

08/11/2023



EUROPEAN RESPIRATORY *journal*
OFFICIAL SCIENTIFIC JOURNAL OF THE ERS



Therotyping Cystic Fibrosis patients to guide Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor out of label prescription

Titre : Prédiction sur des cellules de patients de la réponse au traitement chez les personnes atteintes de mucoviscidose et non éligibles à la trithérapie Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor.

Titre grand public :

Kaftrio : un frottis nasal pour prédire la réponse au traitement

Auteurs :

Elise Dreano ^{1,2} , Pierre Régis Burgel ^{2,3,4,5} , Aurelie Hatton ^{1,2} , Naim Bouazza ^{2,6} , Benoit Chevalier ^{1,2} , Julie Macey ⁷ , Sylvie Leroy ⁸ , Isabelle Durieu ⁹ , Laurence Weiss ¹⁰ , Dominique Grenet ¹¹ , Nathalie Stremler ¹² , Camille Ohlmann ¹³ , Philippe Reix ¹³ , Michele Porzio ¹⁴ , Pauline Roux Claude ¹⁵ , Natacha Rémus ¹⁶ , Benoit Douvry ¹⁶ , Sylvie Montcouquiol ¹⁷ , Laure Cosson ¹⁸ , Julie Mankikian ¹⁹ , Jeanne Languepin ²⁰ , Veronique Houdouin ²¹ , Laurence Le Clainche ²¹ , Anne Guillaumot ²² , Delphine Pouradier ²³ , Adrien Tissot ²⁴ , Pascaline Priou ²⁵ , Laurent Mély ²⁶ , Frederique Chedeveigne ²⁷ , Muriel Lebourgeois ²⁷ , Jean Lebihan ²⁸ , Clémence Martin ^{2,3} , Flora Zavala ^{1,2} , Jennifer Da Silva ³ , Lydie Lemonnier ²⁹ , Mairead Kelly-Aubert ^{1,2} , Anita Golec ^{1,2} , Pierre Foucaud ²⁹ , Christophe Marguet ³⁰ , Aleksander Edelman ^{1,2} , Alexandre Hinzpeter ^{1,2} , Paola di Carli ³⁰ , Emmanuelle Girodon ^{1,2,31} *, Isabelle Sermet-Gaudelus ^{1,2,5,23} , * and Iwona Pranke ^{1,2} *, and the French CF Reference Network study group

Affiliations :

¹ INSERM, CNRS, Institut Necker Enfants Malades, Paris, France

² Université Paris-Cité, Paris, France

³ Respiratory Medicine and Cystic Fibrosis National Reference Center ; Cochin Hospital ; Assistance Publique Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France

⁴ INSERM U1016, Institut Cochin, Paris, France

⁵ ERN-Lung CF network, Frankfurt, Germany

⁶ Unité de Recherche Clinique, Hôpital Necker Enfants Malades, Assistance Publique Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France

⁷ Centre de Ressources et de Compétence de la Mucoviscidose, CHU Pellegrin, Bordeaux, France

⁸ Centre de Ressources et de Compétence de la Mucoviscidose, CHU, Nice, France

⁹ Centre de référence Adulte de la Mucoviscidose, Hospices Civils de Lyon, Université de Lyon, Équipe d'Accueil Health Services and Performance Research (HESPER) 7425, Lyon, France

¹⁰ Centre de Ressources et de Compétence de la Mucoviscidose pédiatrique, CHU, Strasbourg, France

- ¹¹ Centre de Ressources et de Compétence de la Mucoviscidose, Hôpital Foch, Suresnes, France
- ¹² Centre de Ressources et de Compétence de la Mucoviscidose, Hôpital de la Timonne, Marseille, France
- ¹³ Centre de Ressources et de Compétence de la Mucoviscidose pédiatrique, Hospices civils de Lyon, Bron, France
- ¹⁴ Centre de Ressources et de Compétence de la Mucoviscidose adulte, CHU, Strasbourg, France
- ¹⁵ Centre de Ressources et de Compétence de la Mucoviscidose adulte, CHU, Besancon, France
- ¹⁶ Centre de Ressources et de Compétence de la Mucoviscidose mixte, CHIC, Créteil, France Service de Pneumologie, CHIC, Créteil, France
- ¹⁷ Centre de Ressources et de Compétence de la Mucoviscidose adulte, CHU, Clermont Ferrand, France
- ¹⁸ Centre de Ressources et de Compétence de la Mucoviscidose pédiatrique, CHU, Tours, France
- ¹⁹ Centre de Ressources et de Compétence de la Mucoviscidose adulte, CHU, Tours, France
- ²⁰ Centre de Ressources et de Compétence de la Mucoviscidose mixte, CHU, Limoges, France
- ²¹ Centre de Ressources et de Compétence de la Mucoviscidose Pédiatrique, Hôpital Robert Debré, Paris, France
- ²² Centre de Ressources et de Compétence de la Mucoviscidose adulte, CHU, Nancy, France
- ²³ Centre de Ressources et de Compétence de la Mucoviscidose pédiatrique, Hôpital Mignot, Le Chesnay, France
- ²⁴ Centre de Ressources et de Compétence de la Mucoviscidose adulte, CHU, Nantes, France
- ²⁵ Centre de Ressources et de Compétence de la Mucoviscidose adulte, CHU, Angers, France
- ²⁶ Centre de Ressources et de Compétence de la Mucoviscidose, Hôpital René Sabran, Hospices Civils de Lyon, Giens France
- ²⁷ Cystic Fibrosis National Pediatric Reference Center, Pneumo-Allergologie Pédiatrique, Hôpital Necker Enfants Malades, Assistance Publique Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France
- ²⁸ Centre de Ressources et de Compétence de la Mucoviscidose adulte, Centre de Perharidy, Roscoff, France
- ²⁹ Vaincre La Mucoviscidose, Paris, France
- ³⁰ Centre de Ressources et de Compétence de la Mucoviscidose pédiatrique, CHU, Rouen, France
- ³¹ Service de Médecine Génomique des Maladies de Système et d'Organe, Hôpital Cochin, Paris, France

Quelle est la problématique de votre recherche ?

