

Mucoviscidose: la révolution de la première trithérapie



Patrick Lebecque, Olivia Bauraind

Centre de Référence de la mucoviscidose de Liège, site du CHC-Montlégia, Service de pédiatrie

Depuis les années 1960, l'espérance de vie des personnes atteintes de mucoviscidose a augmenté de manière régulière, d'environ 6 ans par décennie, au prix d'un traitement «symptomatique» extrêmement lourd, parfois mis en échec et dévorant en moyenne presque 2 heures de vie chaque jour. Dans les pays médicalisés, la maladie est ainsi passée d'un statut de cauchemar pédiatrique menant au décès dans la petite enfance à celui d'une lourde pathologie multi-systémique concernant surtout des adultes. Un traitement à visée plus fondamentale était espéré depuis plus de 30 ans. Presque 3 ans après les États-Unis et tardivement par rapport aux pays européens médicalisés, la première trithérapie, Kaftrio® (ETI: ivacaftor, teza-caftor, elexacaftor) avec Kalydeco® (ivacaftor), est maintenant disponible en Belgique. Depuis l'automne 2022, ETI est remboursé chez les patients âgés d'au moins 12 ans porteurs d'au moins une copie de la mutation F508del et n'ayant pas bénéficié d'une transplantation pulmonaire, soit près de 60% des patients belges. Le traitement n'est pas curatif (ce qui est détruit est détruit), mais son efficacité est impressionnante. Pour la très grande majorité des patients éligibles, il constituera une révolution, un changement d'horizon. En quelques semaines, il entraînera en moyenne une augmentation du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) de plus de 10% et normalisera près d'une fois sur deux le taux de chlorures dans la sueur. La qualité de vie s'améliorera considérablement. Le nombre d'exacerbations respiratoires diminuera de 60%. Une avalanche d'études récentes ou en cours préciseront l'impact d'ETI sur les multiples complications de la maladie. Bien accompagnée, l'adjonction de cette médication orale au traitement pourrait entraîner un gain d'espérance de vie de plus de 15 ans. Cet article est consacré à ce progrès sans précédent. Le prix de cette trithérapie est cependant indécemment et problématiquement élevé.

Introduction

Au Royaume-Uni, l'espérance de vie médiane d'un enfant naissant en 2018 atteint de mucoviscidose et présentant le génotype sévère le plus fréquent (F508del/F508del) a pu être estimée aux alentours de 60 ans (1). Basé sur une meilleure connaissance de la maladie et sur une centralisation des soins, un traitement «symptomatique» d'une lourdeur sans équivalent à si long cours a permis l'augmentation régulière de cette espérance de vie depuis 60 ans. En 2008, la Belgique devenait l'un des premiers pays où la majorité des patients étaient âgés de plus de 18 ans. Près d'un patient belge sur 7 a subi une transplantation pulmonaire. En 1989, la découverte du gène de la mucoviscidose sur le bras long du chromosome 7 (2) laissait entrevoir la nécessaire possibilité d'un traitement plus fondamental de la maladie et donnait le vrai point de départ d'une recherche extraordinairement active. Dès cette époque, un enjeu essentiel pour les cliniciens a été d'amener en bonne condition vers l'avènement d'un tel traitement la plus large cohorte possible et d'éviter qu'une transplantation pulmonaire reste l'horizon des patients. Ce tournant-là est arrivé. Il fait l'objet des lignes qui suivent.

Le chemin des modulateurs

Le gène CFTR code pour la protéine CFTR, exprimée au niveau du pôle apical des cellules épithéliales de nombreux tissus et qui est, notamment, un canal chlore. En fonction du défaut de production de la protéine CFTR qu'ils entraînent, 6 types de mutations du gène CFTR ont été distingués (Tableau 1).

Pour être opérationnelle, la protéine CFTR doit être synthétisée en quantité suffisante, échapper en bonne partie aux mécanismes de contrôle de qualité intracellulaires (réticulum endoplasmique, appareil de Golgi), s'insérer dans la membrane au niveau du pôle apical des cellules, y fonctionner adéquatement et n'être pas trop vite dégradée. La plupart des quelque 2.000 mutations putatives du gène CFTR sont très rares et non classifiées. Et cette utile schématisation est simplificatrice. Une mutation peut relever de plusieurs types de défaut: ainsi F508del, qui est la seule mutation très fréquente, est le prototype des mutations de classe II, mais le peu de protéine bancal qui arriverait au pôle apical y fonctionnerait mal (classe III) et serait dégradé trop vite (classe VI). En outre, les classes de mutations peuvent être hétérogènes. Ainsi, N1303K est une mutation

