



L'exposition à la fumée de tabac limite le bénéfice thérapeutique de Tezacaftor / Ivacaftor chez les enfants atteints de mucoviscidose

Auteurs:

Elizabeth Baker, PhD¹; William T. Harris, MD¹; Steven M. Rowe, MD, MSPH¹; Sarah B. Rutland, PhD¹; Gabriela R. Oates, PhD¹

Affiliations:

¹University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA.

²University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA. Electronic address: goates@uab.edu.

Quelle était la question posée par votre recherche?

La recherche chez les animaux et chez les personnes non atteintes de mucoviscidose montre que l'exposition à la fumée de tabac entraîne un dysfonctionnement du gène dont la mutation est responsable de la mucoviscidose (le gène CFTR pour *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*). Comme les modulateurs CFTR rétablissent partiellement la fonction du gène CFTR, nous voulions voir si l'exposition à la fumée de tabac en réduisait le bénéfice thérapeutique. Nous nous sommes concentrés sur le tezacaftor / ivacaftor (Symdeko), qui a été approuvé en février 2018 pour les personnes atteintes de mucoviscidose âgées de 12 ans et plus.

Pourquoi cela est-il important ?

Un tiers des enfants et adolescents atteints de mucoviscidose aux États-Unis sont exposés à la fumée de tabac secondaire, et cette proportion est encore plus élevée dans d'autres pays. Comme les modulateurs CFTR deviennent un traitement de première intention pour la mucoviscidose, les enfants et les adolescents exposés à la fumée de tabac peuvent craindre des bénéfices moindres de ces traitements innovants. Des ressources très importantes ont été déployées pour développer des modulateurs CFTR et les mettre à la disposition de toutes les personnes atteintes de mucoviscidose. Il est important de savoir si leur effet est atténué par la fumée de tabac ambiante.

Qu'avez-vous réalisé ?

Nous avons analysé les données du registre des patients de la Cystic Fibrosis Foundation américaine (2016-2018). Nous avons comparé la façon dont la fonction pulmonaire a changé avant et après le traitement par tezacaftor / ivacaftor (Symdeko) chez les enfants et adolescents atteints de mucoviscidose qui sont exposés à la fumée de tabac par rapport à ceux qui ne le sont pas. L'exposition à la fumée de tabac a été déterminée à partir de l'auto-évaluation des soignants. Nous avons pris en compte l'utilisation antérieure du lumacaftor / ivacaftor (Orkambi) et les interruptions de l'utilisation du tezacaftor / ivacaftor (Symdeko)

Qu'avez-vous constaté?

L'échantillon comprenait 6 653 personnes. Ceux qui prenaient du tezacaftor / ivacaftor et qui étaient exposés à la fumée de tabac avaient une fonction pulmonaire de base inférieure et ont vu une diminution plus importante de la fonction pulmonaire que ceux qui n'étaient pas exposés. Sur deux ans, la différence de fonction pulmonaire entre les utilisateurs de tezacaftor / ivacaftor exposés à la fumée de tabac et non exposés a augmenté de 1,2%, passant de 7,6% au départ à 8,8% à la fin de l'étude (Figure 1).