Depuis l'autorisation de mise sur le marché de la triple combinaison de modulateurs de CFTR Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) ou Kaftrio, la qualité de vie des patients atteints de mucoviscidose est nettement améliorée avec un gain au niveau de la fonction respiratoire, et moins d'épisodes infectieux. Malheureusement, 15% des personnes atteintes de mucoviscidose n'ont pas accès à ce traitement. En Europe, les patients pouvant avoir le traitement doivent être porteur d'au moins une mutation F508del (la mutation la plus fréquente). En revanche, l'Agence américaine des médicaments (FDA) a approuvé le traitement pour 177 autres mutations.

L'obtention d'un test rapide et prédictif de la réponse clinique à l'ETI permettrait de pouvoir cibler les patients répondeurs au traitement. C'est dans ce contexte que nous avons étudié si l'amélioration de

l'activité du canal CFTR par ETI, mesurée au laboratoire sur des cellules nasales prélevées sur des patients porteurs de différentes mutations était prédictive de l'amélioration clinique.

Pourquoi est-ce important ?

Il est important de déterminer si ces nouveaux traitements peuvent être efficaces sur les patients avec des mutations actuellement non éligibles aux thérapies actuelles pour qu'un maximum de patients puisse en bénéficier. Ces patients porteurs de mutations plus rares pourraient être améliorés par cette puissante stratégie pharmacologique. Dans cette optique, les autorités françaises ont lancé un programme d'attribution compassionnelle. Nous avons ainsi proposé aux patients porteurs de mutations non éligibles aux thérapies actuelles d'effectuer un frottis nasal afin de récupérer des cellules pour étudier la réponse aux traitements au laboratoire. Nous voulions savoir si ce test pouvait permettre l'amélioration clinique des patients. **Si c'est le cas, ce test permettra de tester d'autres stratégies pour les génotypes non répondeurs à ETI/Kaftrio.**

Quels sont les travaux réalisés ?

Nous disposons d'un modèle de culture primaire nasale qui permet d'évaluer l'activité de CFTR. Le geste de frottis nasal est simple, rapide et non douloureux après une petite anesthésie nasale avec un coton imbibé de xylocaïne. Il nous permet de générer l'épithélium respiratoire du patient qui reflète indirectement le fonctionnement du poumon du patient chez qui ceci a été prélevé. Ce modèle permet de détecter le niveau de correction de l'activité de CFTR suite à l'ajout de ETI aux cultures. Nous comparons ensuite nos résultats avec la réponse clinique tels que la fonction respiratoire et la concentration de chlorure dans la sueur qui permettent de déterminer si le patient répond ou non aux traitements.

Quels sont les résultats ?

Notre modèle de cellules nasales permet de prédire la réponse des patients aux traitements. Tous les tests négatifs aux laboratoires ont été identifiés chez des patients non répondeurs. Tous les tests répondeurs au laboratoire ont été identifiés chez des patients améliorés.

Comme attendu, nous observons bien une amélioration de l'activité de CFTR suite au traitement par ETI dans notre modèle pour les mutations appartenant aux 178 déjà approuvées. De plus, pour la première fois notre étude montre également un effet de l'ETI sur des mutations non approuvées telles que N1303K, R334W, R1066C, Q552P, 4374+1G>A et 4096-3C>G. Ceci a permis de confirmer l'indication chez des patients initialement peu répondeurs. Dans nos conditions expérimentales, une augmentation de 5% de l'activité CFTR est associée avec une amélioration de 10% du VEMS.

Nous avons également montré que certaines associations produites par d'autres pharma pouvaient être plus efficaces que ETI/Kaftrio sur certains génotypes.

Elle a permis de mettre en place une bio-banque de génotypes rares qui pourra être utilisée pour d'autres stratégies et qui permettra d'échanger avec d'autres laboratoires dans le but d'accélérer les recherches.

Que cela signifie-t-il et pourquoi faut-il rester prudent ?

Notre étude fournit pour la première fois la preuve que la correction de CFTR par ETI dans les cellules nasales est efficace pour prédire le bénéfice clinique chez le patient.

Cette étude est en cours de confirmation sur un plus grand échantillon de patients.

Nous pensons que ce modèle est très pertinent. Par rapport aux organoïdes intestinaux, le geste est plus simple, se fait en consultation et permet de générer du tissu respiratoire, ce qui est plus pertinent que le tissu intestinal pour prédire la réponse respiratoire.

Quelles sont les perspectives ?

Ces tests sur cellules nasales de patients servent de modèle pour différents traitements et permettre ainsi une stratégie de médecine individualisée permettant de cibler le meilleur traitement pour chaque patient. Actuellement, nous testons certaines mutations répondeuses à ETI/Kaftrio par des stratégies visant à améliorer la réponse, les mutations non répondeuses comme certaines mutations d'épissage avec des oligonucléotides antisens, les mutations liées à des codons stops avec des nouvelles molécules anti-nonsens et une stratégie CRISPR/Cas9 dans le cadre du projet ClassFirstTheraRead du programme Di-T-CAP, financé par Vaincre la Mucoviscidose.

Lien vers le manuscript original sur PubMed :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37696564/>

DOI: [10.1183/13993003.00110-2023](https://doi.org/10.1183/13993003.00110-2023)