène ou clastogène (test d'Ames pour détecter des mutations génétiques bactériennes, le test d'aberration chromosomique *in vitro* sur cellules ovariennes de hamster chinois et le test des micronoyaux chez la souris *in vivo*).

- **Carcinogénicité :**

Des études de 2 ans chez la souris et le rat ont démontré que l'ivacaftor n'était pas carcinogène.

- **Toxicité pour le développement et la reproduction :**

L'ivacaftor a réduit les indices de fertilité et de performance de reproduction des rats et rates à des doses représentant environ 11 et 7 fois la DMRH. Chez les rates, on observe une diminution du nombre de corps jaunes, d'implantations et d'embryons viables lorsqu'elles ont reçu l'ivacaftor avant la conception et au début de la grossesse.

Aucun effet n'a été observé sur les indices de fertilité et de performance de reproduction avec des doses environ 4,5 et 8 fois la DMRH.

L'ivacaftor n'est pas tératogène à des doses représentant environ 7 fois la DMRH chez le rat et à des doses d'environ 4,5 fois la DMRH chez le lapin.

Le passage transplacentaire a cependant été noté chez la rate et la lapine gravides.

Aucun problème de développement n'a été observé chez les petits des rates qui ont reçu le médicament par voie orale durant leur grossesse et jusqu'à la naissance et au sevrage de leur progéniture.

Des cas de cataractes ont été décelés chez de jeunes rats ayant reçu l'ivacaftor de leur 7<sup>ème</sup> à leur 35<sup>ème</sup> jours d'existence.

- **Tests d'irritation :**

L'ivacaftor n'est pas irritant pour la peau (test d'irritation de la peau EPISKIN™) et pour les yeux (test d'opacité et de perméabilité cornéenne bovine).

### 2.2.3.3. Études cliniques

Le laboratoire *Vertex Pharmaceuticals* a effectué plusieurs études cliniques portant sur l'ivacaftor.

#### 2.2.3.3.1. Étude 1 : Étude STRIVE : [115] [125] [127] [128] [134]

- *Contexte de l'étude :*

L'étude STRIVE est une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double insu et contrôlée contre placebo chez des patients atteints de mucoviscidose et porteurs de la mutation **G551D** sur au moins un allèle du gène CFTR.

L'étude 1 a été menée avec 161 patients âgés de **12 ans et plus** (moyenne d'âge estimée à 26 ans). 83 patients rejoignent le groupe ivacaftor (77 patients mènent l'étude à terme, soit 93%) et 78 reçoivent le placebo (68 mènent l'étude à terme soit 87%).

Les patients doivent avoir un VEMS compris entre 40 et 90% à la randomisation et être cliniquement stables.

L'étude s'est déroulée durant 24 semaines en plus de leur traitement habituel contre la mucoviscidose (exemple : tobramycine, dornase alpha...). Une phase de suivi de 48 semaines était prévue.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité de l'ivacaftor était la variation de la valeur théorique du VEMS (en valeur absolue) après les 24 semaines de traitement par rapport à la valeur à l'inclusion.

Les critères secondaires regroupaient l'absence d'exacerbation pulmonaire, la variation de la concentration en ions chlorures dans la sueur, l'évolution du poids du patient et la variation des symptômes respiratoires (évaluée grâce à un questionnaire CFQ-R\*).

*\*Le CFQ-R est un questionnaire complété par le patient ou ses parents. Cette évaluation de la qualité de vie, spécifique pour la mucoviscidose et validée, comporte des questions relatives aux symptômes respiratoires, digestifs, au caractère émotionnel et aux perceptions de l'état de santé. Une augmentation du score traduit une amélioration de la qualité de vie. Dans le cas d'un état stable, une variation supérieure ou égale à 4 points par rapport à l'état initial est considérée comme cliniquement pertinente. (Quittner 2009)*

- *Posologie :*

La posologie est de 150 mg d'ivacaftor ou le placebo toutes les 12 heures, soit deux fois par jour, avec un repas riche en graisses.

- *Résultats :*

Après 24 semaines de traitement, on observe une amélioration significative de la valeur théorique du VEMS (différence de +10,6% entre la molécule et le placebo).

La concentration en ions chlorures dans la sueur est réduite de -48,70 mmol/L avec l'ivacaftor contre -0,77 mmol/L avec le placebo (différence de -47,93 mmol/L entre les deux traitements).

Environ 8 patients sur 10 ayant reçu le KALYDECO® n'ont pas présenté d'exacerbations pulmonaires contre 5 sur 10 avec le placebo.

On observe également un gain de poids de +2,95kg avec l'ivacaftor contre +0,21kg avec le placebo.

Les symptômes respiratoires déclarés par le patient (CFQ-R) ont une différence de +8,08 points sur une échelle de 100 points entre les deux groupes (+5,97 points pour le groupe ivacaftor et -2,10 points pour le groupe placebo).

Après 48 semaines de traitement, tous ces effets sont maintenus.

**Tableau 13 : Étude STRIVE : Résultats sur les critères principaux et secondaires d'évaluation après 24 semaines de traitement. [115]**

	KALYDECO	Placebo	Différence [IC 95%] - p
<b>Etude STRIVE (patients &gt; 12 ans)</b>	<b>n=83</b>	<b>n=78</b>	
<b>Critère principal à S24</b>			
- valeur moyenne initiale,	63,5	63,7	<b>Différence +10,6*</b> [8,6 ; 12,6] p<0,0001
- valeur moyenne à S24,	73,8	63,3	
- Variation absolue de la valeur théorique du VEMS à S24	+10,4	-0,2	
<b>Critères secondaires</b>			
- Absence d'exacerbations pulmonaires (% de patients)	78%	51%	HR = 0,39 [0,23 ; 0,71] p=0,0016
- Variation des symptômes respiratoires (points CFQ-R)	+5,97 points	-2,10 points	Différence 8,08 points [4,73 ; 11,42] p<0,0001
- Variation de la concentration en ions chlorure dans la sueur	-48,70 mmol/l	-0,77 mmol/l	Différence -47,93 mmol/l [-51,34 ; -44,52] p<0,0001
- Evolution du poids des patients	+2,95 kg	+0,21 kg	Différence +2,75 [1,76 ; 3,74] p<0,0001

\* correspondant à une variation de 0,367 litre

2.2.3.3.2. Étude 2 : Étude ENVISION : [115] [125] [127] [128]  
[134]

- *Contexte de l'étude :*

L'étude ENVISION est une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double insu et contrôlée contre placebo chez des patients atteints de mucoviscidose et porteurs de la mutation **G551D** sur au moins un allèle du gène CFTR.

L'étude 2 a été menée avec 52 patients âgés de **6 à 11 ans** (moyenne d'âge estimé à 9 ans). 26 patients rejoignent le groupe ivacaftor et 26 reçoivent le placebo. Les patients doivent avoir un VEMS compris entre 40 et 105% à la randomisation, un poids supérieur à 15 kilogrammes et être cliniquement stables.

L'étude s'est déroulée durant 24 semaines en plus de leur traitement habituel contre la mucoviscidose (exemple : tobramycine, dornase alpha...). Une phase de suivi de 48 semaines était prévue.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité de l'ivacaftor était la variation de la valeur théorique du VEMS (en valeur absolue) après les 24 semaines de traitement par rapport à la valeur à l'inclusion.

Les critères secondaires regroupaient la variation de la concentration en ions chlorures dans la sueur, l'évolution du poids du patient ou encore la variation des symptômes respiratoires (évaluée grâce à un questionnaire CFQ-R).

- *Posologie :*

La posologie est de 150 mg d'ivacaftor ou le placebo toutes les 12 heures, soit deux fois par jour, avec un repas riche en graisses.



- *Résultats :*

Après 24 semaines de traitement, on observe une amélioration significative de la valeur théorique du VEMS (différence de +12,45% entre la molécule et le placebo).

La concentration en ions chlorures dans la sueur est réduite de -55,53 mmol/L avec l'ivacaftor contre -1,21 mmol/L avec le placebo (différence de -54,32 mmol/L entre les deux traitements).

On observe également un gain de poids de +3,69 kg avec l'ivacaftor contre +1,79 kg avec le placebo.

Les symptômes respiratoires déclarés par le patient (CFQ-R) ont une différence de +6,06 points sur une échelle de 100 points entre les deux groupes (+6,31 points pour le groupe ivacaftor et -0,25 points pour le groupe placebo).

Après 48 semaines de traitement, tous ces effets sont maintenus.

**Tableau 14 : Étude ENVISION : Résultats sur les critères principaux et secondaires d'évaluation après 24 semaines de traitement. [115]**

	KALYDECO	Placebo	Différence [IC 95%] p
<b>Etude ENVISION (patients de 6 à 11 ans)</b>	<b>n=26</b>	<b>n=26</b>	
<b>Critère principal à S24</b>			
- valeur moyenne initiale,	84,73	83,00	<b>Différence +12,45</b> [6,56 ; 18,34] <b>p&lt;0,0001</b>
- valeur moyenne à S24,	97,47	82,52	
- Variation absolue de la valeur théorique du VEMS à S24	+12,58	0,13	
<b>Critères secondaires</b>			
- Variation des symptômes respiratoires (points CFQ-R)	+6,31 points	-0,25 points	Différence 6,06 points [-1,41 ; 13,53] NS
- Variation de la concentration en ions chlorure dans la sueur	-55,53 mmol/l	-1,21 mmol/l	Différence -54,32 mmol/l [-61,83 ; -46,82] p<0,0001
- Evolution du poids des patients	+3,69 kg	+1,79 kg	Différence +1,90 [0,86 ; 2,94] P=0,0004

Le 31 janvier 2012, la FDA approuve l'utilisation de l'ivacaftor pour les patients âgés de 6 ans et plus et porteurs de la mutation G551D.

Le 23 juillet 2012, la commission Européenne donne également son accord (procédure centralisée).

2.2.3.3.3. Étude PERSIST : Étude d'extension des études STRIVE et ENVISION : [115] [116] [125]

- *Contexte de l'étude* :

À la suite des études STRIVE et ENVISION, une étude nommée **PERSIST** a été mise en place. Cette étude de suivi ouverte avait pour but d'évaluer l'efficacité et la sûreté au long-court du traitement ivacaftor pour les patients porteurs de la mutation G551D et donc d'évaluer la balance bénéfiques/risques au-delà de 48 semaines.

L'étude STRIVE-PERSIST a inclus 144 sujets de l'étude STRIVE, suivis pendant 48 semaines supplémentaires (soit 96 semaines au total).

L'étude ENVISION-PERSIST a inclus 48 enfants de l'étude ENVISION suivis pendant 24 semaines supplémentaires (soit 72 semaines au total).

La première partie des résultats recueillis concernait la tolérance et l'innocuité du traitement (mesurées grâce au suivi des paramètres biologiques et à la fréquence d'apparition des effets indésirables). La fonction hépatique des patients était étroitement surveillée.

La deuxième partie des résultats recueillis portaient sur l'évaluation de l'efficacité au long-court (variation du VEMS, variation du poids et questionnaires CFQ-R).

- *Posologie* :

150 mg d'ivacaftor étaient administrés toutes les 12 heures en plus des autres traitements habituels au cours d'un repas riche en graisses.

- *Résultats* :

Les effets indésirables répertoriés durant l'étude PERSIST sont similaires à ceux apparus durant les deux études précédentes.

Le taux de transaminases est resté dans la normale durant les 96 semaines, excepté pour 9 patients.

La variation du VEMS, positive durant les deux premières études, s'est maintenue durant l'étude PERSIST, de même pour le gain de poids et le gain de points pour le questionnaire CFQ-R.

Le traitement est donc bien toléré et présente au bout de 3 ans les mêmes intérêts (amélioration de la fonction pulmonaire, de la prise de poids et de la qualité de vie).

#### 2.2.3.3.4. Étude 3 : Étude DISCOVER : [116] [125]

- *Contexte de l'étude :*

L'étude DISCOVER est une étude de phase IIb, randomisée, en double aveugle, *versus* placebo et en groupes parallèles.

L'étude DISCOVER est la 3<sup>ème</sup> étude menée dans le cadre de la mesure de l'efficacité de l'ivacaftor. Elle s'est déroulée sur une période de 16 semaines et a inclus 140 patients âgés de plus de 12 ans (moyenne d'âge de 23 ans) atteints de mucoviscidose et homozygotes pour la mutation **F508del**, avec un VEMS supérieur à 40%.

Le critère principal d'évaluation était la variation de la valeur théorique du VEMS (en valeur absolue) après les 16 semaines de traitement par rapport à la valeur à l'inclusion.

Les critères secondaires étaient la variation des symptômes respiratoires (évaluée via un questionnaire CFQ-R) ainsi que la variation de la concentration en ions chlorures et de l'IMC.

- *Posologie :*

Les patients recevaient 150 mg d'ivacaftor toutes les 12 heures (112 patients) ou le placebo (28 patients), en plus de leur traitement habituel.

- *Résultats :*

Après 16 semaines de traitement, la variation du VEMS était de 1,5% pour le groupe ivacaftor et de -0,2% pour le groupe placebo, ce qui ne représente pas une amélioration statistiquement significative.

Les variations du score du questionnaire CFQ-R (+1,3 points sur une échelle de 100) et de l'IMC (-0,16 kg/m<sup>2</sup>) n'étaient pas statistiquement significatives.

Seule la variation du taux d'ions chlorures dans la sueur s'est révélée être statistiquement significative avec une variation de -2,9 mmol/L.

**Tableau 15 : Effet de l'ivacaftor sur différents paramètres après 16 semaines de traitement.**  
[150]

<b>Effect of KALYDECO on Overall Population Through 16 Weeks</b>	
<b>Percent Predicted FEV<sub>1</sub> (Percentage Points)</b>	<b>Treatment Difference (95% CI)</b>
<b>Trial 3</b> Placebo (n) = 28, age 12 years and older KALYDECO (n) = 111, age 12 years and older	<b>1.72</b> (-0.6, 4.1)
<b>CFQ-R Respiratory Domain Score (Points)</b>	<b>Treatment Difference (95% CI)</b>
<b>Trial 3</b> Placebo (n) = 28, age 12 years and older KALYDECO (n) = 111, age 12 years and older	<b>1.3</b> (-2.9, 5.6)
<b>Sweat Chloride (mmol/L)</b>	<b>Treatment Difference (95% CI)</b>
<b>Trial 3</b> Placebo (n) = 28, age 12 years and older KALYDECO (n) = 109, age 12 years and older	<b>-2.9</b> (-5.6, -0.2)

L'étude DISCOVER a donc permis de confirmer l'innocuité de l'ivacaftor. En revanche, il n'apporte aucune amélioration de la fonction respiratoire chez les patients homozygotes pour la mutation F508del.

En effet, l'ivacaftor induit seulement une diminution du taux de chlorures du fait de son effet « potentialisateur » mais ne doit pas être utilisé en monothérapie pour cette atteinte. Cela permet d'affirmer qu'il doit être combiné avec un « correcteur » pour une amélioration clinique et donc une prise en charge optimale des patients porteurs de la mutation F508del.

A la suite de cette étude, des études associant l'ivacaftor à un correcteur (le lumacaftor) ont été réalisées.

2.2.3.3.5. Étude 4 : Étude KONNECTION : [116] [125] [129]  
[130] [134]

- *Contexte de l'étude :*

Les études STRIVE et ENVISION ont permis de mettre en évidence l'efficacité de l'ivacaftor sur les patients de plus de 6 ans porteurs de la mutation G551D. Cependant, des recherches ont démontré que l'ivacaftor pouvait également potentialiser le transport des ions chlorures chez des patients ne présentant pas la mutation G551D mais d'autres mutations de classe III telles que les mutations : **G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, G970R et S549R.**

L'étude KONNECTION est une étude de phase III comparant l'ivacaftor au placebo, randomisée et en deux parties. La première partie s'est effectuée en double aveugle (entre 20 et 24 semaines en raison de la période de wash-out de 4 à 8 semaines) et la seconde en ouvert (16 semaines).

Les patients devaient présenter l'une des mutations de classe III suivantes : G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, G970R et S549R, sans la mutation G551D sur au moins un allèle. Le VEMS devait être supérieur à 40%, le poids supérieur à 15 kilogrammes et l'état clinique devait être stable.

L'étude a été menée chez 39 patients de **6 ans ou plus** (moyenne d'âge de 23 ans).

Le critère principal d'évaluation était la variation absolue du VEMS (en pourcentage de la valeur théorique) après 8 semaines de chacune des séquences de traitement de la première période.

Les critères secondaires étaient notamment, la variation des symptômes respiratoires (évaluée via un questionnaire CFQ-R), la variation de la concentration en ions chlorures dans la sueur et l'évolution de l'IMC.

- *Posologie et schéma de prise :*

Partie 1 :

- Séquence 1 : ivacaftor à 150 mg, deux fois par jour avec un repas riche en graisses, pendant 8 semaines puis 4 à 8 semaines de wash-out puis 8 semaines de placebo (20 patients)
- Séquence 2 : Placebo pendant 8 semaines, wash-out de 4 à 8 semaines puis ivacaftor à 150 mg deux fois par jour avec un repas riche en graisses pendant 8 semaines. (19 patients).

Partie 2 :

- Tous les patients recevaient 150 mg d'ivacaftor, deux fois par jour avec un repas riche en graisses pendant 16 semaines, en ouvert.

Les traitements habituels des patients sont maintenus durant l'essai.

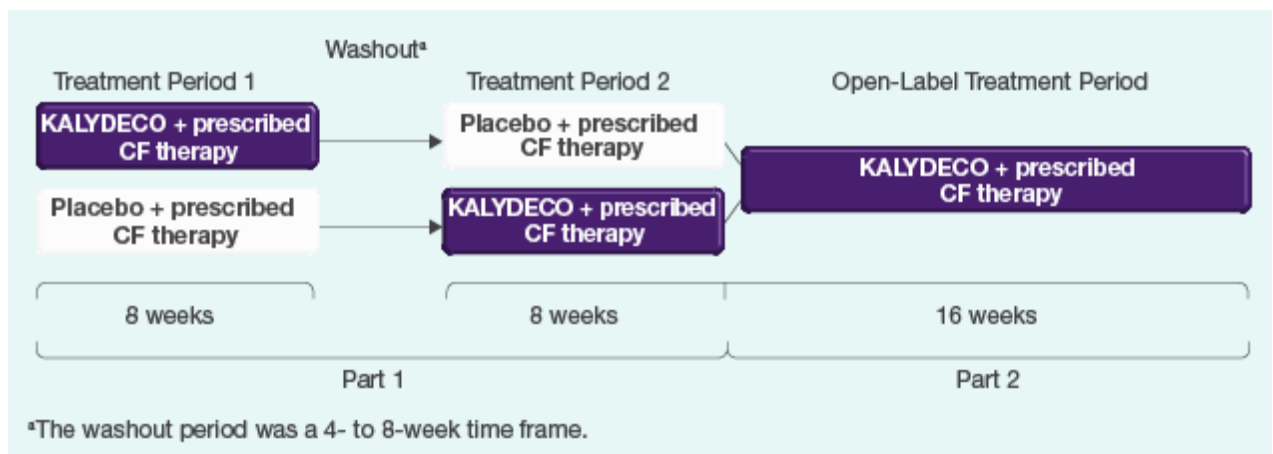


Figure 32 : Différentes périodes de traitement durant l'étude KONNECTION. [130]

- *Résultats :*

Période 1 : Après 8 semaines de traitement, on observe une amélioration significative de la valeur théorique du VEMS (différence de +10,68% entre la molécule et le placebo).

La concentration en ions chlorures dans la sueur est réduite de -52,28 mmol/L avec l'ivacaftor contre -3,11 mmol/L avec le placebo (différence de -49,17 mmol/L entre les deux traitements).

On observe également un gain de l'IMC de +0,679 kg/m<sup>2</sup> avec l'ivacaftor contre +0,016 kg/m<sup>2</sup> avec le placebo.

Les symptômes respiratoires déclarés par le patient (CFQ-R) ont une différence de +9,61 points sur une échelle de 100 points entre les deux groupes (+8,94 points pour le groupe ivacaftor et -0,67 points pour le groupe placebo).

Ces résultats sont attribuables aux mutations G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549Net S549R.

La mutation G970R présentait des résultats moins concluants, en conséquence l'efficacité l'ivacaftor n'est pas établie pour les patients portant ce type de mutation.

**Tableau 16 : Étude KONNECTION : Période 1 : Résultats des critères principaux et secondaires après 8 semaines de traitement. [116]**

	KALYDECO	Placebo	Différence [IC 95%] p
	n=38	n=37	
<b>Critère principal VEMS</b> (% valeur prédite)			
- valeur moyenne initiale,	76,37	79,34	
- valeur moyenne finale,	83,71	76,04	
- Variation absolue de la valeur théorique du VEMS	+7,49	-3,19	+10,68* [7,26 ; 14,10] p<0,0001
<b>Critères secondaires</b>			
- Variation de l'IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0,679	0,016	+0,66 [0,34 ; 0,99] p<0,0001
- Variation de la concentration en ions chlorure dans la sueur (mmol/l)	-52,28	-3,11	- 49,17 [-56,95 ; -41,38] p<0,0001
- Variation des symptômes respiratoires (points CFQ-R)	8,94	-0,67	+ 9,61 [4,48 ; 14,73] p<0,0001

\* correspondant à une variation de 0,367 litre

Période 2 : Après 16 semaines supplémentaires de suivi, ces effets ont été conservés.

Le 21 février 2014, la FDA approuve l'utilisation de l'ivacaftor pour les patients âgés de plus de 6 ans et porteurs d'une des mutations suivantes : G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549Net S549R.

Le 31 juillet 2014, la Commission Européenne donne également son accord.

#### 2.2.3.3.6. Étude 5 : Étude R117H : [125] [131] [132] [133] [134]

- *Contexte de l'étude :*

L'étude 5 a été menée chez 69 patients porteurs d'une mutation **R117H** du gène CFTR âgés de **6 ans et plus** (âge moyen estimé à 31 ans). Il s'agissait de phase III, randomisée, en double aveugle, versus placebo et en groupes parallèles.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la variation absolue moyenne du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique.

Les critères secondaires étaient la variation du taux de chlorures dans la sueur, le délai jusqu'à la première exacerbation pulmonaire et la variation des symptômes respiratoires (évaluée via un questionnaire CFQ-R).

Deux sous-groupes ont été constitués :

- Groupe 1 : Patients âgés de plus de 18 ans. 26 patients ont reçu le placebo et 24 l'ivacaftor.
- Groupe 2 : Patients âgés de 6 à 11 ans. 8 patients ont reçu le placebo et 9 l'ivacaftor.
- Les analyses statistiques n'ont pas été effectuées pour les patients âgés de 12 à 17 ans puisque seulement deux patients faisaient partie de cette tranche d'âge.

- *Posologie :*

La posologie était de 150 mg d'ivacaftor ou de placebo toutes les 12 heures, au cours d'un repas riche en graisses, durant 24 semaines, en plus des traitements habituels.