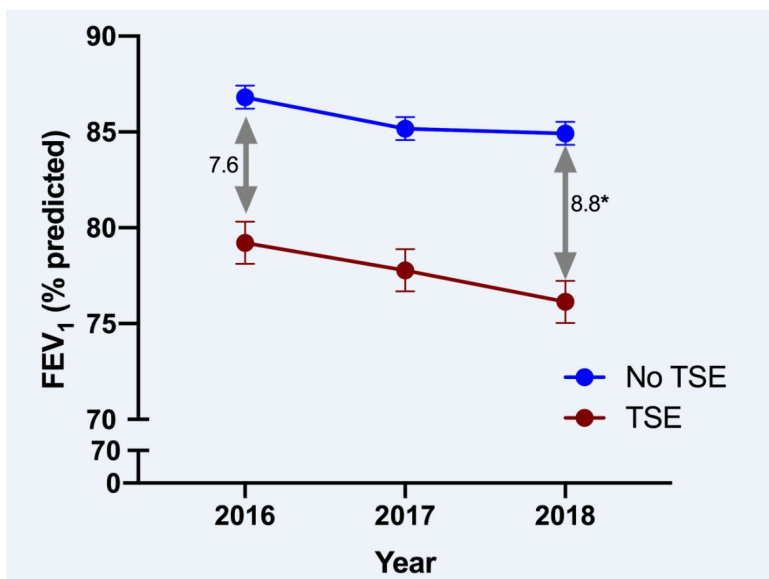


Figure 1. Fonction pulmonaire des utilisateurs de tezacaftor / ivacaftor en fonction de l'exposition à la fumée de tabac (TSE)

Dans les modèles statistiques prenant en compte les caractéristiques socio-démographiques et cliniques, le traitement par tezacaftor / ivacaftor était lié à une amélioration de la fonction pulmonaire d'environ 1,5% chez les enfants et adolescents non exposés à la fumée de tabac, mais sans bénéfice pour leurs homologues exposés (Figure 2).

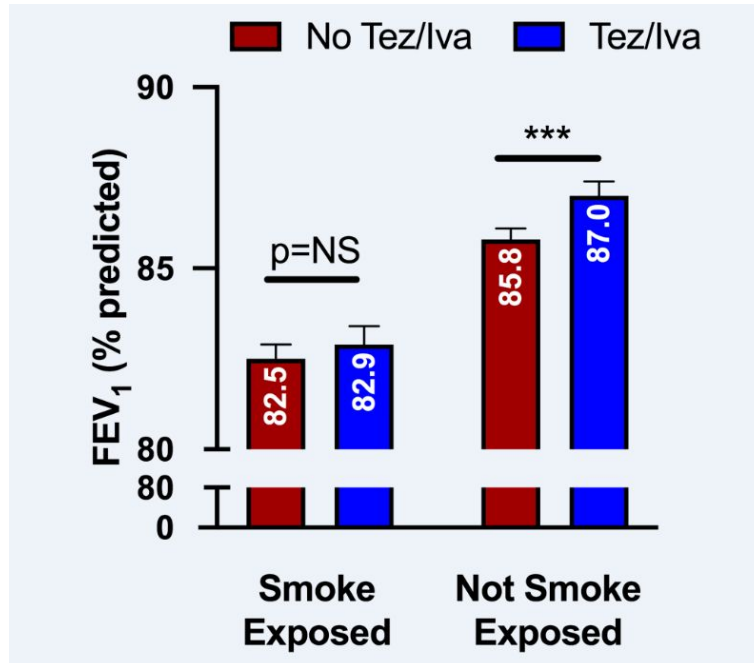


Figure 2. Fonction pulmonaire en fonction de l'exposition à la fumée et l'utilisation de tezacaftor / ivacaftor

Quelle signification ont ces résultats et quelles précautions d'interprétation sont nécessaires ?

Nous avons constaté que l'exposition à la fumée de tabac annule les bienfaits du tezacaftor / ivacaftor (Symdeko).

Une limitation majeure de l'étude est la nature autodéclarative des informations sur l'exposition à la fumée de tabac : des tests biochimiques qui mesurent l'exposition réelle seraient préférables pour confirmer nos conclusions.

Par ailleurs, nous n'avons évalué que l'effet de l'exposition à la fumée de tabac plutôt que du tabagisme actif.

Au titre des précautions d'interprétation vient également s'ajouter la grande variation de la durée du traitement par tezacaftor / ivacaftor (de 0 à 672 jours) et du nombre de tests de la fonction pulmonaire (de 1 à 44) avant et après l'initiation du médicament.

Et la suite?

Ces résultats appellent à une exigence de programmes et mesures pour éliminer l'exposition à la fumée de tabac chez les enfants et les adolescents atteints de mucoviscidose, en particulier ceux qui prennent des modulateurs CFTR. Des études futures détermineront l'effet de l'exposition à la fumée sur le bénéfice thérapeutique de l'ivacaftor (Kalydeko) et de l'alexacaftor / tezacaftor / ivacaftor (Trikafta).