

MUCOVISCIDOSE : un formidable espoir

Pierre FOUCAUD, président de l'association Vaincre la Mucoviscidose

Malgré d'indéniables progrès, grâce à la recherche médicale, la mucoviscidose reste une maladie génétique rare, sévère, complexe et malheureusement incurable. Elle touche près de 70 000 personnes dans le monde.

Le registre français de la mucoviscidose, géré par l'association Vaincre la Mucoviscidose, situe l'âge moyen des 7 300 patients français autour de 21 ans. Elle affecte de nombreux organes, à la fonction altérée par la production d'un mucus déshydraté et visqueux : poumons, sinus, pancréas, foie, intestins, appareil uro-génital. Le dépistage néonatal systématique garantit depuis 2002 un diagnostic précoce. Les patients bénéficient d'une prise en charge multidisciplinaire dans 47 centres de ressources et de compétence de la mucoviscidose (CRCM) labélisés dans le cadre du Plan National Maladies Rares.



Une progression de 10 ans de l'âge moyen au décès

Le traitement des complications et des symptômes liés à la maladie a permis une sensible amélioration du pronostic. **Ainsi, l'âge moyen au décès, aujourd'hui de 34 ans, a progressé de 10 ans sur les 10 dernières années.** Depuis peu, une majorité de malades atteint aujourd'hui l'âge adulte. Mais ce traitement symptomatique, particulièrement contraignant, impacte la qualité de vie. Chaque jour, une à deux heures sont consacrées aux soins : kinésithérapie respiratoire, traitements administrés par aérosols, prise tout au long de la journée d'une vingtaine de médicaments, supports nutritionnels, cures antibiotiques intra-veineuses répétées, oxygénothérapie. Jusqu'à la

transplantation pulmonaire, l'atteinte respiratoire étant la plus sévère : 930 patients vivent grâce à une greffe bi-pulmonaire, voire multi-organes (foie, reins).

C'est en 1989 qu'a été identifié, sur le chromosome 7, le gène dont les mutations conduisent à la maladie. Son produit, la protéine CFTR, jusque-là inconnue au bataillon des protéines animales, s'est avérée être un canal épithélial au sommet des cellules. Il transporte les ions chlore et bicarbonate et régule le transport du sodium. Plus de 2 100 mutations ont été décrites, classées en mutations à activité CFTR minimale, gating ou résiduelle selon le niveau d'altération, allant d'une absence complète de canal à une activité déficiente ou réduite. La mutation dominante est la F508del, portée en un ou deux exemplaires par 83% des patients français.

L'espoir et la désillusion

Durant les 15 années qui ont suivi la découverte du gène et de ses défauts, les travaux de recherche se sont orientés vers le rôle physiologique et le processus de synthèse de la protéine CFTR et bien sûr vers la thérapie génique. Si la transfection par une copie saine du gène des cellules

exprimant la maladie en laboratoire s'est vite révélée possible, les essais cliniques -en France comme au plan international- ont vite montré les limites de l'approche in vivo, malgré le recours à différents types de vecteurs. Cette désillusion au début des années 2000 rendait compte d'un taux de transfert de matériel génétique insuffisant par voie d'aérosol pour corriger la maladie pulmonaire, mais aussi d'effets indésirables graves.

C'est ainsi que le chantier de la correction protéique s'est peu à peu imposé comme une alternative crédible. Très vite est apparu que cette approche relevait de la médecine personnalisée, et que les molécules candidates à la réparation de la protéine, les « modulateurs CFTR », différaient en fonction des classes de mutation. Le Kalydeco®, potentiateur de la fonction CFTR, commercialisé en 2012, a été le premier à faire la preuve d'une amélioration spectaculaire des symptômes chez les patients porteurs d'une mutation gating. Malgré des perturbations du bilan hépatique dans 10 à 15% des cas, le profil de sécurité s'est avéré bon et les arrêts définitifs de traitement rares. Avec un recul de près de 10 ans, la stabilisation de la maladie semble se confirmer. Réservé aux patients de plus de 12 ans au départ, le traitement a pu

être proposé à des enfants de plus en plus jeunes, aujourd'hui dès 4 mois. Une seule ombre au tableau, de taille : ce traitement ne concerne que 3% des patients.