- *Résultats :*

Après 24 semaines de traitement dans le groupe 1 (patients âgés de plus de 18 ans), la différence de VEMS est évaluée à +5% entre le groupe ivacaftor (+4,5%) et le groupe placebo (-0,5%).

On observe également un gain de +12,6 points sur une échelle de 100 pour le score CFQ-R (-0,5 points pour le groupe placebo et +12,2 pour l'ivacaftor).

La concentration en ions chlorures dans la sueur est diminuée de -25,9 mmol/L dans le groupe ivacaftor contre -4 mmol/L dans le groupe placebo.



Dans le groupe 2 (population pédiatrique), l'efficacité de l'ivacaftor n'a pas été établie pour l'amélioration de la valeur théorique du VEMS, la diminution de la concentration en ions chlorures dans la sueur ou l'amélioration des symptômes respiratoires.

Tableau 17 : Étude R117H : Résultats après 24 semaines de traitements. [133]

Absolute Change through Week 24 <sup>a</sup> – All Randomized Patients										
		% Predicted FEV <sub>1</sub> (Percentage Points)			CFQ-R Respiratory Domain Score (Points)			Sweat Chloride (mmol/L)		
Subgroup Parameter	Study Drug	n	Mean	Treatment Difference <sup>b</sup> (95% CI)	n	Mean	Treatment Difference (95% CI)	n	Mean	Treatment Difference (95% CI)
<b>R117H – All Patients</b>										
	Placebo	35	0.5	<b>2.1</b>	34	-0.8	<b>8.4</b>	35	-2.3	<b>-24.0</b>
	KALYDECO	34	2.6	(-1.1, 5.4)	33	7.6	(2.2, 14.6)	32	-26.3	(-28.0, -19.9)
<b>Subgroup by Age</b>										
<b>6-11</b>	Placebo	8	3.5	<b>-6.3</b>	7	-1.6	<b>-6.1</b>	8	1.0	<b>-27.6</b>
	KALYDECO	9	-2.8	(-12.0, -0.7)	8	-7.7	(-15.7, 3.4)	8	-26.6	(-37.2, -18.1)
<b>12-17</b>	Placebo	1	—	—	1	—	—	1	—	—
	KALYDECO	1	—	—	1	—	—	1	—	—
<b>≥18</b>	Placebo	26	-0.5	<b>5.0</b>	26	-0.5	<b>12.6</b>	26	-4.0	<b>-21.9</b>
	KALYDECO	24	4.5	(1.1, 8.8)	24	12.2	(5.0, 20.3)	23	-25.9	(-26.5, -17.3)

Le 29 décembre 2014, la FDA approuve l'utilisation de l'ivacaftor pour les patients âgés de plus de 6 ans et porteurs de la mutation R117H.

En novembre 2015, la commission Européenne donne son accord mais seulement pour les patients de plus de 18 ans.

#### 2.2.3.3.7. Étude 6 : Étude KIWI : [117] [125] [134] [135] [136]

- *Contexte de l'étude :*

L'étude KIWI est une étude de phase III, en ouvert et en deux parties, incluant 34 patients âgés de **2 à 5 ans**. Les patients étaient porteurs d'une **mutation de classe III** (G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D).

Les enfants devaient avoir un poids minimum de 8 kilogrammes et maximum de 25 kilogrammes.

Au cours de cette étude une nouvelle forme galénique est testée : la forme granule de 50 ou 75 mg d'ivacaftor adaptée pour les enfants.

Les critères principaux d'évaluation étaient l'incidence des effets indésirables, la pharmacocinétique de l'ivacaftor et de deux métabolites (hydroxyméthyl-ivacaftor (M1) et ivacaftor carboxylate (M6)).

Les critères secondaires étaient la variation du taux d'ions chlorures dans la sueur, du poids, de la taille, de l'IMC après 24 semaines.

- *Posologie :*

L'étude est divisée en deux parties :

- Première partie : Le but de cette partie est d'évaluer la tolérance du médicament après 4 jours de traitement (9 patients).
- Deuxième partie : L'objectif est d'évaluer la tolérance du médicament après 24 semaines de traitement (34 patients).

Tous les patients recevaient l'ivacaftor, à des posologies différentes selon leur poids :

- Patients de moins de 14 kg : 50 mg d'ivacaftor deux fois par jour
- Patients de plus de 14 kg : 75 mg d'ivacaftor deux fois par jour.

Les traitements habituels des patients sont maintenus durant l'essai.

- *Résultats :*

Concernant les critères primaires :

- Effets indésirables :
  - 8/9 patients ont rapporté des événements indésirables dont 4 liés au traitement (fièvre, vomissement, ecchymoses, augmentation des ALAT/ASAT, rhinorrhées) durant la période 1.
  - 33/34 patients ont rapporté des événements indésirables dont 11 liés au traitement (toux, congestion nasale, rhinorrhées, infection respiratoire haute, exacerbations pulmonaires, vomissement, constipation, éruption, fièvre) durant la période 2.
- Pharmacocinétique :
  - La biodisponibilité des formes granulés 50 et 75 mg est similaire à celle de la forme comprimé 150 mg utilisée chez l'adulte avec un repas riche en graisses.
  - L'effet de la nourriture sur l'absorption de l'ivacaftor est similaire pour la forme granule et la forme comprimé.

Concernant les critères secondaires, on observe au terme de la période 2 :

- Une diminution du taux d'ions chlorures dans la sueur de -46,86 mmol/L
- Une prise de poids moyenne de +1,36 kg
- Un gain de +3,3 cm en moyenne
- Une prise d'IMC de +0,32 kg/m<sup>2</sup>

Le 18 mars 2015, la FDA approuve l'utilisation de l'ivacaftor pour les patients âgés de plus de 2 ans et porteurs d'une des mutations suivantes : G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R, G551D et R117H.

Le 16 novembre 2015, la commission Européenne approuve l'utilisation de l'ivacaftor pour les patients de plus de 2 ans pour toutes les mutations précédentes excepté pour la mutation R117H.

#### 2.2.3.3.8. Étude 7 : [137] [138]

- *Contexte de l'étude* :

L'étude 7 est une étude de phase III randomisée, en double aveugle, cross over de 8 semaines et versus placebo, incluant 317 patients âgés **de plus de 12 ans** (âge moyen de 35 ans).

Les patients devaient être hétérozygotes pour la mutation F508del et posséder une seconde mutation faisant partie de la liste suivante :

- **A455E, D1152H, D579G, L206W, P67L, R1070W, R117C, R347H, R352Q, S945L, 977F**
- **E831X, 711+3A→G, 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T**

Leur VEMS devait être comprise entre 40 et 90% à la randomisation.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la variation absolue moyenne du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique ainsi que la variation des symptômes respiratoires (évaluée via un questionnaire CFQ-R).

- *Posologie* :

Les patients recevaient soit 150 mg d'ivacaftor deux fois par jour avec un repas riche en graisses (156 patients), soit le placebo (161 patients), en plus de leur traitement habituel.

- *Résultats* :

Après 8 semaines de traitement, on observe une amélioration significative de la valeur théorique du VEMS (différence de +4,7% entre la molécule (+5%) et le placebo (-0,3%)).

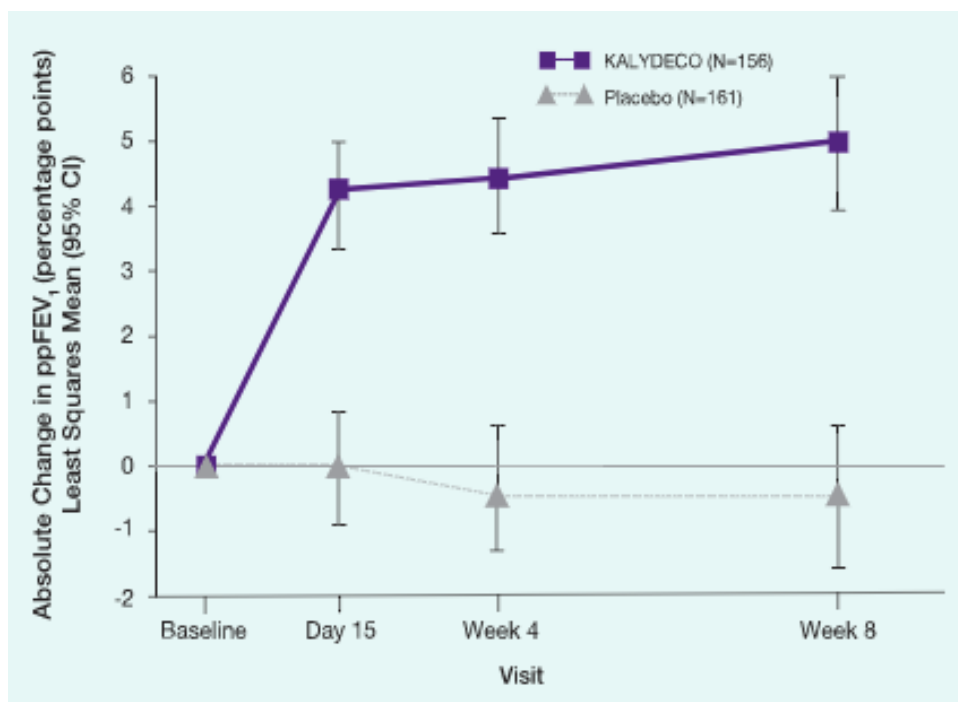


Figure 33 : Étude 7 : Variation de la valeur absolue du VEMS en pourcentage après avoir reçu de l'ivacaftor ou le placebo. (ppFEV<sub>1</sub> = percent predicted Forced Expiratory Volume = Variation de la VEMS prévue exprimée en pourcentages.) [137]

Les symptômes respiratoires déclarés par les patients (CFQ-R) ont une différence de +9,7 points sur une échelle de 100 points entre les deux groupes (+8,7 points pour le groupe ivacaftor et -1 point pour le groupe placebo).

Le 17 mai 2017, la FDA a approuvé l'utilisation de l'ivacaftor pour les patients de 2 ans et plus pour les mutations A455E, D1152H, D579G, L206W, P67L, R1070W, R117C, R347H, R352Q, S945L, 977F.

Les mutations E831X, 711+3A→G, 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T ont été approuvées le 31 juillet 2017.

La commission Européenne n'a pas encore donné son accord pour l'utilisation de l'ivacaftor dans ces indications.

Tableau 18 : Tableau récapitulatif des différents essais cliniques impliquant la prise d' ivacaftor.

Nom	Phases	Mutations	Âge des patients	Posologies	Durées	Résultats	Approbation	
							FDA	EMA
Étude 1 STRIVE	Phase III	Hétérozygote ou homozygote pour la mutation <b>G551D</b>	> 12 ans	150 mg d'ivacaftor 2 fois par jour ou placebo.	24 semaines	↑ VEMS ↑ Poids ↑ Score CFQ-R ↓ Concentration en ions chlorures		
Étude 2 ENVISION	Phase III	Hétérozygote ou homozygote pour la mutation <b>G551D</b>	6 à 11 ans	150 mg d'ivacaftor 2 fois par jour ou placebo.	24 semaines	↑ VEMS ↑ Poids ↑ Score CFQ-R ↓ Concentration en ions chlorures	31 Janvier 2012	23 Juillet 2012
Étude PERSIST	Extension des études STRIVE et ENVISION	Hétérozygote ou homozygote pour la mutation <b>G551D</b>	> 6 ans	150 mg d'ivacaftor 2 fois par jour ou placebo.	Entre 48 et 72 semaines	↑ VEMS ↑ Poids ↑ Score CFQ-R		
Étude 3 DISCOVER	Phase IIb	Homozygote pour la mutation F508del.	> 12 ans	150 mg d'ivacaftor 2 fois par jour ou placebo.	16 semaines	↓ Concentration en ions chlorures	/	/
Étude 4 KONNECTION	Phase III	Mutations <b>G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, G970R et S549R</b> sans la mutation <b>G551D</b> sur au moins un allèle.	> 6 ans	150 mg d'ivacaftor deux fois par jour.	36 à 40 semaines	↑ VEMS ↑ IMC ↑ Score CFQ-R ↓ Concentration en ions chlorures (sauf pour la mutation G970R).	21 Février 2014	31 Juillet 2014

Étude 5 R117H	Phase III	Hétérozygote ou homozygote pour la mutation <b>R117H</b> .	> 6 ans	150 mg d'ivacaftor 2 fois par jour ou placebo.	24 semaines	↑ VEMS ↑ Score CFQ-R ↓ Concentration en ions chlorures Prouvé seulement pour les patients > 18 ans.	29 Décembre 2013 ( > 6 ans)	Novembre 2015 ( > 18 ans)
Étude 6 KIWI	Phase III	Porteurs d'au moins une mutation de classe III suivantes : <b>G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D</b>	2 à 5 ans	< 14 kg : 50 mg d'ivacaftor deux fois par jour > 14 kg : 75 mg d'ivacaftor deux fois par jour.	24 semaines	↑ Poids ↑ Taille ↓ Concentration en ions chlorures	18 Mars 2015	16 Novembre 2015 (sauf mutation R117H)
Étude 7	Phase III	Hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs d'une autre mutation ( <b>A455E, D1152H, D579G, L206W, P67L, R1070W, R117C, R347H, R352Q, S945L, 977F E831X, 711+3A→G, 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbc→T</b> )	> 12 ans	150 mg d'ivacaftor 2 fois par jour ou placebo.	8 semaines	↑ VEMS ↑ Score CFQ-R	17 Mai 2017  Et 31 Juillet 2017	/

#### 2.2.3.3.9. Étude en laboratoire : [139]

Des études prédisant l'effet de l'ivacaftor sur 23 mutations ont été menées in-vitro. Les lignées cellulaires utilisées ont été modifiées afin de produire une forme de mutation de la protéine CFTR. Le transport d'ions chlorures au niveau du CFTR a été mesuré avant et après l'exposition à l'ivacaftor.

Parmi les mutations étudiées dans les essais cliniques précédemment décrits, 21 ont fait l'objet d'études in-vitro : G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R, G551D, R117H, A455E, D1152H, D579G, L206W, P67L, R1070W, R117C, R347H, R352Q, S945L et 977F.

12 mutations (**A1067T, D110E, D110H, D1270N, E56K, E193K, F1052V, F1074L, G1069R, K1060T, R74W, R1070Q**) ont été étudiées seulement grâce aux études in-vitro et n'ont pas bénéficié d'études cliniques.

Le 17 mai 2017, l'utilisation de l'ivacaftor pour ces 12 mutations chez des patients de plus de 2 ans a été approuvée par la FDA, en même temps que les mutations A455E, D1152H, D579G, L206W, P67L, R1070W, R117C, R347H, R352Q, S945L, 977F.

La commission Européenne n'a pas encore donné son avis sur l'utilisation de l'ivacaftor pour ces types de mutations.

Seules 5 mutations (E831X, 711+3A→G, 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T) n'ont pas bénéficié d'études in-vitro mais d'études cliniques.



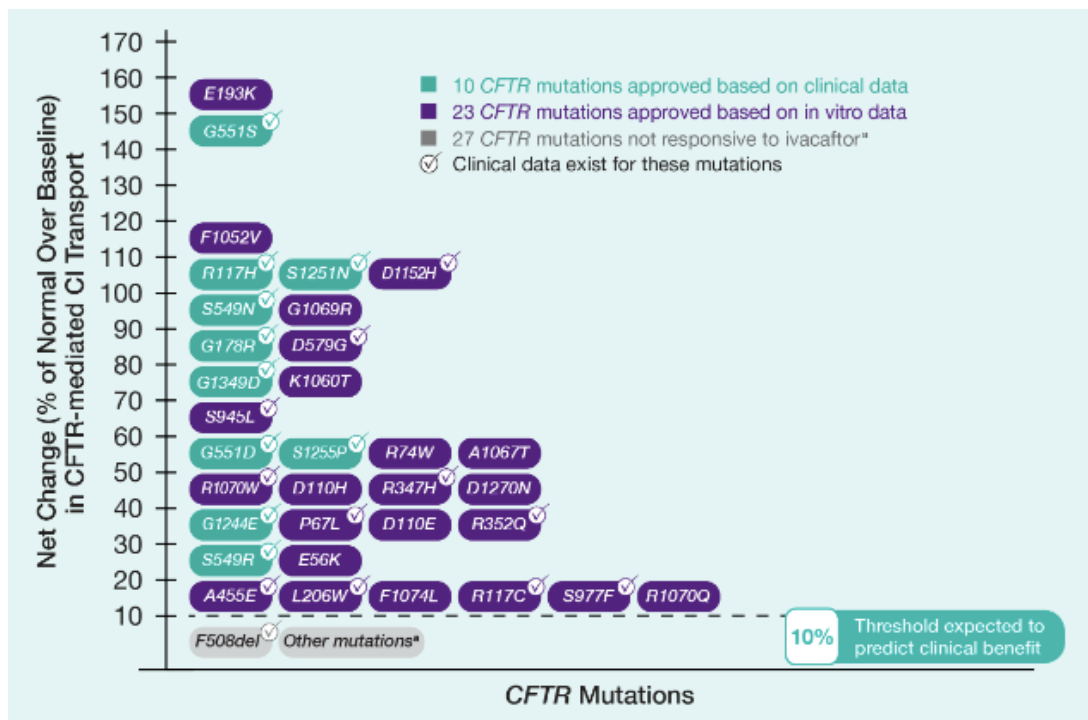


Figure 34 : Études in-vitro sur l'effet de l'ivacaftor sur des lignées cellulaires présentant différentes mutations de la protéine CFTR. [139]

*Ce schéma résume l'ensemble des mutations étudiées in-vitro et ayant bénéficié d'études cliniques ainsi que l'effet de l'ivacaftor sur la variation du transport des ions chlorures au niveau du CFTR pour chaque mutation (en pourcentage).*

## **2.2.4. Propriétés pharmacocinétiques**

### 2.2.4.1. Paramètres pharmacocinétiques [125] [140]

Les paramètres pharmacocinétiques de l'ivacaftor sont similaires chez les volontaires en bonne santé et chez les patients atteints de mucoviscidose.

#### **❖ Absorption :**

L'exposition à l'ivacaftor augmentait après administration orale répétée, à une posologie comprise entre 25mg et 450mg toutes les 12 heures.

L'exposition systémique à l'ivacaftor était généralement de 2,5 à 4 fois supérieure avec un repas riche en graisses. Il est donc préconisé d'administrer le KALYDECO® au cours d'un repas riche en graisses.

Le Tmax médian est d'environ 4 heures après administration avec un repas.

La Cmax pour une administration orale d'une dose unique de 150 mg au cours d'un repas est d'environ 768 ng/mL et l'ASC de 10 600 ng\*h/mL.

La biodisponibilité des granulés d'ivacaftor (2 sachets de 75 mg) est comparable à celle du comprimé de 150 mg lorsqu'ils sont administrés avec un repas riche en graisses chez des volontaires sains adultes.

L'effet des aliments sur l'absorption de l'ivacaftor est comparable pour les deux formulations comprimée et granulée.

#### **❖ Distribution :**

L'ivacaftor se lie aux protéines plasmatiques à environ 99%, essentiellement à l'alpha-1 glycoprotéine acide et à l'albumine mais il ne se fixe pas sur les hématies humaines.

Le volume de distribution, après administration orale de 150mg d'ivacaftor toutes les 12 heures pendant 7 jours à des volontaires sains avec un repas, est évalué à 353 litres +/- 122 litres (écart type).

### ❖ **Métabolisme :**

Chez l'homme, l'ivacaftor est fortement métabolisé, principalement par le CYP3A4 (données issues des études in-vitro et in-vivo).

Les deux principaux métabolites de l'ivacaftor sont :

- L'hydroxyméthyl-ivacaftor (M1), avec une activité d'environ un sixième de celle de l'ivacaftor, considéré comme pharmacologiquement actif
- L'ivacaftor carboxylate (M6) qui correspond à moins d'un cinquantième de l'activité de l'ivacaftor, non considéré comme pharmacologiquement actif.

### ❖ **Élimination :**

Après une administration orale, la majorité du médicament (88%) est éliminé dans les fèces, sous forme métabolisée.

M1 et M6 représentent environ 65% de la dose totale éliminée (22% sous forme M1 et 43% sous forme M6).

Une proportion négligeable d'ivacaftor sous forme inchangée est excrétée dans les urines.

La demi-vie terminale est d'environ 12 heures après une dose unique avec un repas.

La clairance apparente moyenne d'une dose unique de 150 mg est de 17,3 L/h chez des adultes en bonne santé.

#### 2.2.4.2. Schéma d'administration [125] [140]

KALYDECO® doit être prescrit par un médecin expérimenté dans le traitement de la mucoviscidose. Il doit être administré uniquement aux patients présentant une mutation du gène CFTR suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N et S549R, R117H (en France).

Si le génotype du patient n'est pas connu, une méthode de génotypage précise et validée doit être utilisée avant l'instauration d'un traitement par ivacaftor, pour confirmer la présence d'une des mutations précédemment citées.

#### 2.2.4.2.1. Posologie

- Adultes, adolescents et enfants de plus de 6 ans (pesant plus de 25kg) :

La dose recommandée est **d'un comprimé de 150 mg d'ivacaftor toutes les 12 heures** (soit une dose journalière de 300 mg) avec un repas riche en graisses.

- Enfants âgés de 2 ans ou plus :

Pour les enfants pesant moins de 14 kg, la posologie est **d'un sachet de granulés d'ivacaftor de 50 mg toutes les 12h**, avec un repas riche en graisses, soit une dose journalière de 100 mg.

Pour les enfants ayant un poids compris entre 14 et 25 kg, **la posologie est d'un sachet de granulés de 75 mg** d'ivacaftor toutes les 12 heures, avec un repas riche en graisses, soit une dose journalière de 150 mg.

#### 2.2.4.2.2. Mode d'administration

Les comprimés oraux de 150 mg doivent être avalés en entier, ils ne doivent pas être croqués, brisés ou dissous. Les comprimés sont de couleur bleu clair avec la mention « V 150 » écrite en noir sur l'une des faces. La boîte de 56 comprimés correspond à 28 jours de traitement.



Figure 35 : Image représentant les comprimés de 150 mg d'ivacaftor (KALYDECO®). [141]

Les granulés de 50 ou 75 mg ont été confectionnés pour un usage oral. Le contenu du sachet doit être mélangé en entier avec une cuillère à café d'aliments mous ou liquides appropriés selon l'âge du patient (yaourt, compote de pommes, légumes en purée, lait...). Ces aliments doivent être à une température égale ou inférieure à la température ambiante. Une fois le mélange effectué, il est important de le consommer dans l'heure suivante, et en entier. Chaque sachet est à usage unique.



**Figure 36 : Figure 44 : Image représentant les granulés de 50 ou 75 mg d'ivacaftor (KALYDECO®). [142]**

Les comprimés et les granulés doivent être pris avec des aliments contenant des matières grasses. Parmi les exemples de repas contenant des matières grasses se trouvent les repas préparés avec du beurre ou de l'huile ou ceux qui contiennent des œufs, du fromage, des noix, du lait entier ou de la viande. Les aliments qui renferment du pamplemousse ou de l'orange de Séville doivent être évités.

