

13/12/2019



Facteurs prédictifs de la réponse clinique à Lumacaftor/Ivacaftor

Auteurs :

Alexandra Masson^{a,b}, Elena K. Schneider-Futschik^{c, d}, Nesrine Baatallah^e, Thao Nguyen-Khoa^{a, e, f}, Emmanuelle Girodon^{e, g}, Aurélie Hatton^e, Thomas Flament^h, Muriel Le Bourgeois^a, Frederique Chedevergne^a, Céline Bailly^a, Sylvia Kyriaki^a, Diane Achimastos^a, Alexandre Hinzpeter^e, Aleksander Edelman^e, Isabelle Sermet-Gaudelus^{a, e, i}

Affiliations :

^a Centre Maladie Rare Mucoviscidose. Hôpital Necker-Enfants Malades, Assistance-Publique Hôpitaux de Paris, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris, France.

^b Centre de Référence et de Compétence de la Mucoviscidose. Hôpital Dupuytren, 8 avenue Dominique Larrey, 87042 Limoges, France.

^c Drug Delivery, Disposition and Dynamics, Monash Institute of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. Monash University, Parkville, Victoria, 3052, Australia.

^d Lung Health Research Center, Department of Pharmacology & Therapeutics, School of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Dentistry and Health Sciences. The University of Melbourne, Parkville, VIC, Australia.

^e Institut Necker-Enfants Malades. INSERM U1151, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris, France.

^f Laboratoire de Biochimie Générale. Hôpital Necker-Enfants Malades, Assistance-Publique Hôpitaux de Paris, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris, France.

^g Service de Biochimie et Génétique Moléculaire. Hôpital Cochin, Assistance-Publique Hôpitaux de Paris, 27 rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

^h Centre de Ressources et de Compétence de la Mucoviscidose Adulte, Hôpital Bretonneau, Centre Hospitalier Régional Universitaire, 2 boulevard Tonnellé, 37000 Tours, France

ⁱ Université Paris Sorbonne. 75005 Paris, France.

Quelle est la problématique de votre recherche ?

Quels sont les facteurs impliqués dans la variabilité de la réponse à Orkambi®?

Pourquoi est-ce important ?

La combinaison thérapeutique ivacaftor-lumacaftor (Orkambi®) améliore les symptômes de la maladie (état clinique) des patients atteints de Mucoviscidose avec deux mutations F508 del mais la réponse clinique est très variable. Il est très important de mieux comprendre la raison de cette variabilité.

Quels sont les travaux réalisés ?

Les patients âgés de 12 ans et plus ont participé, avant de commencer Orkambi®, à une étude à l'hôpital Necker Enfants Malades à Paris. En plus de l'évaluation de routine (taille et poids (exprimé par l'indice de masse corporelle (IMC), majoration des infections (exacerbations), présence de

bactéries dans les expectorations, observance au traitement, tests de la fonction pulmonaire (Volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), test de la sueur), les patients pouvaient aussi donner leur accord pour faire plusieurs tests réalisés lors de la visite initiale et de celle des 6 mois. Ils incluaient: des échantillons de sang (pour mesurer la concentration sanguine en lumacaftor/ivacaftor); des analyses génétiques du gène CFTR (pour rechercher d'autres mutations additionnelles à la mutation F508del qui pourraient modifier la réponse à Orkambi®); des mesures de la fonction CFTR dans la sueur, le nez (différence de potentiel nasal (NPD)) et dans le tissu rectal (mesure du courant de court-circuit intestinal sur biopsie rectale (ICM)).

Quels sont les résultats ?

Quarante et un patients ont commencé le traitement mais il a été interrompu chez 5 patients avant la fin des 6 mois de suivi, en raison d'une mauvaise tolérance (2 patients) ou d'une mauvaise observance du traitement (3 patients). A 6 mois de traitement, le VEMS avait augmenté significativement de 5%, de même que l'IMC de 3.7% mais le nombre de cures d'antibiotiques et la présence de bactéries dans les voies aériennes n'avaient pas significativement changé. La quantité moyenne d'air restant dans les poumons après une expiration maximale (volume résiduel (VR)) a été normalisée à 6 mois.

L'activité du CFTR a aussi été améliorée mais elle n'a pas atteint un niveau significatif dans tous les tissus testés. Les tests de la fonction CFTR ont montré une absence d'activité avant l'initiation d'Orkambi®. Une diminution significative a été observée pour le test de la sueur alors que le taux de sécrétion de la sueur suite à une stimulation β adénergique n'a pas varié chez 9 patients ayant subi ces tests. Le niveau moyen de l'activité CFTR (F508del) à 6 mois a significativement augmenté à 15% du niveau normal dans le tissu rectal (ICM a été testé chez 12 patients) et à 20% dans le nez (NPD a été testé chez 21 patients) mais ce dernier n'a pas atteint un niveau significatif dû à une grande variabilité.

Les changements à 6 mois du VEMS ou de l'IMC n'avaient aucune relation ni avec le changement de l'activité du CFTR ni avec les niveaux de médicament dans le sang. De manière intéressante, l'amélioration de l'ICM était liée à l'amélioration du volume pulmonaire après expiration maximale du VR. Des mutations supplémentaires dans le gène CFTR ont été observées chez 4 patients. L'un d'eux a supprimé l'effet correcteur du lumacaftor.

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

Cette évaluation approfondie montre que (i) les biomarqueurs de l'activité du CFTR, qui évaluent le transport des ions chlorure, n'ont pas de relation avec l'amélioration des symptômes de la maladie à 6 mois au niveau individuel; (ii) les niveaux sanguins de lumacaftor et ivacaftor ne sont pas prédictifs des effets sur la maladie (réponse clinique) dans ce petit groupe de patients; (iii) des variants génétiques additionnels peuvent influencer la correction du CFTR et doivent être investigués.

Quelles sont les perspectives ?

D'autres marqueurs de l'activité du CFTR doivent être étudiés tels que le transporteur du bicarbonate (un contrôleur de l'acidité) ou l'inflammation. Il est très important de rechercher un variant additionnel du gène CFTR lorsque l'on traite des patients avec des modulateurs du CFTR.

Lien vers le Manuscrit original sur Pubmed

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=PREDICTIVE+FACTORS+FOR+LUMACAFOTOR%2FIVA+CAFTOR+CLINICAL+RESPONSE>