Le laboratoire américain Vertex Pharmaceuticals, à l'origine de ce premier succès, a donc pris le parti d'élargir la population cible en visant la mutation majoritaire F508del. Ont été testées deux combinaisons de potentiateur et correcteur de la protéine chez des patients homozygotes pour la mutation majoritaire F508del (Orkambi®), puis homozygotes ou hétérozygotes F508del/mutation résiduelle (Symkevi®). Chacune de ces bithérapies a fait la preuve de sa capacité à enrayer l'évolutivité de la maladie, mais dans des proportions sensiblement moindres qu'avec le Kalydeco®. De plus, les études en vraie vie ont pu montrer que l'Orkambi® devait être interrompu près d'une fois sur 5 pour des problèmes de tolérance.

La révolution thérapeutique avec le Kaftrio

L'étape décisive est venue avec le développement d'une triple association de deux correcteurs et d'un activateur (Kaftrio®), commercialisée en France en juillet 2021, et destinée aux patients porteurs d'au moins une mutation F508del. Cette trithérapie a démontré une remarquable efficacité avec une disparition quasi immédiate de la toux quotidienne, une amélioration de la fonction respiratoire, une diminution des exacerbations infectieuses. Comme pour le Kalydeco®, la diminution remarquable du chlore sudoral (son élévation permet le diagnostic de la maladie) témoigne d'une action systémique proche du mécanisme intime de la maladie. Le traitement -une prise de comprimés matin et soir- est globalement bien toléré.

Les effets secondaires recensés durant les essais cliniques, complétés par les observations en vraie vie (les forums de patients sur les réseaux sociaux ont accéléré leur remontée) n'entraînent que très rarement un arrêt définitif du traitement. Des perturbations du bilan hépatique ne sont pas rares, et peuvent conduire à un ajustement des doses. La tolérance hépatique à long terme devra être surveillée. D'autres rares effets indésirables, tels qu'une prise de poids excessive ou des troubles anxiodépresseurs, posent la question d'un effet direct ou indirect du traitement.

L'envie d'une nouvelle définition de la maladie

Kaftrio® n'est pas un traitement comme les autres pour les patients atteints de mucoviscidose. Il permet pour la première fois de l'histoire de la maladie d'oser espérer une vie pratiquement « normale ». Sans guérir le mal, il apporte une véritable amélioration du quotidien. Il s'agit donc un formidable espoir pour près de 5 000 patients à terme, lorsque le traitement pourra être administré dès la prime enfance. L'impact sur la qualité de vie est d'ores et déjà tangible, avec une remarquable amélioration de l'état général, une énergie retrouvée, un temps quotidien consacré aux soins sensiblement allégés, le recours aux cures antibiotiques intra-veineuses spectaculairement réduit. Le traitement ayant été rendu accessible à titre compassionnel pour des patients insuffisants respiratoires sévères de décembre 2019 à juillet 2021, le bénéfice est allé bien au-delà : **ceux dont la seule issue devenait la greffe pulmonaire n'ont pas eu à y recourir. Le nombre de premières greffes pour mucoviscidose est passé de 20 à 2 par trimestre entre 2019 et 2021.**

Reste maintenant à démontrer l'efficacité à long-terme du Kaftrio® sur l'espérance de vie, sa bonne tolérance après de longues durées d'exposition, le traitement devant être pris à vie. L'initiation du traitement, possible dès 12 ans, devrait être possible chez des enfants de plus en plus jeunes (procédures en cours). Tout laisse à penser que le bénéfice à long terme n'en sera que plus important, mais nous ne disposons pas encore du recul suffisant. L'espoir de voir l'avenir d'une majorité de patients se ré-enchanter vient soutenir le concept d'une véritable révolution thérapeutique.

Si Kaftrio® révolutionne la vie de la majorité des patients, près de 2 500 patients ne peuvent malheureusement y prétendre, contrepartie de cette médecine personnalisée.

Il s'agit d'une part des patients greffés pulmonaires chez lesquels le traitement n'est pas recommandé (absence de bénéfice respiratoire, antagonisme entre modulateurs CFTR et anti-rejets) ; d'autre part de ceux qui ne sont pas génétiquement éligibles, notamment en cas d'absence totale de production de protéine CFTR. Vaincre la Mucoviscidose, après une mobilisation intense afin de faire commercialiser Kaftrio® en France, multiplie les initiatives de soutien à la recherche. La technologie de l'ARN messenger pourrait s'avérer une piste intéressante.