#### *2.2.4.2.3. Oubli d'une prise :*

En cas d'oubli d'une prise de KALYDECO®, s'il s'est écoulé moins de 6 heures depuis l'heure de prise habituelle, le patient doit prendre la dose oubliée le plus tôt possible puis prendre la dose suivante à l'heure habituelle.

Si le délai écoulé est supérieur à 6 heures, le patient ne prend pas la dose oubliée et attend de prendre la dose suivante à l'heure habituelle.

#### 2.2.4.2.4. Populations particulières [125] [140]

- **Insuffisance hépatique :**

Pour les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (stade A), l'adaptation posologique n'est pas nécessaire.

Pour les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (stade B) la dose doit être diminuée à un comprimé de 150 mg, une fois par jour.

L'emploi de l'ivacaftor n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (stade C), sauf si les bienfaits escomptés sont supérieurs aux risques. Dans ce cas, la dose initiale doit être d'un comprimé de 150 mg un jour sur deux. La posologie peut être ensuite adaptée en fonction de la tolérance du patient et de sa réponse clinique.

- **Insuffisance rénale :**

Les patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée n'ont pas d'adaptation de la dose. En effet, l'excrétion urinaire de l'ivacaftor sous sa forme inchangée et de ses métabolites est minime.

Il est toutefois recommandé d'utiliser l'ivacaftor avec prudence pour les patients atteints d'une insuffisance rénale grave ou terminale (clairance de la créatine inférieure ou égale à 30 mL/min).

- **Personnes âgées :**

L'efficacité et l'innocuité de KALYDECO® chez les patients âgés de 65 ans ou plus n'ont pas été évaluées.

- **Grossesse et allaitement :**

Les données disponibles concernant l'utilisation de l'ivacaftor chez la femme enceinte sont limitées (moins de 300 grossesses).

Cependant, l'ivacaftor ne s'est pas révélé tératogène chez le rat durant les études précliniques à des doses d'environ 5 fois la DMRH et à des doses d'environ 11 fois la DMRH chez le lapin.

Le passage transplacentaire de l'ivacaftor a été observé chez la rate et la lapine gravides. Comme les études sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire la

réponse chez l'humain, KALYDECO® ne doit être utilisé chez la femme enceinte que si les bienfaits escomptés pour la patiente surpassent clairement le risque éventuel pour le fœtus.

L'ivacaftor a diminué le nombre de corps jaune, d'embryons viables, d'implantation et l'indice de fertilité chez les rates (dose de 200mg/kg/jour), lorsque les femelles ont reçu le médicament avant conception et début de grossesse.

Aucun effet sur la fertilité mâle ou femelle et sur les indices de performance de reproduction n'a été observé avec les doses inférieures à 100 mg/kg/jour (entraînant des expositions correspondant respectivement à environ 6 et 3 fois l'exposition systémique observée chez l'homme à la dose maximale recommandée).

L'ivacaftor est excrété dans le lait des rates lactantes. L'excrétion de l'ivacaftor dans le lait maternel de la femme est probable. Aucun essai n'a été réalisé sur les effets de l'ivacaftor chez les nourrissons allaités par une mère ayant pris le médicament.

L'emploi de KALYDECO® chez la femme qui allaite doit être envisagé seulement si les bienfaits escomptés pour la patiente surpassent le risque éventuel pour le nourrisson allaité.

- **Pédiatrique :**

L'efficacité du KALYDECO® sur des patients âgés de moins de 2 ans est en cours d'évaluation mais aucun résultat n'est disponible pour le moment.

L'efficacité de l'ivacaftor pour la mutation R117H, chez les patients âgés de moins de 18 ans, n'a pas été clairement établie, ce qui a causé le refus de la Commission Européenne pour l'utilisation du KALYDECO® pour cette tranche d'âge.

#### 2.2.4.3. Contre-indications [125] [140]

La principale contre-indication concerne les patients présentant une hypersensibilité à l'ivacaftor, à l'un des excipients présents dans la formule (Silice colloïdale, Croscarmellose sodique, Succinate d'acétate d'hypromellose, Lactose monohydraté, Stéarate de magnésium, Mannitol, Sucralose, Laurilsulfate de sodium) ou à l'un des composants du contenant.

#### 2.2.4.4. Interactions médicamenteuses [125] [140]

L'ivacaftor est un substrat du CYP3A4 et CYP3A5 et un faible inhibiteur du CYP3A et de la glycoprotéine P. L'administration concomitante du KALYDECO® et d'un produit substrat du CYP3A ou de la glycoprotéine P (P-gp), pourrait augmenter ou prolonger les effets thérapeutiques et indésirables du produit. L'ivacaftor peut également accroître la concentration des produits substrats du CYP2C9.

**Tableau 19 : Interactions médicamenteuses en cas d'association de l'ivacaftor à d'autres médicaments. [140]**

Classe	Effet	Exemple	Recommandations
<b>Inhibiteurs puissants du CYP3A</b>	Augmentation de l'exposition à l'ivacaftor (d'environ 8 fois)	Ketoconazole, Itraconazole, Posaconazole, Voriconazole, Clarithromycine	La posologie du KALYDECO® devra être diminuée à 1 comprimé ou 1 sachet de granulés 2 fois par semaine.
<b>Inhibiteurs modérés du CYP 3A</b>	Augmentation de l'exposition à l'ivacaftor	Fluconazole, Erythromycine Pamplemousse	La posologie du KALYDECO® devra être diminuée à 1 comprimé ou 1 sachet de granulés, une fois par jour.
<b>Inducteurs puissants du CYP 3A</b>	Réduction de l'exposition à l'ivacaftor (d'environ 9 fois)	Rifampicine, Rifabutine, Phénobarbital, Carbamazépine, Phénytoïne, Millepertuis	La co-administration avec le KALYDECO® n'est pas recommandée.
<b>Inducteurs faibles à modérés du CYP 3A</b>	Réduction de l'exposition à l'ivacaftor	Dexaméthasone, Prednisone à forte dose.	La co-administration avec le KALYDECO® doit être effectuée avec précautions.
<b>Substrats du CYP 3A</b>	Augmente l'exposition aux benzodiazépines	Midazolam, Alprazolam, Diazépam, Triazolam,	Surveiller l'apparition d'effets indésirables, contrôles biologiques adéquats.
<b>Substrats de la P-gp et CYAP 3A</b>	Augmente l'exposition des produits cités	Digoxine, Cyclosporine, Tacrolimus	
<b>Substrat du CYP 2C9</b>	Augmente l'exposition à la warfarine	Warfarine	Surveillance rapprochée de l'INR.

Il n'a pas été mis en évidence d'effet significatif de l'ivacaftor sur les expositions systémiques à un contraceptif œstro-progestatif administré par voie orale. Aucune adaptation de la posologie des contraceptifs oraux n'apparaît nécessaire.



#### 2.2.4.5. Effets indésirables [125] [140]

Les effets indésirables observés avec l'ivacaftor dans le Tableau 20 ont été rapportés suite aux différentes études cliniques réalisées. Les résultats sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquences selon la définition MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tableau 20 : Effets indésirables chez les patients âgés de plus de 2 ans traités par KALYDECO®.**  
[140]

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence de survenue
<b>Infections et infestations</b>	Infection des voies respiratoires supérieures	Très fréquent
	Rhinopharyngite	Très fréquent
	Rhinite	Fréquent
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalée	Très fréquent
	Sensations vertigineuses	Très fréquent
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	Otalgie	Fréquent
	Sensation anormale au niveau de l'oreille	Fréquent
	Acouphène	Fréquent
	Hyperthermie du tympan	Fréquent
	Trouble vestibulaire	Fréquent
	Congestion de l'oreille	Peu fréquent
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Douleur oro-pharyngée	Très fréquent
	Congestion nasale	Très fréquent
	Congestion des sinus	Fréquent
	Érythème pharyngé	Fréquent
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Douleur abdominale	Très fréquent
	Diarrhée	Très fréquent
<b>Affections hépatobiliaires</b>	Augmentation des transaminases	Très fréquent
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Rash cutané	Très fréquent
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	Masse dans le sein	Fréquent
	Inflammation du sein	Peu fréquent
	Gynécomastie	Peu fréquent
	Affection du mamelon	Peu fréquent
	Douleur au niveau du mamelon	Peu fréquent
<b>Investigations</b>	Contamination bactérienne de l'expectoration	Très fréquent

Pour les patients âgés de plus de 6 ans, les effets indésirables les plus fréquents étaient :

- Des céphalées (23,9 %)
- Des douleurs oro-pharyngées (22,0 %)
- Des infections des voies respiratoires supérieures (22,0 %)
- Des congestions nasales (20,2 %)
- Des douleurs abdominales (15,6 %)
- Des rhinopharyngites (14,7 %)
- Des diarrhées (12,8 %)
- Des rash cutanés (12,8 %)
- Des contaminations bactériennes (12,8 %).
- Des sensations vertigineuses (9,2 %)

Pour les patients âgés de 2 à 6 ans, les effets indésirables les plus fréquents étaient :

- Des congestions nasales (26,5 %)
- Des infections des voies respiratoires supérieures (23,5 %)
- Une augmentation des transaminases (14,7 %)
- Des rash cutanés (11,8 %)
- Des contaminations bactériennes (11,8 %).

## **2.2.5. Mise en garde et précautions d'emploi [125] [140]**

### **2.2.5.1. Hépatique**

Des taux relativement élevés de transaminases ont été observés chez les patients traités par l'ivacaftor.

Il est donc recommandé d'évaluer le taux d'ASAT et d'ALAT avant l'instauration du KALYDECO® puis tous les 3 mois au cours de la première année de traitement et ensuite une fois par an.

Si les taux deviennent élevés, il est conseillé d'effectuer une surveillance rapprochée jusqu'au retour à la normale.

Les patients ayant des antécédents de taux de transaminases élevés doivent augmenter la fréquence des épreuves de la fonction hépatique.

Le traitement doit être interrompu lorsque le taux des transaminases est cinq fois supérieur à la limite supérieure de la normale.

Les patients doivent être informés des symptômes évocateurs d'une élévation des transaminases (douleurs abdominales, anorexie, ictère, urines foncées, selles pâles, prurit) et en informer immédiatement leur médecin.

### **2.2.5.2. Ophtalmique**

Certains cas d'opacité du cristallin non congénitale n'ayant pas d'impact sur la vision ont été rapportés chez des enfants traités par l'ivacaftor. Il est donc recommandé de procéder à un examen ophtalmologique initial puis de suivi pour les enfants qui débutent le traitement.

### **2.2.5.3. Style de vie**

Des étourdissements ont été rapportés par des patients sous traitement. De ce fait, la capacité à conduire un véhicule ou à faire fonctionner une machine peut être altérée.

Les patients atteints par ces symptômes doivent éviter la conduite.

La prise du médicament chez l'enfant doit être supervisée par un parent ou un soignant. Jusqu'à ce qu'ils connaissent l'effet du traitement sur leur acuité, les enfants ne doivent pas faire de bicyclette ou d'autres activités qui exigent une certaine vigilance.

## 2.3. Thérapie visant la mutation de classe 2 : Ivacaftor (VX 770) / Lumacaftor (VX 809) – ORKAMBI®

### 2.3.1. Mise sur le marché [144] [145] [146] [147]

L'ORKAMBI® a été développé par le laboratoire *Vertex Pharmaceuticals*. Ce médicament combine deux principes actifs qui sont : l'ivacaftor (VX-770), agent **potentialisateur** précédemment décrit et le lumacaftor (VX-809), un **correcteur** de la protéine CFTR. L'association de ces deux molécules permet une meilleure efficacité et un accroissement des bénéfices cliniques. En effet, le lumacaftor va permettre aux protéines CFTR de devenir mature et de s'exprimer au pôle apical de la cellule, tandis que l'ivacaftor potentialise l'ouverture du canal CFTR.

Le 2 juillet 2015, la FDA approuve l'ORKAMBI® (médicament orphelin) pour les patients de plus de 12 ans.

Le 28 septembre 2016, une nouvelle autorisation est délivrée pour l'utilisation du médicament chez les patients de plus de 6 ans.

Le 19 novembre 2015, l'EMA a approuvé l'utilisation de l'ORKAMBI® pour les patients de plus de 12 ans (procédure centralisée). L'indication pour les plus de 6 ans a été approuvée le 10 janvier 2018.

Du 17 décembre 2015 au 14 mars 2016, une ATU de cohorte a été mise en place en France.

La Commission de Transparence rend un avis pour le Service Médical Rendu (SMR) important et un avis mineur pour l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR IV).

L'ORKAMBI® est inscrit sur la liste I, il s'agit donc d'un médicament d'exception soumis à une prescription initiale hospitalière semestrielle et de renouvellement non restreint.

### **2.3.2. Indication thérapeutique** [145] [146]

L'ORKAMBI® est utilisé pour le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de plus de 6 ans et homozygote pour la mutation F508del du gène CFTR, c'est-à-dire porteurs de deux mutations F508del.

Il est nécessaire de rappeler que la mutation F508del touche 83,5% des patients en France (5602 patients) dont 42% homozygotes et 41,5% hétérozygotes.

L'efficacité et la sécurité de l'ORKAMBI® n'ont pas été établies pour les patients ayant la mucoviscidose et qui ne sont pas homozygotes pour la mutation F508del.

### **2.3.3. Propriétés pharmacodynamiques**

#### 2.3.3.1. Mécanisme d'action [148] [149]

La mutation F508del entraîne un défaut de maturation (avec un repliement de la protéine incorrecte) ce qui provoque une très faible quantité de protéines à la surface cellulaire. On retrouve également une faible probabilité d'ouverture du canal.

Le lumacaftor, correcteur du CFTR, agit directement sur la protéine F508del-CFTR pour améliorer sa maturation cytoplasmique et son trafic intracellulaire. On observe donc une augmentation de protéine fonctionnelle au pôle apical des cellules.

Le mécanisme de l'ivacaftor a été décrit dans une partie précédente (2.2.3.1). Il potentialise l'activité de la protéine CFTR et augmente la probabilité d'ouverture du canal CFTR pour permettre le passage des ions chlorures.

Cependant, les mécanismes exacts par lesquels le lumacaftor améliore la maturation et l'ivacaftor potentialise l'activité du canal sont encore inconnus.

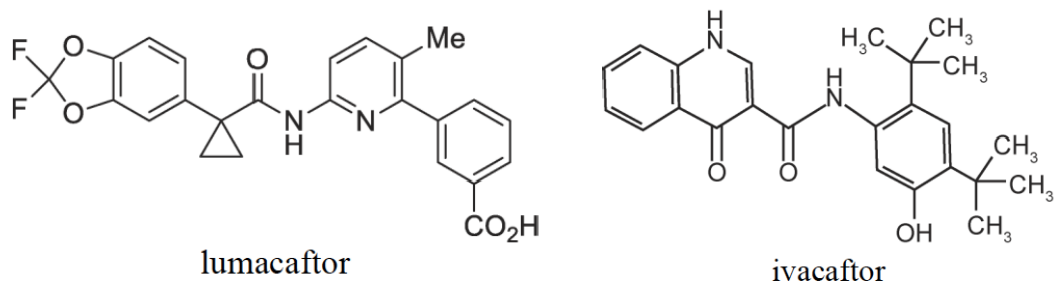


Figure 37 : Structure chimique de l'ivacaftor et du lumacaftor. [154]

### 2.3.3.2. Études précliniques [148]

Les études précliniques menées pour évaluer l'ivacaftor ont été décrites dans la partie 2.2.3.2. Les résultats de ces études sont semblables pour une utilisation de l'ivacaftor en monothérapie et en combinaison avec le lumacaftor.

Cette partie traitera les résultats des études précliniques pour le lumacaftor.

- **Toxicité aiguë :**

A la suite d'une administration de doses uniques élevées, chez la souris et chez le rat, le lumacaftor a démontré un faible potentiel de toxicité aiguë.

La dose maximale tolérée (DMT) représente 10 à 20 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH), en supposant un poids humain de 50 kg.

- **Génotoxicité :**

Les tests de génotoxicité standards (*in vitro* et *in vivo*) ont démontré que le lumacaftor n'était pas mutagène ou clastogène (test d'Ames pour détecter des mutations génétiques bactériennes, le test d'aberration chromosomique *in vitro* sur cellules ovariennes de hamster chinois et le test des micronoyaux chez la souris *in vivo*).

- **Carcinogénicité :**

Une étude de 2 ans sur des rats et une étude de 26 semaines chez des souris transgéniques (Tg.rasH2) ont démontré que le lumacaftor n'était pas carcinogène.

- **Toxicité pour le développement et la reproduction :**

Le lumacaftor n'impact pas les indices de fertilité et de performance de reproduction des rats et rates à des doses représentant environ 3 et 8 fois la DMRH.

Le lumacaftor n'est pas tératogène à des doses représentant environ 8 fois la DMRH chez le rat et à des doses d'environ 5 fois la DMRH chez le lapin.

Le passage transplacentaire a cependant été noté chez la rate et la lapine gravides.

Aucun problème de développement n'a été observé chez les petits des rates qui ont reçu le médicament par voie orale durant leur grossesse et jusqu'à la naissance et au sevrage de leur progéniture.

- **Tests d'irritation :**

Le lumacaftor n'est pas irritant pour la peau (test d'irritation de la peau EPISKIN™) et pour les yeux (test d'opacité et de perméabilité cornéenne bovine).

### 2.3.3.3. Études cliniques

#### 2.3.3.3.1. Étude 1 : Étude TRAFFIC [147] [148] [151] [154]

- *Contexte de l'étude*

L'étude TRAFFIC est une étude de phase III randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo. Elle s'est déroulée durant 24 semaines en plus des traitements habituels.

Elle a été menée avec 549 patients âgés **de plus de 12 ans** (âge moyen de 25,1 ans) et atteints de mucoviscidose, homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR. Leur VEMS allait de 40 à 90% de la valeur théorique lors de la sélection.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la variation absolue du VEMS en pourcentage de la valeur théorique à 24 semaines.

Les critères secondaires étaient la variation relative du VEMS, la variation absolue de l'IMC, la variation du score de la fonction respiratoire grâce au questionnaire CFQ-R, le pourcentage de patients ayant obtenu une variation relative supérieure ou égale à 5% du VEMS et le nombre d'exacerbations pulmonaires à la semaine 24.

- *Posologie*

182 patients ont reçu l'association lumacaftor (**400mg**) / ivacaftor (250mg) **deux fois** par jour (groupe1). Cette posologie correspond à l'ORKAMBI®.

183 patients ont reçu l'association lumacaftor (**600mg**) **une fois** par jour et ivacaftor (250mg) **deux fois** par jour (groupe 2) au cours d'un repas riche en graisses.

184 patients ont reçu le placebo deux fois par jour (groupe placebo).

- *Résultats*

Après 24 semaines, une amélioration significative de la valeur théorique du VEMS a été observée (+2,14% pour le groupe 1, +3,51% pour le groupe 2, -0,56% pour le groupe placebo). L'amélioration moyenne du VEMS en pourcentage de la valeur théorique est apparue rapidement (jour 15) et s'est maintenue pendant toute la période de traitement de 24 semaines.

Cependant, aucune amélioration statistiquement significative n'a été observée sur les critères de jugement secondaires, en particulier sur la variation de l'IMC, la variation du score CFQ-R et sur le nombre d'exacerbations pulmonaires.



#### 2.3.3.3.2. Étude 2 : Étude TRANSPORT [147] [148] [151] [154]

- *Contexte de l'étude*

L'étude TRANSPORT est une étude de phase III randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo. Elle s'est déroulée durant 24 semaines.

Elle a été menée avec 559 patients âgés **de plus de 12 ans** (âge moyen de 25,0 ans) et atteints de mucoviscidose, homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR. Leur VEMS allait de 40 à 90% de la valeur théorique lors de la sélection.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la variation absolue du VEMS en pourcentage de la valeur théorique à 24 semaines.

Les critères secondaires étaient la variation relative du VEMS, la variation absolue de l'IMC, la variation du score de la fonction respiratoire grâce au questionnaire CFQ-R, le pourcentage de patients ayant obtenu une variation relative supérieure ou égale à 5% du VEMS et le nombre d'exacerbations pulmonaires à la semaine 24.

- *Posologie*

187 patients ont reçu l'association lumacaftor (**400mg**) / ivacaftor (250mg) **deux fois** par jour (groupe1). Cette posologie correspond à l'ORKAMBI®.

185 patients ont reçu l'association lumacaftor (**600mg**) **une fois** par jour et ivacaftor (250mg) **deux fois** par jour (groupe 2) au cours d'un repas riche en graisses.

187 patients ont reçu le placebo deux fois par jour (groupe placebo).

Les traitements habituels ont été conservés durant l'essai.

- *Résultats*

Après 24 semaines, une amélioration significative de la valeur théorique du VEMS a été observée (+2,62% pour le groupe 1, +2,24% pour le groupe 2, -0,46% pour le groupe placebo). L'amélioration moyenne du VEMS en pourcentage de la valeur théorique est apparue rapidement (environ au jour 15) et s'est maintenue pendant toute la période de traitement de 24 semaines.

Concernant les critères secondaires, une amélioration significative de l'IMC a été observée mais aucune variation pour le score CFQ-R et sur le nombre d'exacerbations pulmonaires.

2.3.3.3.3. *Étude d'extension : Étude PROGRESS* [147] [148]  
[151] [154]

- *Contexte de l'étude :*

L'étude PROGRESS fait suite aux études TRAFFIC et TRANSPORT, elle est constituée de deux cohortes.

La première est une cohorte d'extension. Il s'agit d'une étude phase III, ouverte, multicentrique, internationale, en groupes parallèles sur une période de 96 semaines.

340 patients des études TRAFFIC ou TRANSPORT ayant reçu l'association ivacaftor/lumacaftor poursuivent 96 semaines avec l'ORKAMBI® (groupe ORKAMBI® - ORKAMBI®).

176 patients des études TRAFFIC ou TRANSPORT ayant reçu le placebo sont inclus et débutent le traitement ORKAMBI® (groupe PLACEBO - ORKAMBI®).

Le deuxième groupe est une cohorte observationnelle (suivi par téléphone pendant 2 ans). Cette cohorte permettait d'avoir une vision à long terme des patients ayant reçu au moins 4 semaines de traitement dans le cadre des études TRAFFIC et TRANSPORT mais qui n'étaient pas éligibles pour faire partie de la cohorte d'extension en raison de l'arrêt prématuré de leur traitement.

Au total, ces deux cohortes rassemblent 1030 patients ayant reçu au moins une dose dans le cadre des deux études précédentes.

Le critère de jugement principal était d'évaluer la tolérance à long-terme du médicament (effets secondaires, paramètres biologiques, électrocardiogramme, signes vitaux).

Les critères secondaires comprenaient la variation absolue du VEMS en pourcentage de la valeur théorique, la variation absolue de l'IMC, la variation du score de la fonction respiratoire grâce au questionnaire CFQ-R et le nombre d'exacerbations pulmonaires à la semaine 24.

- *Posologie :*

Les patients de la cohorte d'extension reçoivent tous la combinaison ivacaftor 250 mg et lumacaftor 400 mg, deux fois par jour.

- *Résultats :*

215 des 516 patients de la cohorte d'extension ont poursuivi le traitement durant les 96 semaines. La majorité des patients ont abandonné l'essai entre la 72<sup>ème</sup> et 96<sup>ème</sup> semaine.

Les principaux effets secondaires (présents pour plus de 20% des patients) étaient :

- Des exacerbations pulmonaires (333 patients)
- Une toux (pour 227 patients)
- Une augmentation des expectorations (116 patients)
- Des hémoptysies (104 patients)
- Des dyspnées (89 patients)

Une augmentation de la pression artérielle a également été repérée au terme des 96 semaines (de 113.4/68.7 à 118.0/72.8 mmHg pour le groupe ORKAMBI® -ORKAMBI® et de 13.2/68.6 à 119.1/73.5 mmHg pour le groupe PLACEBO-ORKAMBI®).

Une augmentation de taux d'ASAT et d'ALAT a également été observée.

Concernant le VEMS, son amélioration s'est maintenue durant l'étude PROGRESS. A la semaine 24, le pourcentage de la valeur théorique était de +2,6% pour la variation absolue et de +4,7% pour la variation relative par rapport à la valeur initiale des études 1 et 2.

L'amélioration de l'IMC s'est également maintenue (étude TRANSPORT).

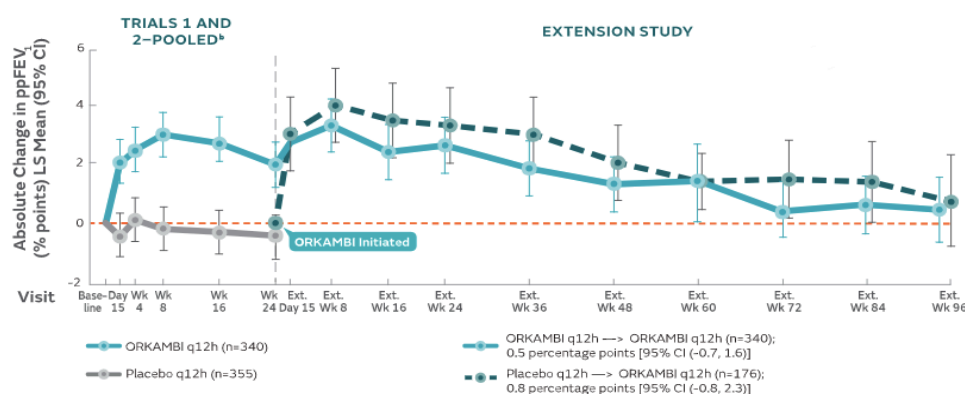


Figure 38 : Courbe de variation absolue du VEMS en pourcentage chez les patients ayant bénéficié du traitement ORKAMBI® - ORKAMBI® ou PLACEBO- ORKAMBI® . [151]

Le traitement ORKAMBI® a été approuvé le 2 juillet 2015 par la FDA et le 28 septembre 2016 par l'EMA.

2.3.3.3.4. *Étude 3 : Étude VOICE & étude VX809-109* [147] [148]  
[152] [153] [154]

- *Contexte de l'étude :*

- Étude VOICE :

L'étude VOICE est une étude de phase III, en ouvert, multicentrique et internationale incluant des patients de **6 à 11 ans** (âge moyen de 9,1 ans) atteints de mucoviscidose et homozygotes pour la mutation F508del.

Les patients devaient avoir un VEMS supérieur à 40% et un poids supérieur à 15 kg.

58 enfants ont participé à l'étude durant 24 semaines en plus de leur traitement habituel, en poursuivant par 2 semaines de wash-out.

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient la tolérance (incluant les effets secondaires), les paramètres biologiques et la variation absolue de la valeur du VEMS en pourcentage.

Les critères secondaires se composaient de la variation absolue de l'IMC et du taux d'ions chlorures dans la sueur durant les 24 semaines de traitement et durant la période de wash-out.

- Étude VX809-109 :

L'étude VX809-109 est une étude phase 3, en double aveugle, contrôlée contre placebo sur une période de 24 semaines.

Tout comme l'étude VOICE elle inclut des patients de **6 à 11 ans** (âge moyen de 9,1 ans) atteints de mucoviscidose et homozygotes pour la mutation F508del.

La valeur prédictive du VEMS devait être supérieure à 70% et leur poids supérieur à 15 kg.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la variation absolue de l'indice de clairance pulmonaire après 24 semaines de traitement.

Les critères secondaires étaient notamment la variation absolue du taux d'ions chlorures dans la sueur, de l'IMC, du score du questionnaire CFQ-R.

- *Posologie :*

La posologie était de 200mg de lumacaftor et 250mg d'ivacaftor toutes les 12 heures, pendant un repas riche en graisses pour 103 patients ou le placebo toutes les 12 heures pour 101 patients.

- *Résultats :*

Les principaux effets secondaires retrouvés ont été (dans l'étude VX809-109) :

- Une toux productive (17% des patients avec traitement et 6% des patients ayant reçu le placebo)
- Une congestion nasale (17% pour le groupe ivacaftor/lumacaftor, 8% pour le groupe placebo)
- Des maux de tête (13% pour le groupe ivacaftor/lumacaftor, 9% pour le groupe placebo)
- Des douleurs abdominales (13% pour le groupe ivacaftor/lumacaftor, 7% pour le groupe placebo)
- L'augmentation des expectorations (11% pour le groupe ivacaftor/lumacaftor, 2% pour le groupe placebo)

L'augmentation du taux d'ASAT et d'ALAT a également été notée :

**Tableau 21 : Variation du taux d'ASAT et d'ALAT en pourcentage pour les groupes ORKAMBI® et PLACEBO dans les études VOICE et VX809-109. [153]**

Paramètres	Étude VOICE		Étude VX809-109	
	ORKAMBI® (57 patients)	ORKAMBI® (103 patients)	ORKAMBI® (103 patients)	PLACEBO (101 patients)
<b>ALAT &gt; 8 x VN ou ASAT &gt; 8 x VN</b>	+5,3%	+1,0%	+1,0%	+2,0%
<b>ALAT &gt; 5 x VN ou ASAT &gt; 5 x VN</b>	+8,8%	+4,9%	+4,9%	+3,0%
<b>ALAT &gt; 3 x VN ou ASAT &gt; 3 x VN</b>	+19,3%	+12,6%	+12,6%	+7,9%

Au cours de l'essai VOICE, la variation absolue de la VEMS du jour 1 à la semaine 24 était de +2,5% tandis que celle des semaines 24 à 26 (période de wash-out) était de -3,2%.

La variation absolue de la concentration en ions chlorures dans la sueur était de -24,8 mmol/L à la fin de la semaine 24 et de +21,3 mmol/L durant la période de wash-out.

La variation absolue de l'IMC au terme des 24 semaines de traitement était de +0,64kg/m<sup>2</sup>.

Au cours de l'essai VX809-109, la variation absolue de l'indice de clairance pulmonaire était de -1,1 point entre le groupe placebo (+0,1 point) et le groupe ORKAMBI® (-1,0 point). Un changement négatif de l'indice de clairance pulmonaire est bénéfique.

La variation absolue de la concentration en ions chlorures dans la sueur était de -24,9 mmol/L, celle de l'IMC de +0,1kg/m<sup>2</sup> et celle du questionnaire CFQ-R de +2,5 points sur une échelle de 100 au terme des 24 semaines de traitement.

L'utilisation de l'ORKAMBI® chez les patients âgés de plus de 6 ans a été approuvée le 19 novembre 2015 par la FDA et le 10 janvier 2018 par l'EMA.

Tableau 22 : Tableau récapitulatif des différents essais cliniques impliquant la prise d' ivacaftor et de lumacaftor.

Nom	Phases	Mutations	Âge des patients	Posologies	Durées	Résultats	Approbation	
							FDA	EMA
Etude 1 TRAFFIC	Phase III	Homozygote pour la mutation F508del	> 12 ans	400 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor deux fois par jour ou 600 mg lumacaftor une fois par jour /250 mg ivacaftor deux fois par jour	24 semaines	↑ VEMS		
Etude 2 TRANSPORT	Phase III	Homozygote pour la mutation F508del	> 12 ans	400 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor deux fois par jour ou 600 mg lumacaftor une fois par jour /250 mg ivacaftor deux fois par jour	24 semaines	↑ VEMS ↑ IMC	2 Juillet 2015	19 Novembre 2015
Etude PROGRESS	Extension des études TRAFFIC et TRANSPORT	Homozygote pour la mutation F508del	> 12 ans	400 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor deux fois par jour.	96 semaines	↑ VEMS ↑ IMC		
Etude 3 VOICE	Phase III	Homozygote pour la mutation F508del	6 à 11 ans	200 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor deux fois par jour.	24 semaines	↑ VEMS ↑ IMC ↑ Score CFQ-R ↓ Concentration en ions chlorures	28 Septembre 2016	10 Janvier 2018

### **2.3.4. Propriétés pharmacocinétiques**

#### 2.3.4.1. Paramètres pharmacocinétiques [148] [154]

L'exposition au lumacaftor est environ 2 fois supérieure chez les volontaires sains par rapport aux patients atteints de mucoviscidose tandis que celle de l'ivacaftor est similaire.

L'état d'équilibre des deux molécules après administration deux fois par jour était atteint en 7 jours environ.

#### ❖ **Absorption :**

Après administration orale d'ORKAMBI® (association lumacaftor 400 mg et ivacaftor 250 mg) toutes les 12 heures au cours d'un repas, les valeurs moyennes de l'ASC<sub>0-12h</sub> étaient de 198 µg.h/mL pour le lumacaftor et de 3,66 µg.h/mL pour l'ivacaftor ; la Cmax était de 25 µg/mL pour le lumacaftor et de 0,602 µg/mL pour l'ivacaftor.

Suite à l'administration d'une dose unique d'ORKAMBI® avec un repas riche en graisses, l'ASC et la Cmax du lumacaftor ont augmenté respectivement de 1,6 et de 2,2 fois, comparativement à l'administration à jeun. L'ASC et la Cmax de l'ivacaftor ont augmenté respectivement de 2,6 et de 3,7 fois.

La valeur médiane du Tmax du lumacaftor et de l'ivacaftor est d'environ 4 heures chez les personnes non à jeun.

#### ❖ **Distribution :**

Environ 99% du lumacaftor se lie aux protéines plasmatiques et principalement à l'albumine. Son volume de distribution, après l'administration de 400 mg toutes les 12h, est estimé à 56,8 L.

Environ 99% de l'ivacaftor se lie aux protéines plasmatiques, principalement à la glycoprotéine alpha 1-acide et à l'albumine. Son volume de distribution, après l'administration de 250 mg toutes les 12h combinée au lumacaftor à 400 mg, est estimé à 296 L.



### ❖ **Métabolisme :**

Chez l'homme, le lumacaftor n'est pas fortement métabolisé, la majeure partie était éliminée sous forme inchangée dans les fèces. Le lumacaftor est principalement métabolisé par oxydation et glucuroconjugaison.

L'ivacaftor est lui fortement métabolisé chez l'homme, principalement par le CYP3A. Les deux principaux métabolites de l'ivacaftor sont l'hydroxyméthyl-ivacaftor (M1), avec une activité d'environ un sixième de celle de l'ivacaftor, considéré comme pharmacologiquement actif et l'ivacaftor carboxylate (M6) qui correspond à moins d'un cinquantième de l'activité de l'ivacaftor, non considéré comme pharmacologiquement actif.

### ❖ **Élimination :**

Après une administration orale, la majorité du lumacaftor (51%) est éliminée dans les fèces, sous forme inchangée. L'élimination urinaire du lumacaftor et de ses métabolites était minime.

La demi-vie terminale du lumacaftor est d'environ 26 heures chez des adultes en bonne santé, sa clairance apparente est estimée à 2,38 L/h chez des patients atteints de mucoviscidose.

Après une administration orale, la majorité de l'ivacaftor (88%) est éliminée dans les fèces, sous forme métabolisée.

M1 et M6 représentent environ 65% de la dose totale éliminée (22% sous forme M1 et 43% sous forme M6).

Une proportion négligeable d'ivacaftor sous forme inchangée est excrétée dans les urines.

La demi-vie terminale est d'environ 9 heures lorsque l'ivacaftor est associé au lumacaftor 400 mg chez des adultes en bonne santé, sa clairance apparente moyenne est de 25,1 L/h chez des adultes atteints de mucoviscidose.

#### 2.3.4.2. Schéma d'administration

##### 2.3.4.2.1. Posologie [148] [154]

- Patients de 12 ans et plus :

La dose recommandée est de **deux comprimés** (contenant 200mg de lumacaftor et 125mg d'ivacaftor) toutes les 12 heures. La dose journalière s'élève donc à 800mg de lumacaftor et 500mg d'ivacaftor.

Les comprimés doivent être administrés avec un repas riche en graisses.

- Patients de 6 à 11 ans :

La dose recommandée est de **deux comprimés** (contenant 100 mg de lumacaftor et 125 mg d'ivacaftor) toutes les 12 heures. La dose journalière est de 400 mg de lumacaftor et de 500 mg d'ivacaftor.

Les comprimés doivent être administrés avec un repas riche en graisses.

##### 2.3.4.2.2. Mode d'administration [148] [154] [155]

L'ORKAMBI® doit être administré par voie orale. Les comprimés doivent être avalés en entier et ne doivent pas être croqués, fractionnés ou dissous.

Le médicament doit être pris immédiatement avant ou après le repas ou une collation contenant des graisses (par exemple des repas préparés avec du beurre ou des huiles, des repas contenant du fromage, lait entier, viandes, poissons gras, avocat, barres nutritives...)

Les comprimés sont de couleur rose avec la mention « 2V 125 » de couleur noire sur une face pour le dosage 200 mg de lumacaftor et 125 mg d'ivacaftor.

Pour le dosage 100 mg de lumacaftor et 125 mg d'ivacaftor la mention « 1V 125 » est également écrite sur une face en noir.



Figure 39 : Boite et comprimés d'ORKAMBI® 100 mg de lumacaftor et 125 mg d'ivacaftor. [155]



Figure 40 : Boite et comprimés d'ORKAMBI® 200 mg de lumacaftor et 125 mg d'ivacaftor. [155]

Le conditionnement se constitue de 4 boites de 28 comprimés (soit 112 comprimés).

#### 2.3.4.2.3. *En cas d'oubli* [148]

Si l'oubli s'est produit dans un délai inférieur à 6 heures depuis la prise oubliée, les comprimés oubliés doivent être pris avec un repas ou une collation contenant des graisses. Dans un délai supérieur à 6 heures, les comprimés ne doivent pas être pris en attendant la dose suivante.

La dose ne doit pas être doublée pour compenser la dose oubliée.

#### 2.3.4.2.4. Populations particulières [148] [154] [156]

- **Insuffisance hépatique**

Pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère (stade A), aucune modification posologique n'est nécessaire.

Pour les patients avec une insuffisance hépatique modérée (stade B), il est conseillé de pratiquer une adaptation posologique afin que le patient prenne 2 comprimés d'ORKAMBI® le matin et 1 comprimé le soir.

Aucune étude n'a été réalisée pour les patients avec une insuffisance hépatique grave (stade C), mais on peut suspecter que l'exposition au médicament serait plus élevée. Il faut donc évaluer les risques et les bienfaits du traitement avant de l'instaurer et réduire la dose à 1 comprimé le matin et 1 le soir.

- **Insuffisance rénale**

Pour les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée, aucune modification posologique n'est nécessaire.

Pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou terminale, une surveillance rapprochée doit être instaurée.

- **Population âgée**

L'utilisation de l'ORKAMBI® chez les patients âgés de plus de 65 ans n'a pas été évaluée, il convient d'utiliser le traitement avec prudence.

- **Grossesse**

L'utilisation d'ORKAMBI® est recommandée chez la femme enceinte seulement si les bienfaits escomptés sont supérieurs aux risques.

En effet, très peu d'études ont été réalisées à ce sujet.

Le lumacaftor et l'ivacaftor sont excrétés dans le lait des rates lactantes selon les données des études précliniques. Aucun essai n'a été réalisé chez les nourrissons allaités par une mère ayant pris le traitement. En conséquence, l'ORKAMBI® ne doit être utilisé que si les bienfaits potentiels pour la patiente sont supérieurs aux risques éventuels pour le nourrisson allaité.

- **Population pédiatrique**

L'utilisation de l'ORKAMBI® chez les enfants de plus de 6 ans a été approuvée par la FDA et récemment par l'EMA (procédure centralisée).

- **Patients ayant reçu une greffe :**

L'administration d'ORKAMBI® n'a pas été étudiée pour les patients transplantés. Cependant, en raison des nombreux médicaments prescrits post-greffe, l'utilisation de l'ORKAMBI® n'est pas recommandée pour éviter les potentielles interactions médicamenteuses.

#### 2.3.4.3. Contre-indications [148] [154]

L'ORKAMBI® est contre indiqué chez les patients hypersensibles aux substances actives contenues dans le médicament ou à tout autre composant qui entre dans la formulation ou à l'un des composants du contenant.

#### 2.3.4.4. Interactions médicamenteuses [148] [154] [157]

Le lumacaftor est un inducteur puissant du CYP3A et des UGT (Uridine diphosphate glucuronosyl transférase).

Son utilisation avec des médicaments inhibiteurs du CYP3A engendre une diminution de leur exposition systémique et donc une diminution de leur effet thérapeutique.

Des études *in-vitro* ont mis en évidence que le lumacaftor était à la fois inhibiteur et inducteur de la glycoprotéine P.

L'ivacaftor est substrat du CYP3A et un faible inhibiteur du CYP3A et de la glycoprotéine P lorsqu'il est administré en monothérapie. Son utilisation avec des inducteurs puissants du CYP3A diminue son exposition systémique tandis que son utilisation avec un inhibiteur du CYP3A augmente son exposition systémique.

L'effet de l'ORKAMBI® devrait se caractériser par une forte induction du CYP3A. En outre, l'administration de lumacaftor et d'ivacaftor avec un substrat sensible au CYP3A devrait se traduire par une réduction de 80% de l'exposition de l'ivacaftor.

Tableau 23 : Interactions médicamenteuses en cas d'association de l'ORKAMBI® avec d'autres médicaments. [148] [154] [157]

Classe	Effet	Exemple	Recommandations
<b>Inhibiteurs puissants du CYP3A</b>	= LUM ↑ IVA ↓ des antifongiques ↓ des antibiotiques	<u>ANTIFONGIQUES</u> Ketoconazole Itraconazole Voriconazole <u>ANTIBIOTIQUES</u> Clarithromycine Telithromycine	Aucune adaptation nécessaire en cas d'instauration de ces antifongiques ou antibiotiques pour un patient sous ORKAMBI®.  En cas d'instauration d'ORKAMBI®, la dose doit être réduite à 1 comprimé par jour pendant la première semaine si le patient est en cours de traitement par ces antifongiques ou antibiotiques.
<b>Inhibiteurs modérés du CYP 3A</b>	= LUM ↑ IVA ↓ Fluconazole ↓ Érythromycine ↓ Contraceptifs	<u>ANTIFONGIQUE</u> Fluconazole <u>ANTIBIOTIQUE</u> Érythromycine <u>CONTRACEPTIFS</u> Ethinylestradiol Noréthistérone Autres progestatifs	Aucune adaptation nécessaire de la dose d'ORKAMBI® en cas d'administration concomitante avec le fluconazole ou l'érythromycine.  Une dose plus élevée de fluconazole ou d'érythromycine peut être nécessaire pour obtenir l'effet escompté.  Les contraceptifs hormonaux (voie orale, injectables, transdermiques, implantables) ne doivent pas être utilisés comme une méthode de contraception efficace en cas d'administration avec l'ORKAMBI®.
<b>Inducteurs puissants du CYP 3A</b>	= LUM ↓ IVA ↓ Rifabutine ↓ Antiépileptiques	<u>ANTIMYCOBACTERIENS</u> Rifampicine Rifabutine <u>ANTIEPILEPTIQUES</u> Phénobarbital Carbamazépine Phénytoïne <u>PHYTOTHERAPIE</u> Millepertuis	L'administration concomitante de l'ORKAMBI® et de ces antimycobactériens, antiépileptiques ou du millepertuis n'est pas recommandée.  Une dose plus élevée de rifabutine peut être nécessaire pour obtenir l'effet clinique attendu.

<b>Inducteurs faibles à modérées du CYP 3A</b>	= LUM, IVA ↓ Prednisone	<u>CORTICOÏDES</u> Prednisone à forte dose.	Une dose plus élevée de prednisone doit être envisagée pour obtenir l'effet thérapeutique attendu.
<b>Substrats du CYP 3A</b>	= LUM, IVA ↓ Benzodiazépines	<u>BENZODIAZEPINES</u> Midazolam, Triazolam,	L'administration concomitante de l'ORKAMBI® et des benzodiazépines ou des immunosuppresseurs n'est pas recommandée.  Les concentrations sériques de digoxine doivent être surveillées et la dose adaptée pour obtenir l'effet thérapeutique escompté.
<b>Substrats de la P-gp et CYP 3A</b>	= LUM, IVA ↓ Immunosuppresseurs ↓ OU ↑ Digoxine	<u>ANTIARYTHMIQUE</u> Digoxine <u>IMMUNOSUPPRESSEURS</u> Cyclosporine Tacrolimus Everolimus Sirolimus	
<b>Substrat P-gp</b>	= LUM, IVA ↓ OU ↑ Dabigatran ↓ OU ↑ Ranitidine	<u>ANTICOAGULANT</u> Dabigatran <u>ANTAGONISTE RECEPTEUR H2</u> Ranitidine	Une surveillance clinique rapprochée est requise en cas d'administration concomitante d'ORKAMBI® et de dabigatran. Une adaptation posologique du dabigatran ou de ranitidine peut être nécessaire.
<b>Substrat du CYP 2C9</b>	= LUM, IVA ↓ OU ↑ Warfarine	<u>ANTICOAGULANT</u> Warfarine	Surveillance rapprochée de l'INR.
<b>Substrat du CYP 2C9, 2C8 et 3A</b>	= LUM, IVA ↓ Montélukast ↓ Ibuprofène	<u>ANTI-ALLERGIQUE</u> Montélukast <u>ANTI-INFLAMMATOIRE</u> Ibuprofène	Une surveillance clinique appropriée doit être mise en place mais aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour le Montélukast.  Une dose plus élevée d'ibuprofène peut être nécessaire pour obtenir l'effet clinique attendu.
<b>Substrat du CYP 3A et 2C19</b>	= LUM, IVA ↓ Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ↓ Antidépresseurs	<u>IPP :</u> Esomeprazole Lansoprazole Oméprazole <u>ANTIDEPRESSEURS :</u> Citalopram Escitalopram Sertraline	Une dose plus élevée de ces inhibiteurs de la pompe à protons ou antidépresseurs peut être envisagée pour obtenir l'effet thérapeutique attendu.
= : pas de modification, ↓ : diminution, ↑ : augmentation, LUM : lumacaftor, IVA : Ivacaftor			

#### 2.3.4.5. Effets indésirables [148] [154]

Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés chez les patients de 12 ans et plus ayant reçu l'ORKAMBI® durant les études de phase III contrôlées contre placebo étaient : des dyspnées (14% contre 7,8% avec le placebo), des diarrhées (11,0% contre 8,4% avec le placebo) et des nausées (10,2% contre 7,6% avec le placebo).

Les effets indésirables graves pour au moins 0,5% des patients étaient surtout des évènements hépatobiliaires (augmentation des transaminases, hépatite cholestatique, encéphalopathie hépatique).

Les effets indésirables observés avec l'ORKAMBI® dans le Tableau 13 ont été rapportés à la suite des différentes études cliniques réalisées. Les résultats sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquences selon la définition MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tableau 24 : Effets indésirables chez les patients âgés de plus de 12 ans traités par ORKAMBI® . [148] [154]**

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence de survenue
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires supérieures	Fréquent
	Rhinopharyngite	Très fréquent
	Rhinite	Fréquent
Affections du système nerveux	Céphalée	Très fréquent
	Sensations vertigineuses	Très fréquent
	Encéphalopathie hépatique	Peu fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Otalgie	Fréquent
	Sensation anormale au niveau de l'oreille	Fréquent
	Acouphène	Fréquent
	Hyperthermie du tympan	Fréquent
	Trouble vestibulaire	Fréquent
	Congestion de l'oreille	Peu fréquent



<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Douleur oro-pharyngée	Fréquent
	Respiration anormale	Fréquent
	Rhinorrhée	Fréquent
	Erythème pharyngé	Fréquent
	Congestion des sinus	Fréquent
	Dyspnée	Très fréquent
	Congestion nasale	Très fréquent
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Douleurs abdominales	Très fréquent
	Diarrhée	Très fréquent
	Nausées	Très fréquent
	Flatulences	Fréquent
	Vomissements	Fréquent
<b>Affections hépatobiliaires</b>	Augmentation des transaminases	Fréquent
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Rash cutané	Fréquent
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	Masse dans le sein	Fréquent
	Règles irrégulières	Fréquent
	Dysménorrhée	Fréquent
	Métrorragie	Fréquent
	Ménorragie	Peu fréquent
	Aménorrhée	Peu fréquent
	Inflammation du sein	Peu fréquent
	Gynécomastie	Peu fréquent
	Affection du mamelon	Peu fréquent
	Douleur au niveau du mamelon	Peu fréquent
<b>Investigations</b>	Contamination bactérienne de l'expectoration	Très fréquent
<b>Affections vasculaires</b>	Hypertension artérielle	Peu fréquent

### **2.3.5. Mises en garde et précautions d'emploi [148] [154]**

#### 2.3.5.1. Pression artérielle et fréquence cardiaque :

Une augmentation de la pression artérielle et une diminution de la fréquence cardiaque pendant le traitement ont été observées.

Il est donc recommandé de surveiller périodiquement la pression artérielle pendant le traitement.

Par ailleurs, il faut faire preuve de prudence pour les patients ayant une hypertension préexistante ou une faible fréquence cardiaque (inférieure à 60 battements par minute).

La prise concomitante de médicaments augmentant la pression artérielle ou diminuant la fréquence cardiaque doit être évitée dans la mesure du possible.

#### 2.3.5.2. Hépatique

Les patients atteints de mucoviscidose présentent souvent des anomalies de la fonction hépatique. Des cas de détérioration de la fonction hépatique ont été rapportés chez des patients traités par ORKAMBI®. Les patients présentant une atteinte hépatique doivent être étroitement surveillés et la posologie du traitement doit être réduite

Une augmentation des transaminases hépatiques, associée dans certains cas à une augmentation de la bilirubine totale a été rapportée chez des patients traités.

Il est donc recommandé d'effectuer un bilan biologique hépatique (ASAT, ALAT, bilirubine) avant le début du traitement, tous les trois mois pendant la première année puis une fois par an.

En cas d'augmentation significative des taux de transaminases (taux de ASAT ou ALAT supérieurs à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou taux de ASAT ou ALAT 3 fois supérieurs à la LSN et taux de bilirubine 2 fois supérieurs à la LSN), avec ou sans augmentation de la bilirubine, le traitement doit être arrêté et le bilan hépatique étroitement surveillé jusqu'à une normalisation.

### 2.3.5.3. Événements respiratoires

Les évènements respiratoires se sont révélés être plus fréquents au début du traitement. Certains évènements respiratoires graves pouvant entraîner l'arrêt du traitement ont été plus fréquemment observés chez des patients présentant une VEMS inférieure à 40% de la valeur théorique. Une surveillance supplémentaire doit être réalisée pour les patients présentant des évènements respiratoires fréquents.

En l'absence de données, il est préférable de ne pas instaurer le traitement chez des patients atteints d'exacerbations pulmonaires.

### 2.3.5.6. Ophtalmologique

Certains cas d'opacité du cristallin non congénitale sans répercussions sur la vision ont été rapportés chez des enfants et adolescents traités par l'ORKAMBI®. Des examens ophtalmologiques sont recommandés pour la population pédiatrique avant l'instauration du traitement et pendant.

## 2.4. Les thérapies protéiques en cours d'évaluation

Le laboratoire *Vertex Pharmaceuticals* développe diverses thérapies protéiques, associant 2 ou 3 molécules et visant différents types de mutations.

### 2.4.1. Étude de phase III : Tezacaftor (VX-661) et Ivacaftor (VX-770)

#### 2.4.1.1. Études incluant des patients de plus de 12 ans

##### 2.4.1.1.1. Étude EVOLVE : Étude incluant des patients homozygotes pour la mutation F508del [158][159]

- *Contexte de l'étude :*

Une première étude de phase III nommée EVOLVE a été menée de janvier 2015 à janvier 2017. Cette étude avait pour but d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'association ivacaftor / tezacaftor chez 504 patients de plus de 12 ans, homozygotes pour la mutation F508del. Le tezacaftor est un « **correcteur** » de la protéine CFTR.

Il s'agissait d'une étude randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, contre placebo, sur une période de 24 semaines.

Les patients devaient avoir un VEMS compris entre 40 et 90% à l'inclusion, une concentration en ions chlorures dans la sueur supérieure à 60 mmol/L et être cliniquement stables.

Le critère principal d'évaluation était la variation absolue du VEMS au terme des 24 semaines de traitement.

Les critères secondaires d'évaluation étaient entre autres le nombre d'exacerbations pulmonaires, la variation absolue de l'IMC et la variation absolue du score CFQ-R au terme des 24 semaines de traitement.

- *Posologie et schéma d'administration :*

Les patients recevaient 100mg de tezacaftor et 150mg d'ivacaftor le matin ainsi que 150mg d'ivacaftor le soir (248 patients) ou le placebo (256 patients) deux fois par jour.

- *Résultats :*

La variation absolue de la valeur du VEMS au terme des 24 semaines entre l'association tezacaftor / ivacaftor et le placebo était de +4%.

Les exacerbations ont été diminuées de -35% avec le traitement par rapport au placebo.

La variation absolue de la valeur de l'IMC n'était pas statistiquement significative (+0,06% pour le traitement comparé au placebo).

La variation absolue du score CFQ-R s'est élevée à un gain de +5,1 points sur une échelle de 100 pour le groupe traitement par rapport au placebo.

Le traitement semble être bien toléré. Les effets secondaires étaient pour la plupart modérés. Les effets secondaires les plus fréquents dus au traitement étaient des exacerbations pulmonaires, la toux, des maux de tête et des nasopharyngites,

#### 2.4.1.1.2. *Étude EXPAND : Étude incluant des patients hétérozygotes pour la mutation F508del [159][160]*

- *Contexte de l'étude :*

Une deuxième étude de phase III a été menée de mars 2015 à février 2017.

Cette étude avait pour but d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'association ivacaftor/tezacaftor chez 248 patients de plus de 12 ans, hétérozygotes pour la mutation F508del et possédant une deuxième mutation à activité CFTR résiduelle et prédite comme sensible à l'association ivacaftor/tezacaftor.

Il s'agissait d'une étude randomisée, en cross-over, double aveugle, contre placebo, sur une période de 24 semaines (8 semaines de traitement, 8 semaines de wash-out puis à nouveau 8 semaines de traitement).

Les patients devaient avoir un VEMS compris entre 40 et 90% à l'inclusion, une concentration en ions chlorures dans la sueur supérieure à 60 mmol/L et être cliniquement stables.

Le critère principal d'évaluation était la variation absolue du VEMS au terme de la 4<sup>ème</sup> et de la 8<sup>ème</sup> semaine de traitement.

Les critères secondaires d'évaluation étaient la variation absolue du score CFQ-R au terme de la 4<sup>ème</sup> et de la 8<sup>ème</sup> semaine de traitement.

L'apparition des effets secondaires étaient également un critère évalué jusqu'à 28 jours après la dernière dose (semaine 28).

- *Posologie et schéma d'administration :*

Les patients recevaient :

- Soit 100mg de tezacaftor et 150 mg d'ivacaftor le matin ainsi que 150mg d'ivacaftor le soir
- Soit 1 comprimé de placebo et 150 mg d'ivacaftor le matin et 150 mg d'ivacaftor le soir
- Soit le placebo le matin et le soir.

- *Résultats :*

La variation absolue du VEMS *versus* placebo s'élevait à +6,8% pour le groupe tezacaftor/ivacaftor et à + 4,7% pour le groupe ayant reçu seulement de l'ivacaftor.

La variation absolue du score CFQ-R comparée à celle au placebo était de +11,1 points sur une échelle de 100 pour le groupe tezacaftor/ivacaftor et de +9,7 points sur une échelle de 100 pour le groupe ivacaftor en monothérapie.

L'apparition d'effets secondaires pour l'étude EXPAND s'est révélée être similaire à ceux de l'étude EVOLVE. Les traitements tezacaftor/ivacaftor et ivacaftor seul se sont révélés être bien tolérés.

Suite aux études EVOLVE et EXPAND, une demande d'approbation pour l'association tezacaftor/ivacaftor a été soumise à la FDA et devrait être traitée prochainement.

#### 2.4.1.1.3. *Étude incluant des patients homozygotes et hétérozygotes pour la mutation F508del [161][162]*

- *Contexte de l'étude :*

Cette étude de phase III fait suite aux deux études précédemment citées. 1116 patients de plus de 12 ans, homozygotes ou hétérozygotes pour la mutation F508del, ayant participé à ces deux études et à d'autres études portant sur l'association tezacaftor/ivacaftor ont rejoint cet essai.

Il s'agit d'une étude ouverte, non randomisée, en groupes parallèles permettant d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'association tezacaftor/ivacaftor sur le long terme (96 semaines). Cette étude a démarré en août 2015 et s'achèvera en septembre 2019.

Le critère principal d'évaluation est la tolérance au long terme du tezacaftor en association avec l'ivacaftor, évaluée au travers de l'apparition des effets secondaires (ophtalmique, valeurs biologiques, ECG, signes vitaux...) au terme des 3 ans d'étude.

Les critères secondaires d'évaluation étaient la variation absolue du VEMS, du score CFQ-R, de l'IMC ainsi que le nombre d'exacerbations pulmonaires au terme des 96 semaines de traitements.

- *Posologie et schéma d'administration :*

Partie A : Cohorte interventionnelle

- 100mg de tezacaftor et 150 mg d'ivacaftor le matin ainsi que 150mg d'ivacaftor le soir

Partie A : Cohorte observationnelle :

- Pas d'intervention : Suivi au long terme

Partie B :

- 100mg de tezacaftor et 150 mg d'ivacaftor le matin ainsi que 150mg d'ivacaftor le soir

- *Résultats :*

Les résultats de cette étude ne sont pas encore disponibles.

#### 2.4.1.2. Étude concernant la population pédiatrique [162] [163]

- *Contexte de l'étude :*

Une étude de phase III a été menée d'octobre 2016 à septembre 2018 pour 72 patients âgés de 6 à 11 ans, homozygotes pour la mutation F508del ou hétérozygotes et possédant une autre mutation CFTR résiduelle.

Cette étude était non randomisée, en groupes parallèles et en ouvert.

Le but était d'évaluer les paramètres pharmacocinétiques ainsi que la tolérance de l'association tezacaftor/ivacaftor sur une période de 24 semaines.

Les critères principaux d'évaluation étaient l'évaluation de la Cmax (du jour 1 au jour 14), l'évaluation de l'ASC (du jour 1 au jour 14) pour la partie A de l'essai ainsi que l'apparition d'effets secondaires (au terme des 24 semaines de traitement et jusqu'à la semaine 29) pour la partie B.

Les critères secondaires d'évaluation pour la partie A étaient la Cmax et l'ASC des métabolites du tezacaftor et de l'ivacaftor (du jour 1 au jour 14), la tolérance au travers des effets secondaires (jusqu'au jour 31).

Les critères secondaires d'évaluation pour la partie B étaient la Cmax et l'ASC des métabolites du tezacaftor et de l'ivacaftor (jusqu'à la semaine 16), la variation absolue du VEMS, du score CFQ-R, de l'IMC et de la concentration en ions chlorures jusqu'à la semaine 24.

- *Posologie et schéma d'administration :*

Partie A : Cohorte 1

- 50mg de tezacaftor une fois par jour + 75mg d'ivacaftor toutes les 12 heures

Partie A : Cohorte 2

- 50 mg de tezacaftor une fois par jour + 150mg d'ivacaftor toutes les 12 heures

Partie B :

- 50mg de tezacaftor une fois par jour + 75mg d'ivacaftor toutes les 12 heures ou 50 mg de tezacaftor une fois par jour + 150mg d'ivacaftor toutes les 12 heures.

- *Résultats :*

Les résultats de cette étude ne sont pas encore disponibles.



Tableau 25 : Tableau récapitulatif des essais cliniques impliquant la combinaison Tezacaftor et Ivacaftor.

Nom de l'étude	Molécules	Phases	Mutations	Âge des patients	Posologies	Durées	Résultats
EVOLVE	Tezacaftor + Ivacaftor	Phase III	Homozygote pour la mutation F508del	> 12 ans	100 mg de tezacaftor une fois par jour et 150 mg d'ivacaftor deux fois par jour ou placebo.	24 semaines	↑ VEMS ↑ Score CFQ-R
EXPAND		Phase III	Hétérozygote pour la mutation F508del et porteur d'une deuxième mutation à activité CFTR résiduelle.		100 mg de tezacaftor une fois par jour et 150 mg d'ivacaftor deux fois par jour ou placebo.	24 semaines	↑ VEMS ↑ Score CFQ-R
Étude PROGRESS	Tezacaftor + Ivacaftor	Étude d'extension des études EVOLVE et EXPAND	Homozygote ou hétérozygote pour la mutation F508del.	6 à 11 ans	100 mg de tezacaftor une fois par jour et 150 mg d'ivacaftor deux fois par jour.	96 semaines	Non disponibles
Population pédiatrique		Phase III	Homozygote ou hétérozygote pour la mutation F508del		50 mg de tezacaftor une fois par jour et 75 mg d'ivacaftor deux fois par jour.	24 semaines	Études en cours de réalisation

## 2.4.2. Étude de phase II : VX-440 + Tezacaftor + Ivacaftor [162] [165] [166]

- *Contexte de l'étude :*

Cette étude de phase II a pour but d'évaluer la molécule VX-440 en association avec le tezacaftor et l'ivacaftor chez des patients homozygotes (25 patients) ou hétérozygotes avec une fonction résiduelle de la protéine CFTR (40 patients) pour la mutation F508del qui ne sont pas répondeurs à l'association tezacaftor/ivacaftor et/ou à l'ivacaftor seul.

Cette étude a débuté en octobre 2016 et s'est terminée en août 2017. Il s'agissait d'une étude randomisée, en groupes parallèles, en double aveugle, contrôlée contre placebo.

Les patients devaient avoir un VEMS compris entre 40 et 90% à l'inclusion, un poids supérieur à 35kg, une concentration en ions chlorures dans la sueur supérieure à 60 mmol/L ainsi qu'être cliniquement stables.

Les critères primaires d'évaluation étaient l'évaluation de la tolérance à travers l'apparition d'effets secondaires ainsi que la variation absolue du VEMS.

Les critères secondaires d'évaluation étaient la variation absolue du taux d'ions chlorures dans la sueur, de l'IMC, du score CFQ-R ainsi que le nombre d'exacerbations pulmonaires.

- *Posologie et schéma d'administration :*

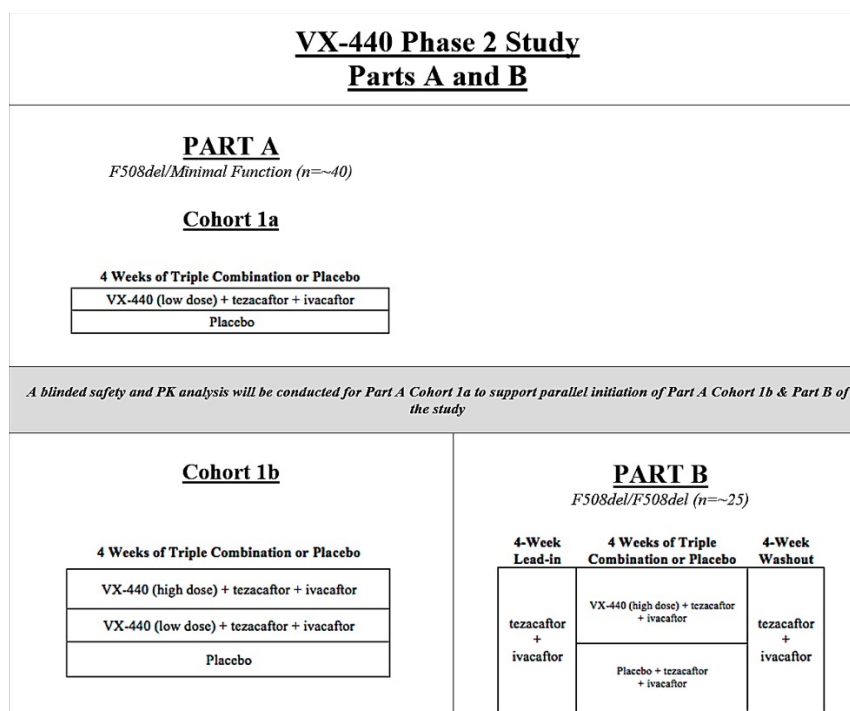


Figure 41 : Schéma d'administration de l'étude associant tezacaftor, ivacaftor et la molécule VX-440. [166]

Cette étude de phase II incluait trois parties :

La partie A évaluait l'efficacité de la triple association chez 40 patients de plus de 18 ans hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs d'une seconde mutation résiduelle sur une durée de 4 semaines.

La partie B évaluait la triple association chez des patients homozygotes de plus de 18 ans pour la mutation F508del sur une durée de 4 semaines

La partie A était composée d'une cohorte ayant pour but de confirmer la sécurité et les propriétés pharmacocinétiques de la triple association (200mg de VX-440 toutes les 12 heures, 100mg de tezacaftor une fois par jour et 150mg d'ivacaftor toutes les 12 heures). Cette cohorte évaluait une dose faible de la molécule VX-440.

Les posologies administrées dans la cohorte 1b (évaluation d'une dose élevée de VX-440) et dans la partie B étaient définies à partir des résultats de la cohorte 1a.

Une partie C a été élaborée afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité de la triple combinaison sur une période de 12 semaines. 130 patients âgés de 12 ans et plus possédant une mutation F508del et une mutation résiduelle ont rejoint l'essai. Les posologies ont été fixées en fonction des résultats de la partie A et B.

- *Résultats :*

Les résultats pour cette étude ne sont pas encore disponibles.

### **2.4.3. Étude de phase II : VX-152 + Tezacaftor + Ivacaftor** [162] [165] [166] [167]

- *Contexte de l'étude :*

Cette étude de phase II a pour but d'évaluer la molécule VX-152 en association avec le tezacaftor et l'ivacaftor chez 60 patients âgés de plus de 18 ans homozygotes ou hétérozygotes pour la mutation F508del et possédant une autre mutation CFTR résiduelle, non répondeurs à l'association tezacaftor/ivacaftor et/ou à l'ivacaftor seul.

Cette étude a débuté en novembre 2016 et s'est terminée en octobre 2017. Il s'agissait d'une étude randomisée, en groupes parallèles, en double aveugle, contrôlée contre placebo. Les patients devaient être cliniquement stable, avoir un VEMS compris entre 40 et 90% à l'inclusion, un poids supérieur à 35kg et une concentration en ions chlorures dans la sueur supérieure à 60 mmol/L

Le critère primaire d'évaluation était l'appréciation de la tolérance à travers l'apparition d'effets secondaires.

Les critères secondaires d'évaluation étaient la variation absolue du taux d'ions chlorures dans la sueur, du score CFQ-R, du VEMS et le nombre d'exacerbations pulmonaires.

- *Posologie et schéma d'administration :*

<b><u>VX-152 Phase 2 Study</u></b> <b><u>Parts A and B</u></b>			
<b>PART A Cohorts (n = ~35)</b>  F508del/Minimal Function	<b>2 Weeks of Triple Combination or Placebo</b>		
	VX-152 + tezacaftor + ivacaftor		
	Placebo		
<i>Initiation of Part B will be based on review of data from Part A</i>			
<b>PART B Cohorts (n = ~25)</b>  F508del/F508del	<b>4-Week Lead-in</b>	<b>2 Weeks of Triple Combination or Placebo</b>	<b>2-Week Washout</b>
	tezacaftor + ivacaftor	VX-152 + tezacaftor + ivacaftor	tezacaftor + ivacaftor
		Placebo + tezacaftor + ivacaftor	
*A blinded safety and PK analysis will be conducted for each cohort in Part A to enable initiation and dose selection for subsequent cohorts.			

**Figure 42 : Schéma d'administration de l'étude de phase II associant tezacaftor, ivacaftor et la molécule VX-152. [166]**

Cette étude comporte deux parties :

La partie A inclut trois escales de doses, réparties en trois cohortes (cohorte 1a, 1b, 1c) afin d'évaluer l'effet de la triple combinaison sur une période de 2 semaines pour 35 patients âgés de plus de 18 ans avec une mutation F508del et une mutation résiduelle.

La posologie de la cohorte 1a était de 100mg de VX-152 toutes les 12 heures, 100mg de tezacaftor une fois par jour et 150mg d'ivacaftor toutes les 12 heures.

La posologie de la cohorte 1b était basée sur les résultats de la cohorte 1a. La posologie de la cohorte 1c était basée sur les résultats de la cohorte 1b.

La partie B inclut deux cohortes (cohorte 2a et 2b) et permet d'évaluer l'effet de la triple combinaison sur une période de 2 semaines pour 25 patients âgés de plus de 18 ans homozygotes pour la mutation F508del.

Les posologies des cohortes 2a et 2b sont basées sur les résultats des cohortes 1a et 1b.

- *Résultats :*

Les résultats de cette étude ne sont pas encore disponibles.

#### 2.4.4. Étude de phase IIa : VX-371 + Lumacaftor + Ivacaftor [162] [168]

- *Contexte de l'étude :*

Cette étude de phase II a pour but d'évaluer la molécule VX-371 chez 142 patients âgés de plus de 12 ans homozygotes pour la mutation F508del et traités par l'association lumacaftor/ivacaftor (ORKAMBI®). Cette étude a débuté en février 2016 et s'est terminée en septembre 2017. Il s'agissait d'une étude randomisée, en cross-over, en double aveugle, contrôlée contre placebo ou une solution saline.

Les patients devaient avoir un VEMS compris entre 40 et 90% à l'inclusion, une concentration en ions chlorures dans la sueur supérieure à 60 mmol/L ainsi qu'être cliniquement stables.

Les critères primaires d'évaluation étaient l'estimation de la tolérance à travers l'apparition d'effets secondaires, les changements cliniquement significatifs des paramètres de l'ECG, les signes vitaux, les variations des valeurs biologiques et des tests ophtalmologiques ainsi que la variation absolue de la valeur du VEMS.

Le critère secondaire d'évaluation était les paramètres pharmacocinétiques du VX-371.

- *Posologie et schéma d'administration :*

Dans tous les groupes, les patients doivent recevoir un traitement stable par ORKAMBI® avant la première dose de l'essai et durant l'intégralité de celui-ci.

Une période de wash-out de 28 jours est effectuée entre chaque période de traitement.

**Tableau 26 : Tableau décrivant le schéma d'administration pour l'étude de phase IIa évaluant l'efficacité du VX-371 chez des patients homozygotes pour la mutation F508del et traités par ORKAMBI®. [168]**

<b>Groupes</b> <b>Périodes</b>	<b>Groupe 1</b>	<b>Groupe 2</b>	<b>Groupe 3</b>	<b>Groupe 4</b>
<b>Période 1</b>	VX-371 + solution saline	Solution saline	VX-371 + placebo	Placebo
<b>Période 2</b>	Solution saline	VX-371 + solution saline	Placebo	VX-371 + placebo

- *Résultats :*

Les résultats pour cette étude ne sont pas encore disponibles.

#### **2.4.5. Étude de phase II : VX-659 + Tezacaftor + Ivacaftor ou VX-659 + Tezacaftor + VX-561 [162] [169]**

- *Contexte de l'étude :*

Cette étude de phase II a pour but d'évaluer la molécule VX-659 associée au tezacaftor et à l'ivacaftor chez 105 patients âgés de plus de 18 ans homozygotes pour la mutation F508del ou hétérozygote avec une autre mutation résiduelle.

Elle a aussi pour but d'évaluer le VX-659 en association avec le tezacaftor et le VX-561 chez des patients de plus de 18 ans avec une copie de la mutation F508del et une copie d'une autre mutation résiduelle.

Cette étude est menée d'août 2017 à mars 2018. Il s'agissait d'une étude randomisée, en groupes parallèles, en double aveugle, contrôlée contre placebo.

Les patients devaient avoir un VEMS compris entre 40 et 90% à l'inclusion et un poids supérieur à 35kg.

Les critères d'évaluation primaires étaient l'évaluation de la tolérance à travers l'apparition d'effets secondaires ainsi que la variation absolue de la valeur du VEMS.

Les critères secondaires d'évaluation étaient la C<sub>max</sub> et l'ASC du VX-659 et VX-561 ainsi que, pour l'ivacaftor, le tezacaftor et leurs métabolites., la variation absolue du score CFQ-R et de la concentration en ions chlorures.

- *Posologie et schéma d'administration :*

Tableau 27 : Tableau décrivant le schéma d'administration pour l'étude de phase II évaluant l'association du VX-659 au tezacaftor et à l'ivacaftor ou au tezacaftor et au VX-561 chez des patients homozygotes pour la mutation F508del ou chez des patients portant une mutation F508del et une mutation résiduelle. [169]

<b>Partie 1 : Patients avec une mutation F508del et une mutation résiduelle</b>		
<b>Groupes</b>	<b>Molécules et dosages</b>	<b>Durées</b>
<b>Groupe 1a : Dose faible de VX-659</b>	VX-659 : 80mg une fois par jour Tezacaftor : 100mg une fois par jour Ivacaftor : 150mg deux fois par jour	4 semaines
<b>Groupe 1b : Dose moyenne de VX-659</b>	VX-659 : 240mg une fois par jour Tezacaftor : 100mg une fois par jour Ivacaftor : 150mg deux fois par jour	4 semaines
<b>Groupe 1c : Dose élevée de VX-659</b>	VX-659 : 400mg une fois par jour Tezacaftor : 100mg une fois par jour Ivacaftor : 150mg deux fois par jour	4 semaines
<b>Groupe 1d : Placebo</b>	Placebo : deux fois par jour	4 semaines
<b>Partie 2 : Patients homozygotes pour la mutation F508del</b>		
<b>Groupes</b>	<b>Molécules et dosages</b>	<b>Durées</b>
<b>Groupe 2a</b>	VX-659 : 400mg une fois par jour Tezacaftor : 100mg une fois par jour Ivacaftor : 150mg deux fois par jour	4 semaines
<b>Groupe 2b</b>	Tezacaftor : 100mg une fois par jour Ivacaftor : 150mg deux fois par jour Placebo : une fois par jour	4 semaines
<b>Partie 3 : Patients avec une mutation F508del et une mutation résiduelle</b>		
<b>Groupe</b>	<b>Molécules et dosages</b>	<b>Durées</b>
<b>Groupe 3a</b>	VX-659 : 80mg une fois par jour Tezacaftor : 50mg une fois par jour VX-561 : 50mg une fois par jour	4 semaines
<b>Groupe 3b</b>	Placebo	4 semaines

- *Résultats :*

Les résultats pour cette étude ne sont pas encore disponibles.

#### **2.4.6. Étude de phase I / II : VX-445 + Tezacaftor + Ivacaftor ou VX-445 + Tezacaftor + VX-561 [162] [170]**

- *Contexte de l'étude :*

Cette étude de phase I / II a pour but d'évaluer la molécule VX-445 seule ou associée au tezacaftor et à l'ivacaftor chez des patients âgés de plus de 18 ans homozygotes pour la mutation F508del ou hétérozygote avec une deuxième mutation CFTR résiduelle. Elle a aussi pour but d'évaluer le VX-445 en association avec le tezacaftor et le VX-561 chez des patients de plus de 18 ans avec une copie de la mutation F508del et une copie d'une autre mutation résiduelle.

Cette étude est menée de janvier 2017 à avril 2018. Il s'agissait d'une étude randomisée, en groupes parallèles, en double aveugle, contrôlée contre placebo.

Cette étude est divisée en 6 parties. Les parties A, B et C sont conduites sur des volontaires sains (âgés de 18 à 55 ans) ayant un poids supérieur à 50kg. Les parties D, E, F avec des patients atteints de mucoviscidose, homozygotes pour la mutation F508del (partie E) ou portant une mutation F508del et une autre mutation résiduelle (parties D et F). La valeur de leur VEMS devait être comprise entre 40 et 90% à l'inclusion.

Les critères primaires d'évaluation étaient l'estimation de la tolérance à travers l'apparition d'effets secondaires jusqu'à 10 jours après l'administration de la dernière dose pour les parties A, B, C et jusqu'à 35 jours après l'administration de la dernière dose pour les parties D, E, F. La variation absolue de la valeur du VEMS était également un critère primaire pour les groupes D, E, F.

Les critères secondaires d'évaluation étaient :

- La variation absolue de la concentration en ions chlorures dans la sueur pour les parties C, D, E, F.
- La variation absolue du score CFQ-R pour les parties D, E, F.
- L'évaluation de la C<sub>max</sub> et de l'ASC pour les molécules VX-445 et VX-561 ainsi que pour l'ivacaftor, le tezacaftor et leurs métabolites.



- *Posologie et schéma d'administration :*

**Tableau 28 : Tableau décrivant le schéma d'administration pour l'étude évaluant l'association du VX-445 au tezacaftor et à l'ivacaftor ou au tezacaftor et au VX-561 chez des patients homozygotes ou hétérozygotes pour la mutation F508del (avec une mutation résiduelle). [170]**

<b>Partie A : Volontaires sains</b>		
<b>Groupes</b>	<b>Molécules et dosages</b>	<b>Durées</b>
<b>Groupe A1</b>	VX-445 (escale de doses uniques)	4 semaines
<b>Groupe A2</b>	Placebo	4 semaines
<b>Partie B : Volontaires sains</b>		
<b>Groupe B1</b>	VX-445 (escale de doses multiples)	4 semaines
<b>Groupe B2</b>	Placebo	4 semaines
<b>Partie C : Volontaires sains</b>		
<b>Groupe C1</b>	VX-445 (escale de doses multiples) une fois par jour Ivacaftor : 150mg deux fois par jour Tezacaftor : 100mg une fois par jour	4 semaines
<b>Groupe C2</b>	Placebo	4 semaines
<b>Partie D : Patients avec une mutation F508del et une mutation résiduelle</b>		
<b>Partie 1</b>		
<b>Groupe D1a</b>	VX-445 : 100mg une fois par jour Ivacaftor : 150mg deux fois par jour Tezacaftor : 100mg une fois par jour	4 semaines
<b>Groupe D1b</b>	Placebo	4 semaines
<b>Partie 2</b>		
<b>Groupe D2a</b>	VX-445 : Dose élevée Ivacaftor : 150mg deux fois par jour Tezacaftor : 100mg une fois par jour	4 semaines
<b>Groupe D2b</b>	VX-445 : Dose intermédiaire Ivacaftor : 150mg deux fois par jour Tezacaftor : 100mg une fois par jour	4 semaines
<b>Groupe D2c</b>	VX-445 : Dose faible Ivacaftor : 150mg deux fois par jour Tezacaftor : 100mg une fois par jour	4 semaines
<b>Groupe D2d</b>	Placebo	4 semaines
<b>Partie E : Patients homozygotes pour la mutation F508del</b>		
<b>Groupe E1</b>	VX-445 Ivacaftor : 150mg deux fois par jour Tezacaftor : 100mg une fois par jour	4 semaines

<b>Groupe E2</b>	Ivacaftor : 150mg deux fois par jour Tezacaftor : 100mg une fois par jour Placebo	4 semaines
<b>Partie F : Patients avec une mutation F508del et une mutation résiduelle</b>		
<b>Groupe F1</b>	VX-445 Tezacaftor : 50mg une fois par jour VX-561 : 50mg une fois par jour	4 semaines
<b>Groupe F2</b>	Placebo	4 semaines

- *Résultats :*

Cette étude est actuellement en cours de réalisation.

Tableau 29 : Tableau récapitulatif des essais cliniques en cours.

Molécules	Phases	Mutations	Âge des patients	Posologies	Durées	Résultats
VX-440 + Tezacaftor + Ivacaftor	Phase II	Homozygote ou hétérozygote pour la mutation F508del et non répondeurs à l'association tezacaftor/ivacaftor ou à l'ivacaftor seul.	> 12 ans	200 mg de VX-440 et 150 mg d'ivacaftor deux fois par jour + 100 mg de tezacaftor une fois par jour.	20 semaines	Non disponibles
VX-152 + Tezacaftor + Ivacaftor	Phase II	Homozygote ou hétérozygote pour la mutation F508del et non répondeurs à l'association tezacaftor/ivacaftor ou à l'ivacaftor seul.	> 18 ans	100 mg de VX-152 et 150 mg d'ivacaftor deux fois par jour + 100 mg de tezacaftor une fois par jour.	10 semaines	Non disponibles
VX-371 + Lumacaftor + Ivacaftor	Phase IIa	Homozygote pour la mutation F508del et traité par ORKAMBI®	> 12 ans	VX-371 associé ou non à une solution saline <i>versus</i> placebo.	16 semaines	Non disponibles
VX-659 + Tezacaftor + Ivacaftor	Phase II	Homozygote ou hétérozygote pour la mutation F508del	> 18 ans	80, 240 ou 400 mg de VX-659 une fois par jour, 100 mg de tezacaftor 1 fois par jour et 150 mg d'ivacaftor deux fois par jour.	4 semaines	Étude en cours
VX-659 + Tezacaftor + VX-561		Hétérozygote pour la mutation F508del et porteur d'une autre mutation résiduelle.		80 mg de VX-659, 50 mg de tezacaftor, 50 mg de VX-561 une fois par jour.		
VX-445 + Tezacaftor + Ivacaftor	Phase I/II	Homozygote ou hétérozygote pour la mutation F508del.	> 18 ans	Étude divisée en 6 parties : 3 groupes constitués de volontaires sains, trois groupes avec des patients atteints de mucoviscidose.	4 semaines	Étude en cours
VX-445 + Tezacaftor + VX-561		Hétérozygote pour la mutation F508del et porteur d'une autre mutation résiduelle.				

### 3. Le coût des thérapies protéiques

#### 3.1. KALYDECO® [171] [172] [173] [174] [175] [176]

La boîte de 56 comprimés de KALYDECO® (traitement pour 28 jours), indiquée pour les patients âgés de plus de 6 ans et porteurs d'une mutation de classe III (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R) ou les patients de plus de 18 ans porteurs de la mutation R117H, est au prix de **18 508,17 euros**.

Les granulés en sachet à 50 ou 75mg, indiqués chez les enfants de plus de 2 ans porteurs d'une mutation G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R sont au prix de **18 507,89 euros**.

Le Service Médical Rendu (SMR) étant important, le taux de remboursement de la Sécurité Sociale est fixé à 65%.

Le prix du KALYDECO® avoisine donc les 700 euros par jours pour 2 comprimés, pour un total de d'environ 230 000 euros par an.

Le 23 décembre 2013, un arrêté publié au Journal Officiel a fixé le prix public à 19 521,80 euros pour un traitement de 28 jours (avec une délivrance en pharmacie de ville à partir du 26 novembre 2014).

Depuis que le médicament a reçu son approbation, plusieurs revues médicales, médecins, patients ont dénoncé le coût de l'ivacaftor. Des négociations entre la firme et les états se sont mises en place. En effet, un tel prix prive l'accès au médicament pour la majorité des patients.

Le 13 mai 2015, un nouvel arrêté est publié au Journal Officiel, pour l'extension de l'indication, avec un prix fixé à 18.508,17 euros pour la boîte de 56 comprimés (traitement de 28 jours).

Les patients, associations de patients et médecins continuent leur lutte pour obtenir une diminution du prix du médicament.

En 2016, le KALYDECO® a rapporté 703 millions de dollars au laboratoire Vertex, ce qui représente une augmentation de 68% des revenus totaux du laboratoire par rapport 2015.

### 3.2. ORKAMBI® [176] [177]

Du 19 novembre 2015 au 14 mars 2016, l'ORKAMBI® bénéficiait d'une ATU de cohorte.

Ce médicament est actuellement dans une phase « post-ATU » (médicament innovant ayant fait l'objet d'une ATU, bénéficiant désormais d'une AMM mais n'ayant pas encore suivi le circuit d'inscription sur l'une des listes définies par le code de la santé publique : liste des médicaments remboursables, taux de remboursement...)

Aux États-Unis, la boîte de 112 comprimés est au prix de **20 919 dollars**. Le cout annuel du traitement est environ de 251 000 dollars.

En 2016, l'ORKAMBI® a rapporté 980 millions de dollars au laboratoire Vertex. Ce montant associé à celui de l'ivacaftor représente une augmentation de 68% des revenus totaux du laboratoire par rapport 2015.

## 4. Les thérapies géniques [178] [179] [180]

Depuis la découverte du gène de la mucoviscidose en 1989, la thérapie génique a commencé à être envisagée.

Le principe de la thérapie génique est d'insérer de l'ADN complémentaire (ADNc), produit par RT-PCR à partir de l'ARN messager (ARNm) de CFTR normal, dans le génome épithélial bronchique du patient pour compenser la production de protéine CFTR défectueuse.

A ce jour, une trentaine d'études cliniques, incluant près de 300 patients ont été mises en place. Les essais étaient en majeure partie de phase I/II, incluant des cohortes réduites de patients. Ils visaient à évaluer le mode d'administration du vecteur servant au transfert du gène CFTR (instillation nasale, dans les voies aériennes ou aérosolthérapie), le type de vecteurs (viral ou non viral), et son mode d'administration (unique ou répété)

Différents vecteurs ont donc été utilisés pour mener le gène CFTR jusqu'aux cellules épithéliales respiratoires :

- Les approches virales (adénovirus, rétrovirus...), ont été testées à partir de 1993. Mais cette approche fut un échec en raison d'une transduction peu efficace et trop immunogène.
- En 2012, les approches non virales ont été testées par un consortium britannique (*The UK CysticFibrosis Gene Therapy Consortium*). L'étude a été menée de mai 2012 à mai 2014. Les résultats ont été publiés en juillet 2015 et montrent, pour la première fois, des résultats positifs de l'utilisation de la thérapie génique dans le cadre de la mucoviscidose.

Il s'agissait d'une étude de phase IIb, randomisée, contre placebo, incluant des patients de plus de 12 ans. 78 patients ont reçu mensuellement pendant un an de l'ADNc à l'aide d'un vecteur liposomal (GL67A). 62 patients ont reçu le placebo.

Chez les patients traités les plus sévèrement atteints, il a été observé une augmentation du VEMS atteignant +6,4%. Pour les patients ayant reçu le placebo, une diminution de -3,7% du VEMS a été rapportée. Le traitement semblait être bien toléré puisqu'aucun évènement indésirable grave n'est survenu.

Ces résultats positifs sont encourageants concernant la place de la thérapie génique dans le cadre de la mucoviscidose. En effet, il s'agirait du premier traitement curatif dont les patients pourraient bénéficier.

D'autres études sont actuellement en cours mais il faudra certainement attendre encore plusieurs années pour que les patients atteints de mucoviscidose aient accès à ce type de thérapies.

## CONCLUSIONS

THÈSE SOUTENUE PAR : Mme LACHENAL Anaïs

La mucoviscidose, aussi appelée fibrose kystique du pancréas, est la maladie génétique grave la plus fréquente dans la population caucasienne. Cette maladie héréditaire, à transmission autosomique récessive, est due à la mutation du gène codant pour une protéine transmembranaire, la protéine *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR). La protéine CFTR, présente dans les membranes cellulaires des muqueuses sécrétrices, est responsable des échanges en ions chlorures et exerce un contrôle sur les transferts hydriques entre la cellule et le milieu extérieur. L'altération de cette protéine mène à un défaut d'hydratation et à l'augmentation de la viscosité du mucus.

La mucoviscidose peut toucher pratiquement tous les organes (poumons, foie, pancréas, glandes sudoripares) avec une prédominance pour les atteintes respiratoires et digestives. Une gestion optimale et précoce des symptômes doit associer une prise en charge respiratoire (kinésithérapie, aérosolthérapie), digestive et nutritionnelle, une activité physique régulière ainsi que des séances d'éducation thérapeutiques.

Grâce à la compréhension des mutations du gène CFTR, différentes thérapies protéiques ont pu être développées pour pallier une ou plusieurs classes de mutations. Ainsi, ces médicaments permettent aux patients d'accéder à une médecine de plus en plus personnalisée. Deux thérapies protéiques ont récemment été approuvées par l'Agence Européenne du Médicament.

La première molécule ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché est l'ivacaftor (KALYDECO®), un « potentialisateur » de la protéine CFTR. Le KALYDECO® est actuellement indiqué pour neuf types de mutation en France.

Suite à cela, l'ivacaftor a reçu une approbation pour une utilisation en association avec le lumacaftor sous le nom de spécialité ORKAMBI®. Le lumacaftor est un « correcteur » de la protéine F508del-CFTR. L'ORKAMBI® est prescrit chez les patients homozygotes pour la mutation F508del, ce qui représente environ 42% des patients atteints de mucoviscidose.



Plusieurs essais sont actuellement en cours et ont pour objectif d'évaluer l'efficacité de nouvelles molécules en bi ou trithérapies. Certaines de ces molécules ont été développées afin d'élaborer un traitement pour les patients hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs d'une deuxième mutation dite à activité CFTR résiduelle. La thérapie génique est également une piste importante pour le développement d'un traitement curatif.

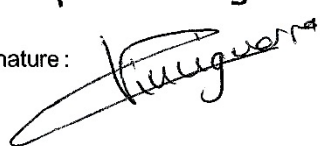
En 2017, le KALYDECO® a reçu l'approbation de la *Food and Drug Administration* (FDA) pour vingt-trois nouvelles mutations. Cette demande est en cours d'évaluation au niveau européen.

Le dépistage systématique du nouveau-né depuis 2002, le diagnostic précoce, l'apparition des Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) ont permis une optimisation de la prise en charge complexe de cette maladie. On observe ainsi un accroissement progressif de l'espérance de vie des patients, estimée aujourd'hui à 40 ans alors qu'elle n'était que de 5 ans dans les années 1960.

Ces dernières décennies ont donc représenté une évolution majeure pour les patients atteints de mucoviscidose. Grâce à l'amélioration de leur qualité de vie et à l'apparition de traitements personnalisés, il leur est désormais possible de construire des projets, d'espérer une insertion professionnelle ou encore de fonder une famille.

Le Président de la thèse,  
Nom : Mme Vinciguerra

Signature :



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le 15 FEV. 2018  
Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et  
Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,

Professeure C. VINCIGUERRA

## Bibliographie :

- (1) Fanen P, Hasnain A. Mucoviscidose et gène CFTR. Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology. [En ligne]. 2011. Disponible : <http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/CisticFibFr2.html> (consulté le 9 décembre 2016).
- (2) Becq F. Histoire : De fibrose kystique du pancréas à mucoviscidose. Mucoviscidose-CFTR. [En ligne]. 2010. Disponible : <http://www.mucoviscidose-cftr.com/2010/09/26/histoire-de-fibrose-kystique-du-pancreas-a-mucoviscidose/> (consulté le 9 décembre 2016).
- (3) Vaincre la mucoviscidose. Maladie génétique rare. [En ligne]. Disponible : <http://www.vaincrelamuco.org/face-la-mucoviscidose/maladie-genetique-rare> (consulté le 9 décembre 2016).
- (4) Institut Pasteur. Fiche maladie – Mucoviscidose. [En ligne]. 2013. Disponible : <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/mucoviscidose> (consulté le 9 décembre 2016).
- (5) INSERM. Mucoviscidose : des pistes thérapeutiques encourageantes. [En ligne]. 2014. Disponible : <http://www.inserm.fr/thematiques/genetique-genomique-et-bioinformatique/dossiers-d-information/mucoviscidose> (consulté le 9 décembre 2016).
- (6) AFDPHE. Bilan d'activité 2016. [En ligne]. 2017. Disponible : [http://www.afdphe.org/sites/default/files/bilan\\_afdphe\\_2016.pdf](http://www.afdphe.org/sites/default/files/bilan_afdphe_2016.pdf) (consulté le 10 janvier 2018).
- (7) Registre Français de la mucoviscidose. Bilan des données 2016. [En ligne]. 2017. Disponible : [http://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre\\_francais\\_de\\_la\\_mucoviscidose\\_-\\_bilan\\_des\\_donnees\\_2016.pdf](http://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre_francais_de_la_mucoviscidose_-_bilan_des_donnees_2016.pdf) (consulté le 10 janvier 2018).
- (8) Vaincre la mucoviscidose. Registre et muco en chiffres. [En ligne]. Disponible : <http://www.vaincrelamuco.org/face-la-mucoviscidose/registre-et-muco-en-chiffres> (consulté le 10 janvier 2018).
- (9) ECSF Patient Registry. At-A-Glance-Report 2015. [En ligne]. 2017. Disponible : [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/2015\\_At\\_A\\_Glance\\_Guide\\_Nov2017.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/2015_At_A_Glance_Guide_Nov2017.pdf) (consulté le 10 janvier 2018).
- (10) ECSF Patient Registry. Annual Data Report 2015. [En ligne]. 2017. Disponible : [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR\\_Report2015\\_Nov2017.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report2015_Nov2017.pdf) (consulté le 10 janvier 2018).
- (11) Encyclopédie Orphanet Grand Public. La mucoviscidose. [En ligne]. 2006. Disponible : <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Mucoviscidose-FRfrPub49.pdf>

- (12) Munck A, Languépin J, Debray D, Lamireau T, Abely M, Huet F, et al. Complications pancréatiques, digestives et hépatiques de la mucoviscidose de l'adulte. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2015 ; 32 (6) : 566-85.
- (13) Chinet T. Physiopathologie de l'atteinte pulmonaire de la mucoviscidose. *Revue des Maladies Respiratoires*. Juin 1999 ; 16 (3) : 339-55.
- (14) Turck D. La mucoviscidose. Post' U. [En ligne]. 2013. Disponible : <http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2013/mucoviscidose.pdf> (consulté le 13 décembre 2016).
- (15) Donaldson S, Boucher R. Physiopathologie de la mucoviscidose. *Annales Nestlé*. 2006 ; 64 : 101-9.
- (16) UKCF Data base. Cystic Fibrosis Trust: Annual Data Report 2004. [En ligne]. 2006. Disponible : <http://www.cystic-fibrosis.org.uk/pdfs/annualreport/AuditReport2004.pdf> (consulté le 14 décembre 2016).
- (17) The Leeds Method of Management. Cystic Fibrosis related Diabetes. [En ligne]. 2008. Disponible : <http://www.cfmedicine.com/cfdocs/cftext/cfrd.htm> (consulté le 15 décembre 2016).
- (18) Le Henaff C. La protéine CFTR : Implication et cible thérapeutique dans la maladie osseuse chez les patients atteints de mucoviscidose [Thèse de doctorat]. Reims, France : Université de Reims Champagne-Ardenne ; 2012.
- (19) Billet A. Relation structure-fonction du CFTR : Étude de l'influence de l'extrémité C-terminale du NBD1 et de son environnement moléculaire sur l'adressage, l'activité et la pharmacologie des canaux. [Thèse de doctorat]. Poitiers, France : Université de Poitiers ; 2010.
- (20) Fayon M, Chron R, Abely M. Mesure de l'inflammation pulmonaire dans la mucoviscidose. *Revue des Maladies Respiratoires*. Juin 2008 ; 25(6) : 705-24.
- (21) Centre de référence de la mucoviscidose – Clinique universitaire Saint Luc – Bruxelles. La mucoviscidose. [En ligne]. Disponible : <http://www.muco-ucl.be/documents/pdf/S047.pdf> (consulté le 20 décembre 2016).
- (22) Brepson C. Prise en charge des enfants atteints de mucoviscidose, dépistés à la naissance, à l'hôpital d'enfants à Nancy. [Thèse de doctorat]. Nancy, France : Université Henri Poincaré – Nancy 1 ; 2010.
- (23) Davies J, Alton E, Bush A. Cystic Fibrosis. *Clinical Review*. Dec 2007; 335(6): 1255-9.
- (24) Dubus J-C, Ravilly S. Aérosolthérapie dans la mucoviscidose. *Revue des maladies respiratoires*. Oct 2008 ; 25(8) : 989-98.

- (25) HAS. Commission de la transparence Avis du 28 octobre 2008 [En ligne]. 2008. Disponible : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-11/cepp-1864\\_mucoclear.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-11/cepp-1864_mucoclear.pdf) (consulté le 21 décembre 2016).
- (26) HAS. Guide – Affection de longue durée. Mucoviscidose : Protocole nationale de diagnostic et de soins pour une maladie rare. [En ligne]. Avr 2010. Disponible : [http://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/pnds\\_avril\\_2010.pdf](http://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/pnds_avril_2010.pdf) (consulté le 21 décembre 2016).
- (27) EMA. Résumé EPAR du Bronchitol – Mannitol. [En ligne]. 2012. Disponible : [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/001252/WC500130545.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001252/WC500130545.pdf) (consulté le 21 décembre 2016).
- (28) Société Française de Pédiatrie. Conférence de consensus - Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose. [En ligne]. 2002. Disponible : <http://www.sp2a.fr/pdf/documents/2002-11-19ConsensusMucoviscidose.pdf> (consulté le 22 décembre 2016).
- (29) Ouvrard A. Aérosolthérapie par nébulisation : État des lieux de la pratique au CHU d'Angers et rédaction de bonnes pratiques de préparation et d'administration. [Thèse de doctorat]. Angers, France : Université d'Angers ; 2014.
- (30) Dominique S. Mucoviscidose et bronchodilatateurs par voie inhalée. Revue des maladies respiratoires. Avr 2003 ; 20(2) : 161-9.
- (31) Brémont F. Critères cliniques de l'infection à *Staphylococcus aureus* et à *Pseudomonas aeruginosa*. Revue des maladies respiratoires. Avr 2003 ; 20(2) : 57-61.
- (32) Vaincre la mucoviscidose. 50 ans de combat pour guérir demain. [En ligne]. Avr 2015. Disponible : [http://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/dossier\\_de\\_presse\\_50\\_ans\\_de\\_combat\\_pour\\_guerir\\_demain\\_-\\_14\\_avril\\_2015.pdf](http://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/dossier_de_presse_50_ans_de_combat_pour_guerir_demain_-_14_avril_2015.pdf) (consulté le 2 janvier 2017).
- (33) Sardet A. Infections à *Staphylococcus aureus* : quand et comment traiter ? Revue des maladies respiratoires. Avr 2003 ; 20(2) : 100-4.
- (34) Vaincre la mucoviscidose. Antibiotiques. [En ligne]. Disponible : <http://www.vaincrelamuco.org/face-la-mucoviscidose/les-soins/traitements-et-hygiene/antibiotiques> (consulté le 4 janvier 2017).
- (35) Gros C. Traitement de l'infection à *Pseudomonas aeruginosa* dans la mucoviscidose : état actuel et perspectives. [Thèse de doctorat]. Nantes, France : Faculté de pharmacie de Nantes ; 2012.
- (36) Bonnel C. *Pseudomonas aeruginosa* dans le cadre de la mucoviscidose. [Thèse de doctorat]. Lyon, France : Université Claude Bernard – Lyon 1 ; 2014.

- (37) David V. Comment traiter la primo colonisation par *Pseudomonas aeruginosa* chez le patient atteint de mucoviscidose. Revue des maladies respiratoires. Avr 2003 ; 20(2) : 113-7.
- (38) Hubert D, Desmazes-Dufeu N, Dusser D. Comment traiter l'infection bronchique chronique à *Pseudomonas aeruginosa*. Revue des maladies respiratoires. Avr 2003 ; 20(2) : 129-35.
- (39) Knoop C, Dumonceaux M, Rondelet B, Estenne M. Complication de la transplantation pulmonaire : complications médicales. Revue des maladies respiratoires. Avr 2010 ; 27(4) : 365-82.
- (40) Reynaud-Gaubert M, Pison C, Stern M, Haloun A, Velly JF, Jacquelinet C et al. Indication de la transplantation pulmonaire et cardio-pulmonaire chez l'adulte. Revue des maladies respiratoires. Dec 2000 ; 17(6) : 1119-32.
- (41) Quétant S, Rochat T, Pison C. Résultats de la transplantation pulmonaire. Revue des maladies respiratoires. Oct 2010 ; 27(8) : 921-38.
- (42) Philippe B, dromer C, Mornex JF, Velly JF, Stern M. Quand le pneumologue doit-il envisager la greffe pulmonaire pour un de ses patients ? Revue des maladies respiratoires. Avr 2009 ; 26(4) : 423-35.
- (43) Rognon A, Curti C, Montana M, Terme T, Rathelot P, Vanelle P. Efficacité et avenir de l'aérosolthérapie dans le traitement des infections à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose. EDP Sciences. Nov 2011 ; 66(6) : 481-91.
- (44) Rittié JL. Quand et comment prescrire un traitement antifongique au cours de la mucoviscidose. Revue des maladies respiratoires. Juin 2005 ; 22(3) : 537-38.
- (45) Bassinet L. *Aspergillus fumigatus* et mucoviscidose. Revue des maladies respiratoires. Sept 2016 ; 8(3) : 191-4.
- (46) Abely M, Jubin V, Bessaci-Kabouya K, Chron R, Bui S, Fayon M. Consensus national sur la prescription de l'azithromycine dans la mucoviscidose. Revue des maladies respiratoires. Juin 2015 ; 32(6) : 557-65.
- (47) Prévotat A, Leroy S, Perez T, Wallet F, Wallaert B. Intérêt de l'association ceftazidime et aztréonam dans les exacerbations de mucoviscidose à *Pseudomonas aeruginosa* multi résistant. Revue des maladies respiratoires. Mai 2010 ; 27(5) : 449-56.
- (48) Macey J. Place de la colistine dans la mucoviscidose en 2016. Revue des maladies respiratoires. Sept 2016 ; 8(3) : 217-19.
- (49) Burgel R, Kanaan R. Traitement de l'infection chronique à *Pseudomonas aeruginosa* multi résistants dans la mucoviscidose : comment progresser ? Revue des maladies respiratoires. Mai 2010 ; 27(5) : 411-3.
- (50) Plésiat P. Quels critères microbiologiques pour définir une colonisation ou une infection à *Pseudomonas aeruginosa*. Revue des maladies respiratoires. Avr 2003 ; 20(2) : 84-9.

- (51) Martin C. Atteinte hépatique de la mucoviscidose. *Revue des maladies respiratoires*. Sept 2016 ; 8(3) : 200-4.
- (52) Chapron J, Zuber B, Kanaan R, Hubert D, Desmazes-Dufeu N, Mira JP et al. Prise en charge des complications aiguës sévères chez l'adulte mucoviscidosique. *Revue des maladies respiratoires*. Avr 2011 ; 28(4) : 503-16.
- (53) Burgel PR, Desmazes-Dufeu N, Lemiale V, Hubert D, Mira JP. La mucoviscidose et la réanimation adulte. *Réanimation*. Aout 2007 ; 16(4) : 318-25.
- (54) Bardou-Jacquet E, Lorho R. Transplantation hépatique : qui peut en bénéficier et quand doit-on l'envisager ? *La Presse Médicale*. Sept 2009 ; 38(9) : 1258-65.
- (55) Macey J. Mucoviscidose et reflux gastro-œsophagien. *Revue des maladies respiratoires*. Sept 2016 ; 8(3) : 205-7.
- (56) Macey J, Bassinet L. Particularités du diabète dans la mucoviscidose. *Revue des maladies respiratoires*. Sept 2016 ; 8(3) : 197-9.
- (57) Kessler L, Baltzinger P. Le diabète de la mucoviscidose : situation actuelle et prise en charge. *Médecine des Maladies Métaboliques*. Sept 2016 ; 10(5) : 445-51.
- (58) Kessler L, Greget M, Massard G, Santelmo N, Moreau F, Berney T et al. Le diabète de la mucoviscidose : une nouvelle indication de la greffe d'îlots pancréatiques. *Médecine des Maladies Métaboliques*. Juin 2011 ; 5(3) : 295-8.
- (59) Mosnier-Pudar H. Le diabète de la mucoviscidose. *Médecine des Maladies Métaboliques*. Janv 2008 ; 2(1) : 49-53.
- (60) Diot P, Vecellio-None L, Varaigne F, Marchand S, Lemarié E. Place de la RhdNase dans la mucoviscidose. *Revue des maladies respiratoires*. Avr 2003 ; 20(2) : 171-5.
- (61) Kessler L, Abély M. Atteinte pancréatique exocrine et endocrine dans la mucoviscidose. *Archives de Pédiatrie*. Déc 2016 ; 23 Suppl 12 : S21-32.
- (62) Castanet M, Wieliczko MC. Les complications endocriniennes de la mucoviscidose chez l'enfant. *Archives de Pédiatrie*. Mai 2012 ; 19 Suppl 1 : S27-9.
- (63) Debray D. L'atteinte hépatique de la mucoviscidose. *Archives de Pédiatrie*. Mai 2012 ; 19 Suppl 1 : S23-6.
- (64) Betton D, Gairard-Dory AC, Kessler R, Jehl F, Rosner V, Weitzenblum E et al. Utilisation de linézolide dans le traitement des infections broncho-pulmonaires du patient adulte atteint par la mucoviscidose. *Revue de Pneumologie Clinique*. Déc 2006 ; 62(6) : 374-8.
- (65) Chapron-Fouché J, Burgel PR. Mucolytiques et thérapeutiques augmentant la clairance mucociliaire. Dans : *Encyclo Méd Chir, Pneumologie*. [Article 6-000, P-10], 2009.
- (66) Montagnac R, Sanlaville F, Soto B, Vuiblet V, Schillinger F. Mucoviscidose et rein. *Néphrologie et Thérapeutique*. Nov 2009 ; 5(6) : 550-8.

- (67) Thébaut A, Amouyal M, Besançon A, Collet M, Selbonne E, Valentin C et al. Puberté, fertilité et maladie chronique. *Archives de Pédiatrie*. Juin 2013 ; 20(6) : 673-84.
- (68) Munck A. Nutrition et mucoviscidose : de la prise en charge préventive au support nutritionnel. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. Fev 2014 ; 28(1) : 12-6.
- (69) Munck A, Dray X. Nutrition et mucoviscidose chez l'adulte. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. Dec 2006 ; 20(4) : 215-20.
- (70) Giniès JL, Bonnemains C. Stratégies de prise en charge nutritionnelle de l'enfant et de l'adulte jeune atteint de mucoviscidose. *Nutrition clinique et métabolique*. Dec 2005 ; 19(4) : 254-9.
- (71) Bournez M, Huet F. Puberté et mucoviscidose. *Archives de Pédiatrie*. Mai 2015 ; 22(5 Suppl 1) : 167-8.
- (72) Hubert D, Fajac I. Mucoviscidose de l'adulte. Dans : *Encyclo Méd Chir, Pneumologie*. [Article 6-031, A-20], 2016.
- (73) Baker J, Putman M, Herlyn K, Pizzo Tillotson A, Finkelstein J, Merkel P. Composition corporelle, fonction pulmonaire et perte progressive de masse osseuse chez l'adulte souffrant de mucoviscidose. *Revue du Rhumatisme*. Janv 2017 ; 84(1) : 51-6.
- (74) Braun C, Bacchetta J, Reix P. Maladie osseuse liée à la mucoviscidose : mise au point. *Archives de Pédiatrie*. Août 2016 ; 23(8) : 857-66.
- (75) Sermet-Gaudelus I, Castanet M, Souberbielle JC, Mallet E. Minéralisation osseuse et mucoviscidose. *Archives de Pédiatrie*. Juin 2009 ; 16(6) : 616-8.
- (76) Tertre A. Éducation thérapeutique des enfants atteints de mucoviscidose. [Thèse de doctorat]. Angers, France : Université d'Angers ; 2014.
- (77) Artaud Macari E. Comment aborder le refus de soins : l'exemple de la mucoviscidose chez l'adolescent. *Revue de Maladies Respiratoires Actualités*. Nov 2011 ; 3(3) : 236-8.
- (78) David v, Iguenane J, Ravilly S. L'éducation thérapeutique dans la mucoviscidose : quelles compétences pour le patient ? *Revue de Maladies Respiratoires*. Janv 2007 ; 24(1) : 57-62.
- (79) Ravilly S. Education Patient-Soignant : Qu'attendent les soignants de leurs patients ? Qu'attendent les patients de leurs soignants ? *Revue de Maladies Respiratoires*. Juin 2005 ; 22(3) : 513-4.
- (80) Bonnard M, Murrin M. Un domaine souvent oublié : l'éducation nutritionnelle. *Revue de Maladies Respiratoires*. Juin 2005 ; 22(3) : 533-4.
- (81) Martin C. Enjeux de l'observance dans la prise en charge des patients mucoviscidosiques. *Revue de Maladies Respiratoires Actualités*. Dec 2015 ; 7(5) : 589-91.
- (82) David V, Iguenane J, Ravilly S, Berville C, Douaud P, Chailleux D et al. Éducation thérapeutique et mucoviscidose de l'enfant : compétences, objectifs et conducteurs. *Archives de Pédiatrie*. Juin 2008 ; 15(5) : 750-2.

- (83) Direction Générale de la Santé. Carte de soins et d'urgence : Mucoviscidose. [En ligne]. 2006. Disponible : [http://www.orpha.net/orphacom/urgences/docs/DGS\\_Muco\\_Soins.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/urgences/docs/DGS_Muco_Soins.pdf) (consulté le 3 mars 2017)
- (84) Ministère de la santé, de la jeunesse et des sports. 18 cartes de soins et d'information pour les maladies rares. [En ligne]. Disponible : [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/maladies\\_rares.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/maladies_rares.pdf)
- (85) Le Gal C, Vandervelde L, Poncin W, Reychler G. Impact de l'exercice physique chez les patients atteints de mucoviscidose : revue systématique. Revue des Maladies Respiratoires. Sept 2016 ; 33(7) : 573-82.
- (86) Karila C, Ravilly S, Gauthier R, Tardif C, Neveu H, Maire J et al. Activité physique et réentraînement à l'effort du patient atteint de mucoviscidose. Revue des Maladies Respiratoires. Avr 2010 ; 27(4) : 301-13.
- (87) Gruet M, Brisswalter J, Vallier C, Mely L, Vallier JM. Stratégies d'amélioration de la performance physique chez le patient atteint de mucoviscidose. Science & sports. Juin 2013 ; 28(3) : 115-24.
- (88) Prévotat A, Denis F, Leroy S, Garet M, Wemeau-Stervinou L, Perez T. Activité physique quotidienne de patients adultes atteints de mucoviscidose. Revue de Pneumologie Clinique. Fev 2013 ; 69(1) : 3-9.
- (89) Fondation Maladies Rares. Les centres de référence et de compétence. [En ligne]. Disponible : <http://fondation-maladiesrares.org/les-maladies-rares/les-maladies-rares-bis/les-centres-de-references-et-de-competences/> (consulté le 8 mars 2017)
- (90) Société Française de la Mucoviscidose. Présentation de la Société Française de la Mucoviscidose. [En ligne]. 2014. Disponible : <http://www.federation-crcm.org/index.php/la-sfm-mainmenu-102>
- (91) Bellon G. Mucoviscidose : Organisation de la prise en charge. Archives de pédiatrie. Mai 2012 ; 19 Suppl 1 : S44-6.
- (92) Bellon G. Centres de ressources et de compétence de la mucoviscidose et réseaux de soins : le rôle des différents acteurs. Archives de pédiatrie. Juin 2005 ; 12(6) : 654-7.
- (93) Ravilly S, Wolfrom MC, Lazarevitch A, Marot C, Lafond J. Centres de ressources et de compétence de la mucoviscidose et réseaux de soins : la contribution des familles et des associations. Archives de pédiatrie. Juin 2005 ; 12(6) : 658-60.
- (94) Hubert D. Mucoviscidose. Dans : Encyclo Méd Chir, Pneumologie. [Article 6-0945], 2005.
- (95) Hubert D. Mucoviscidose de l'adulte. Dans : Encyclo Méd Chir, Pneumologie. [Article 6-031, A-20], 2008.
- (96) Roussey M, Husson MO, Huet F. Actualité sur la mucoviscidose : pathogénie, microbiologie, nouvelles approches thérapeutiques. Antibiotiques. Dec 2002 ; 4(4) : 205-11.



- (97) Munck A, Houssin E, Roussey M. Le dépistage néonatal de la mucoviscidose : le point depuis sa généralisation en France. Archives de pédiatrie. Juin 2008 ; 15(5) : 741-3.
- (98) Paterlini Bréchet P, Mouawia H, Saker A. Diagnostic prénatal non invasif de la mucoviscidose. Archives de Pédiatrie. Janv 2011 ; 18(1) : 111-8.
- (99) Coman T, Fajac I, Bienvenu T, Desmazes-Dufeu N, Hubert D, Kanaan R et al. Revue des Maladies Respiratoires. Janv 2009 ; 26(1) : 67-73.
- (100) Corvol H. Facteurs génétiques et épigénétiques de la mucoviscidose. Revue des Maladies Respiratoires. Dec 2013 ; 5(8) : 675-80.
- (101) Bassinet L. Mucoviscidose : Actualité en génétique. Revue des Maladies Respiratoires Actualités. Sept 2016 ; 8(3) : 188-90.
- (102) Becq F. CFTR et les anomalies des transports ioniques dans la mucoviscidose. Archives de Pédiatrie. Sept 2003 ; 10 Suppl 2 : S325-32.
- (103) Férec C, Scotet V. Mucoviscidose et conseil génétique. Dans : Encyclo Méd Chir, Pneumologie. [Article 6-031, A-25], 2012.
- (104) Férec C, Scotet V, Beucher J, Corvol H. Génétique et gènes modificateurs, formes atypiques et rares. Archives de Pédiatrie. Mai 2012 ; 19 Suppl 1 : S3-7.
- (105) Gaillard D, Clavel C, Bessaci-Kabouya K, Abély M. Les formes atténuées de la mucoviscidose : génétique – suivi prolongé nécessaire. Archives de Pédiatrie. Avr 2009 ; 16(4) : 387-90.
- (106) Iordache L, Gaudelus J, Hubert D, Launay O. Vaccination des patients atteints de mucoviscidose. Archives de Pédiatrie. Mai 2012 ; 19 Suppl 1 : S36-9.
- (107) Sermet-Gaudelus I, Ienoir G, Berche P, Ricour C, Lacaille F, Bonnefont JP et al. Mucoviscidose : Physiopathologie, génétique, aspects cliniques et thérapeutiques. Dans : Encyclo Méd Chir, Pédiatrie. [Article 4-060, P-10], 2002.
- (108) Cambien F, Férec C, Froguel P. Médecine personnalisée : Les promesses du sur-mesure. Sciences & Santé. [En ligne]. Juin 2013. Disponible : [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/maladies\\_rares.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/maladies_rares.pdf) (consulté le 5 janvier 2018).
- (109) Marquet P, Longerey PH, Barlesi F, Ameye V, Auge P, Cazeneuve B et al. Recherche translationnelle : médecine personnalisée, médecine de précision, thérapies ciblées : marketing ou science ? EDP Sciences. Fev 2015 ; 70(1) : 1-10.
- (110) Corvol H, Taytard J, Tabary O, Le Rouzic P, Guillot L, Clement A. Les enjeux de la médecine personnalisée appliquée à la mucoviscidose. Archives de Pédiatrie. Juil 2015 ; 22(7) : 778-86.
- (111) Hatton A, Nguyen-Khoa A, Mogenet A, Chedevergne F, Edelman A, Sermet-Gaudelus I. Mucoviscidose : vers une stratégie thérapeutique personnalisée. MT pédiatrie 2013 ; 16(4) : 333-40. Disponible : <http://www.jle.com/download/mtp-299084->

[mucoviscidose vers une strategie therapeutique personnalisee--WmTlOn8AAQEAAABtYLG8AAAAA-a.pdf](#)

- (112) Munck A. Mucoviscidose : Nouvelles thérapeutiques ciblant les mutations du gène CFTR. Revue des Maladies Respiratoires Actualités. Dec 2013 ; 5(8) : 681-5.
- (113) Centre de Référence de la Mucoviscidose de Lyon. Étude de phase III : Evaluation de la sécurité d'emploi et de l'efficacité de la prise d'Ataluren (PTC124) chez des patients atteints de mucoviscidose et présentant une mutation non-sens. [En ligne]. Mars 2017. Disponible : [http://www.centre-reference-muco-lyon.fr/app/download/18441858/PTC\\_2015.pdf](http://www.centre-reference-muco-lyon.fr/app/download/18441858/PTC_2015.pdf) (consulté le 7 janvier 2018).
- (114) EMA. Résumé EPAR à l'intention du public : KALYDECO® (ivacaftor). [En ligne]. Mars 2017. Disponible : [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002494/WC500130744.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002494/WC500130744.pdf) (consulté le 8 janvier 2018)
- (115) HAS. Commission de la Transparence : Avis du 7 novembre 2012. KALYDECO® 150 mg, comprimé pelliculé. [En ligne]. 2012. Disponible : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12472\\_KALYDECO\\_Ins\\_avis%20CT12474.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12472_KALYDECO_Ins_avis%20CT12474.pdf) (consulté le 8 janvier 2018).
- (116) HAS. Commission de la Transparence : Avis du 5 novembre 2014. KALYDECO® 150 mg, comprimé pelliculé. [En ligne]. 2014. Disponible : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13792\\_KALYDECO\\_EIT%20mutations\\_avis%20CT13792.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13792_KALYDECO_EIT%20mutations_avis%20CT13792.pdf) (consulté le 8 janvier 2018).
- (117) HAS. Commission de la Transparence : Avis du 2 novembre 2016. KALYDECO® 50 mg et 75 mg, granulé en sachet. [En ligne]. 2016. Disponible : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14863\\_KALYDECO\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT14863.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14863_KALYDECO_PIC_INS_Avis2_CT14863.pdf) (consulté le 8 janvier 2018).
- (118) Vertex KALYDECO®. Guidance & patient support. Overview of KALYDECO® Studies. [En ligne]. 2017. Disponible : <https://www.kalydeco.com/overview-kalydeco-studies> (consulté le 9 janvier 2018)
- (119) FDA. Approval letter for NDA 203188 SUPPL-26. [En ligne]. 2017. Disponible : [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/appletter/2017/203188Orig1s026.207925Orig1s005ltr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2017/203188Orig1s026.207925Orig1s005ltr.pdf) (consulté le 9 janvier 2018).
- (120) FDA. Approval letter for NDA 203188 SUPPL-19. [En ligne]. 2017. Disponible : [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/appletter/2017/203188Orig1s019.207925Orig1s001ltr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2017/203188Orig1s019.207925Orig1s001ltr.pdf) (consulté le 9 janvier 2018).

- (121) FDA. Approval letter for NDA 203188 SUPPL-15. [En ligne]. 2014.  
Disponible : [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2014/203188Orig1s014.s015ltr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2014/203188Orig1s014.s015ltr.pdf) (consulté le 9 janvier 2018).
- (122) ANSM. ATU de cohorte arrêtées entre le 01/01/2011 et le 21/12/2015. [En ligne]. 2016.  
Disponible : [http://ansm.sante.fr/content/download/89859/1129625/version/1/file/ATU\\_Atu-Cohorte-Arretees\\_2011-2015.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/89859/1129625/version/1/file/ATU_Atu-Cohorte-Arretees_2011-2015.pdf) (consulté le 10 janvier 2017).
- (123) ANSM. KALYDECO® 150 mg comprimé pelliculé (65036318). [En ligne]. Disponible :  
[http://ansm.sante.fr/searchengine/detail/\(cis\)/65036318](http://ansm.sante.fr/searchengine/detail/(cis)/65036318) (consulté le 10 janvier 2018).
- (124) CFTR.INFO. About Ivacaftor : Mechanism of action. [En ligne]. 2018. Disponible :  
<http://www.cftr.info/clinical-management-of-cf/cftr-modulators/approved-cftr-modulators-2/about-ivacaftor/> (consulté le 11 janvier 2018).
- (125) EMA. Résumé des Caractéristique du produit : KALYDECO® 150 mg comprimées pelliculés. [En ligne]. 2017. Disponible :  
[http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002494/WC500130696.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002494/WC500130696.pdf) (consulté le 12 janvier 2018).
- (126) Vertex KALYDECO®. Guidance & patient support : How KALYDECO® works. [En ligne]. 2017. Disponible : <https://www.kalydeco.com/how-kalydeco-works> (consulté le 12 janvier 2018).
- (127) Vertex KALYDECO® Healthcare Professionals. Trials 1 and 2 Overview : Patients with a G551D mutation. [En ligne]. 2017. Disponible : <https://www.kalydecohcp.com/clinical-trials/trials1and2> (consulté le 12 janvier 2018).
- (128) Vertex KALYDECO®. Guidance & patient support : Studies 1 and 2. [En ligne]. 2017.  
Disponible : <https://www.kalydeco.com/kalydeco-1-2> (consulté le 12 janvier 2018).
- (129) Vertex KALYDECO®. Guidance & patient support : Study 4. [En ligne]. 2017. Disponible : <https://www.kalydeco.com/kalydeco-4> (consulté le 12 janvier 2018).
- (130) Vertex KALYDECO® Healthcare Professionals. Trial 4 : Trial in patients with G1244E, G1349D, G178R, G551S, G970R, S1251N, S1255P, S549N or S549R. [En ligne]. 2017.  
Disponible : <https://www.kalydecohcp.com/clinical-trials/trial4> (consulté le 13 janvier 2018).
- (131) Vertex KALYDECO®. Guidance & patient support : Study 5. [En ligne]. 2017. Disponible : <https://www.kalydeco.com/kalydeco-5> (consulté le 13 janvier 2018).
- (132) Vertex KALYDECO® Healthcare Professionals. Trial 5 : Phase 3 Trial of KALYDECO® in patients with the R117H mutation in the CFTR gene. [En ligne]. 2017. Disponible : <https://www.kalydecohcp.com/clinical-trials/trial5> (consulté le 13 janvier 2018).

- (133) Vertex KALYDECO® Healthcare Professionals. Trial 5 study results : Effect of KALYDECO on overall population and in relevant subgroups. [En ligne]. 2017. Disponible : <https://www.kalydecohcp.com/clinical-trials/trial5/study-results> (consulté le 13 janvier 2018).
- (134) FDA. FDA Approved Drug Products : NDA 203188. [En ligne]. Disponible : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&applno=203188> (consulté le 14 janvier 2018).
- (135) Vertex KALYDECO®. Guidance & patient support : Study 6. [En ligne]. 2017. Disponible : <https://www.kalydeco.com/kalydeco-6> (consulté le 14 janvier 2018).
- (136) Vertex KALYDECO® Healthcare Professionals. Trial 6 study design Phase 3 trials in children age 2 to less than 6 years. [En ligne]. 2017. Disponible : <https://www.kalydecohcp.com/clinical-trials/trial6> (consulté le 14 janvier 2018).
- (137) Vertex KALYDECO® Healthcare Professionals. Trial 7 study results : KALYDECO® significantly improved both lung function and CFQ-R respiratory domain score. [En ligne]. 2017. Disponible : <https://www.kalydecohcp.com/clinical-trials/trial7/study-results> (consulté le 14 janvier 2018).
- (138) Vertex KALYDECO®. Guidance & patient support : Study 7. [En ligne]. 2017. Disponible : <https://www.kalydeco.com/kalydeco-7> (consulté le 14 janvier 2018).
- (139) Vertex KALYDECO® Healthcare Professionals. In vitro study results : In vitro analysis of KALYDECO®. [En ligne]. 2017. Disponible : <https://www.kalydecohcp.com/clinical-trials/in-vitro-results> (consulté le 15 janvier 2018).
- (140) Vertex Pharmaceuticals (Canada) Incorporated. Monographie de produit incluant les renseignements pour les patients sur les médicaments KALYDECO®. [En ligne]. 2017. Disponible : [http://pi.vrtx.com/files/Canadapm\\_kalydeco\\_fr.pdf](http://pi.vrtx.com/files/Canadapm_kalydeco_fr.pdf) (consulté le 15 janvier 2018).
- (141) VIDAL. Image KALYDECO® 150 mg cpr pell Plq/56. [En ligne]. Disponible : [https://vidalbox.vidal.fr/files/uploads/industrie/imgsmed/image\\_3359.jpg](https://vidalbox.vidal.fr/files/uploads/industrie/imgsmed/image_3359.jpg) (consulté le 15 janvier 2018).
- (142) Vertex KALYDECO®. Guidance & patient support : How to take KALYDECO®. [En ligne]. 2017. Disponible : <https://www.kalydeco.com/how-to-take-kalydeco> (consulté le 15 janvier 2018).
- (143) Bassinet L. Nouveaux traitements : de l'autorisation de mise sur le marché aux bonnes pratiques Revue des Maladies Respiratoires Actualités. Sept 2016 ; 8(3) : 208-9.
- (144) FDA. Approved Drug Products : NDA 206038. [En ligne]. Disponible : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&applno=206038> (consulté le 16 janvier 2018).
- (145) Durupt S, Mazur S, Reix P. La mucoviscidose en 2014 : actualités thérapeutiques. Revue de Pneumologie Clinique. Fev 2016 ; 72(1) : 77-86.

- (146) ANSM. Liste des ATU de cohorte arrêtées. [En ligne]. 2017. Disponible : [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-arretees/\(offset\)/5](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-arretees/(offset)/5) (consulté le 16 janvier 2018).
- (147) HAS. Commission de la Transparence : Avis du 22 juin 2016. ORKAMBI® 200mg lumacaftor/125mg ivacaftor, comprimé pelliculé. [En ligne]. 2016. Disponible : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14927\\_ORKAMBI\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT14927.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14927_ORKAMBI_PIC_INS_Avis3_CT14927.pdf) (consulté le 17 janvier 2018).
- (148) EMA. Résumé des Caractéristique du produit : ORKAMBI® 200mg lumacaftor/125mg ivacaftor ou 100mg lumacaftor/125mg ivacaftor, comprimés pelliculés. [En ligne]. 2018. Disponible : [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003954/WC500197611.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003954/WC500197611.pdf) (consulté le 17 janvier 2018).
- (149) Vertex ORKAMBI® Healthcare Professionals. ORKAMBI® mechanism of action brochure. [En ligne]. 2017. Disponible : [https://www.orkambihcp.com/themes/custom/orkambihcp/resources/MOA\\_Downloadable\\_Brochure.pdf](https://www.orkambihcp.com/themes/custom/orkambihcp/resources/MOA_Downloadable_Brochure.pdf) (consulté le 17 janvier 2018).
- (150) Vertex KALYDECO® Healthcare Professionals. Trial 3 : Patients homozygous for the F508del mutation. [En ligne]. 2017. Disponible : <https://www.kalydecohcp.com/clinical-trials/trial3> (consulté le 17 janvier 2018).
- (151) Vertex ORKAMBI® Healthcare Professionals. ORKAMBI® trials 1 and 2: Studied in patients age 12 years and older. [En ligne]. 2017. Disponible : <https://www.orkambihcp.com/clinical-trials/trials-1-2-Extension-Study-Rate-of-Change-Analysis-designs> (consulté le 17 janvier 2018).
- (152) Vertex ORKAMBI® Healthcare Professionals. ORKAMBI® trials 3 and VX-809-109 : Studied in over 250 patients age 6 through 11 years. [En ligne]. 2017. Disponible : <https://www.orkambihcp.com/clinical-trials/trial-3-and-VX809-109-study-designs> (consulté le 17 janvier 2018).
- (153) Vertex ORKAMBI® Healthcare Professionals. ORKAMBI® trials 3 and VX-809-109 : Safety profile demonstrated in trial 3 and VX-809-109. [En ligne]. 2017. Disponible : <https://www.orkambihcp.com/clinical-trials/trial-3-and-VX809-109-safety-profiles> (consulté le 17 janvier 2018).
- (154) Vertex Pharmaceuticals (Canada) Incorporated. Monographie de produit incluant les renseignements pour les patients sur les médicaments ORKAMBI®. [En ligne]. 2017. Disponible : [http://pi.vrtx.com/files/Canadapm\\_orkambi\\_fr.pdf](http://pi.vrtx.com/files/Canadapm_orkambi_fr.pdf) (consulté le 17 janvier 2018).
- (155) Drug.com. ORKAMBI® images. [En ligne]. Disponible : <https://www.drugs.com/dosage/orkambi.html> (consulté le 18 janvier 2018).

- (156) Vertex ORKAMBI® Healthcare Professionals. Use in specific populations. [En ligne]. 2017. Disponible : <https://www.orkambihcp.com/dosage-and-administration/specific-populations> (consulté le 18 janvier 2018).
- (157) Vertex ORKAMBI® Healthcare Professionals. Drug interactions with ORKAMBI®. [En ligne]. 2017. Disponible : <https://www.orkambihcp.com/dosage-and-administration/orkambi-drug-interactions> (consulté le 18 janvier 2018).
- (158) Clinicaltrials.gov. A randomized, double blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of VX-661 in combination with ivacaftor. [En ligne]. 8 fev 2017. Disponible : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02347657?term=VX+661&cond=Cystic+Fibrosis&phase=2&rank=6> (consulté le 18 janvier 2018).
- (159) Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Phase 3 studies of the tezacaftor/ivacaftor combination treatment in people with cystic fibrosis ages 12 and older published in the New England Journal Medicine. [En ligne]. 3 nov 2017. Disponible : <http://investors.vrtx.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=1047092> (consulté le 18 janvier 2018).
- (160) Clinicaltrials.gov. A phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of VX-661 in combination with ivacaftor in subjects aged 12 years and older with cystic fibrosis, heterozygous for the F508del-CFTR mutation. [En ligne]. 13 avr 2017. Disponible : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02392234?term=VX+661&cond=Cystic+Fibrosis&phase=2&rank=4> (consulté le 18 janvier 2018).
- (161) Clinicaltrials.gov. A study to evaluate the safety and efficacy of long term treatment with VX-661 in combination with ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who have an F508del-CFTR mutation. [En ligne]. 13 sept 2017. Disponible : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02565914?term=VX+661&cond=Cystic+Fibrosis&phase=2&rank=2> (consulté le 18 janvier 2018).
- (162) Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Research and pipeline. [En ligne]. 2017. Disponible : <https://www.vrtx.com/pipeline-medicines/investigational-medicines-pipeline> (consulté le 19 janvier 2018).
- (163) Clinicaltrials.gov. A study to evaluate the pharmacokinetics, safety, and tolerability of VX-661/ivacaftor in pediatric subjects with cystic fibrosis. [En ligne]. 8 fev 2017. Disponible : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02953314?term=vertex&cond=cystic+fibrosis&lead=Vertex&phase=2&rank=9> (consulté le 19 janvier 2018).
- (164) Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Vertex receives EU approval for ORKAMBI® (lumacaftor/ivacaftor) on children with cystic fibrosis ages 6-11 with two copies of the F508del mutation. [En ligne]. 10 janv 2018. Disponible : <http://investors.vrtx.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=1053915> (consulté le 19 janvier 2018).

- (165) Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Vertex announces planned initiation of phase 2 studies evaluating the next-generation correctors VX-440 and VX-152 in triple combination regimens to treat the underlying cause of cystic fibrosis. [En ligne]. 25 oct 2016. Disponible : <http://investors.vrtx.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=995364> (consulté le 19 janvier 2018).
- (166) Business Wire. Vertex announces planned initiation of phase 2 studies evaluating the next generation correctors VX-440 and VX-152 in triple combination regimens to treat the underlying cause of cystic fibrosis. [En ligne]. 25 oct 2016. Disponible : <https://www.businesswire.com/news/home/20161025006561/en/> (consulté le 19 janvier 2018).
- (167) Clinicaltrials.gov. A study evaluating the safety of VX-152 combination therapy in adults with cystic fibrosis. [En ligne]. 13 avr 2017. Disponible : <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02951195?term=VX16-152-102&rank=1> (consulté le 19 janvier 2018).
- (168) Clinicaltrials.gov. A study to evaluate the safety and efficacy of VX-371 in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. [En ligne]. 4 oct 2017. Disponible : <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02709109?term=VX15-371-101&rank=1> (consulté le 20 janvier 2018).
- (169) Clinicaltrials.gov. A study evaluating the safety and efficacy of VX-659 combination therapy in subjects with cystic fibrosis. [En ligne]. 1 dec 2017. Disponible : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03224351> (consulté le 20 janvier 2018).
- (170) Clinicaltrials.gov. A study of VX-445 in healthy subjects and subjects with cystic fibrosis. [En ligne]. 1 dec 2017. Disponible : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03227471> (consulté le 20 janvier 2018).
- (171) VIDAL. KALYDECO® 150 mg cp pellic. Prescription/délivrance/ prise en charge. [En ligne]. Disponible : [https://www.vidal.fr/Medicament/kalydeco-120441-prescription\\_delivrance\\_prise\\_en\\_charge.htm](https://www.vidal.fr/Medicament/kalydeco-120441-prescription_delivrance_prise_en_charge.htm) (consulté le 20 janvier 2018).
- (172) Godding V, Lebecque P. Centre de Référence de la Mucoviscidose : Cliniques Universitaires Saint Luc – Bruxelles. KALYDECO®, ORKAMBI® : A propos du prix de l'ivacaftor. [En ligne]. 12 juill 2015. Disponible : <http://www.muco-ucl.be/documents/pdf/S004.pdf> (consulté le 20 janvier 2018).
- (173) Arrêté du 23 décembre 2013 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux - Article 2.
- (174) Arrêté du 13 mai 2015 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux - Article 4.
- (175) Arrêté du 24 février 2017 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux - Article 3.
- (176) Bell J. BioPharmaDIVE. Amid industry-wide pricing backlash Vertex raises ORKAMBI® cost. [En ligne]. 5 juill 2017. Disponible : <https://www.biopharmadive.com/news/vertex-orkambi-price-increase-list-cost/446416/> (consulté le 20 janvier 2018).
- (177) Ministère des Solidarités et de la Santé. Spécialité bénéficiant du dispositif pérenne. [En ligne]. 5 janv 2018. Disponible : [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/xlsx/tableau\\_dispositif\\_perenne\\_5\\_janvier\\_2018.xlsx](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/xlsx/tableau_dispositif_perenne_5_janvier_2018.xlsx) (consulté le 21 janvier 2018).

- (178) Hubert D, Bui S, Marguet C, Colomb-Jung V, Murriss-Espin M, Corvol H et al. Nouvelles thérapeutiques de la mucoviscidose ciblant le gène ou la protéine CFTR. Oct 2016 ; 33(8) : 658-65.
- (179) Clinicaltrials.gov. Repeated application of gene therapy in CF patients. [En ligne]. 22 oct 2015. Disponible : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01621867?term=GL67A&cond=Cystic+Fibrosis&rank=2> (consulté le 21 janvier 2018).
- (180) Forest V, Hassoun D, Leblond AL, Lemarchand P. Thérapie génique et cellulaire des maladies respiratoire. Dans : Encyclo Méd Chir, Pneumologie. [Article 6-000, P-37], 2014.



L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1  
n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses  
; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le  
plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée  
avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

**LACHENAL Anaïs**

**Mucoviscidose et médecine personnalisée : l'avancée des thérapies protéiques.**

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2018, 209 p.

## **RESUME**

La mucoviscidose ou fibrose kystique du pancréas se positionne comme la maladie génétique héréditaire la plus fréquente dans la population caucasienne. Depuis 2002, son dépistage en France est systématique chez le nouveau-né. Cette maladie de transmission autosomique récessive est due à la mutation du gène codant pour la protéine *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR). Il s'agit d'une pathologie touchant de nombreux organes avec une atteinte prédominante de l'appareil respiratoire et du système digestif. A ce jour, environ 2000 mutations ont été répertoriées et sont réparties en six classes. La forme clinique de la maladie ainsi que sa gravité dépendent notamment de la nature de la mutation du gène CFTR. Le traitement de la mucoviscidose est essentiellement symptomatique et, en raison de sa complexité, une prise en charge quotidienne et pluridisciplinaire est nécessaire.

Depuis peu, de nouvelles thérapies protéiques ciblant une ou plusieurs classes de mutations ont vu le jour. L'Ivacaftor (KALYDECO®) est la première molécule ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché. Il s'agit d'un « potentialisateur » de la protéine CFTR. En France, le KALYDECO® possède une indication pour neuf types de mutations. L'association de l'ivacaftor au lumacaftor, un « correcteur » de la protéine CFTR, a été approuvée en 2015 sous le nom de spécialité ORKAMBI®. L'ORKAMBI® est indiqué chez les patients homozygotes pour la mutation F508del (environ 42% des patients atteints de mucoviscidose). Plusieurs molécules visant d'autres types de mutations ont été récemment développées et sont actuellement en cours d'évaluation. Ces nouvelles thérapies protéiques ciblent entre autres les patients hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs d'une deuxième mutation dite à activité CFTR résiduelle. Ces thérapies ouvrent donc la voie à une médecine de plus en plus personnalisée dans le cadre de la mucoviscidose.

Les avancées de ces recherches constituent des perspectives thérapeutiques encourageantes et représentent un réel espoir pour les patients et le corps médical.

## **MOTS CLES**

Mucoviscidose  
Ivacaftor  
Lumacaftor  
KALYDECO®  
ORKAMBI®

## **JURY**

Mme VINCIGUERRA Christine, Professeure des Universités  
Mme CONSTANT Hélène, Docteur en Pharmacie  
Mme BOLON-LARGER Magali, Maîtres de Conférences des Universités

## **DATE DE SOUTENANCE**

8 mars 2018

## **ADRESSE DE L'AUTEUR**

37 ter, rue Viala – 69003 Lyon