de classe II dont sont porteurs 4,9% des patients belges, mais les mécanismes en cause, comme la réponse aux modulateurs actuels, diffèrent de ceux de la mutation F508del. La piste des modulateurs s'est vite révélée la plus prometteuse (3-7). Il s'agissait de développer de petites molécules taillées sur mesure en fonction du génotype CFTR pour contrecarrer en partie le défaut de protéine CFTR qu'il entraîne. Au niveau pulmonaire par exemple, qui fait pour l'essentiel la gravité de la maladie, restaurer une activité CFTR suffisante (de l'ordre sans doute de 30% de l'activité normale) enrayerait à la base les conséquences d'une viscosité anormale des sécrétions et du cercle vicieux d'inflammation et d'infection qui détruit les voies aériennes. Par nature, ces médicaments sont idéalement à administrer le plus tôt possible, avant le développement, que l'on sait précoce, de lésions irréversibles (8, 9). Différents types de modulateurs (et leur combinaison) peuvent être envisagés (Figure 1).

Cette vision reste trop simple. Le mode d'action des modulateurs est imparfaitement élucidé. On sait aujourd'hui par exemple que l'elxacaftor est également un potentiateur (10). À ce jour, potentiateurs et correcteurs constituent les deux grands groupes de molécules disponibles. Il importe de réaliser que cette approche n'est pas curative: ce qui est détruit est détruit. Parmi les conséquences fréquentes de l'affection actuellement considérées comme irréversibles figurent les bronchectasies significatives, la cirrhose hépatique, l'insuffisance pancréatique (exocrine ± endocrine) de longue date et la colonisation chronique des voies aériennes par certains pathogènes, comme *Pseudomonas aeruginosa*.

Les modulateurs hautement efficaces (MHE)

En 2022, la firme Vertex a le monopole des 4 médicaments commercialisés. Deux d'entre elles sont qualifiées de hautement efficaces. Elles ont en commun d'améliorer drastiquement la fonction respiratoire en quelques semaines (augmentation moyenne du VEMS de plus de 10%) et de réduire en moyenne de plus de 40mmol/L le taux de chlorures dans la sueur. La première est l'ivacaftor (11-13), efficace chez les 3-4% de patients belges porteurs d'au moins une copie d'une mutation de classe III. La seconde est une première trithérapie (ETI) s'adressant au minimum à tous les patients porteurs d'au moins une copie de la mutation F508del. ETI associe deux correcteurs (elxacaftor et tezacaftor) et un potentiateur (ivacaftor), administrés par voie orale. Disponible aux

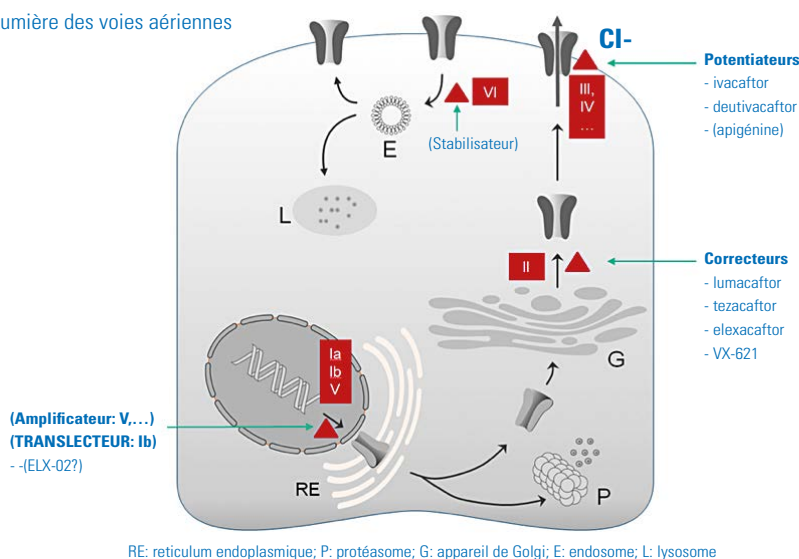
Tableau 1: Les 6 classes de mutations du gène CFTR.

Classe	I	II	III	IV	V	VI
	Mutations à fonction minimale			Mutations à fonction résiduelle		
Défaut	Synthèse	Maturation	Régulation	Conduction	Quantitatif	(recyclage accéléré)
Exemple le plus fréquent en Belgique (% de porteurs)	- Ia: pas d'ARNm 17171G A (2,9%), délétions larges... - Ib: pas de protéine (codon stop) G542X (5,3%)	F508del (85,3%)	S1251N (2,7%)	R117H* (2,5%)	2789+5GA (2,5%)	(-)
Accessibilité aux modulateurs actuels	Ia: jamais Ib: -	+	+	+	+	-

* En Belgique comme en France, les conséquences de cette mutation sont plus modestes que dans les pays anglo-saxons, en raison d'un background génétique de voisinage T & TG différent.

Figure 1: Localisation de l'impact des différents types de mutation et des modulateurs envisageables.

Lumière des voies aériennes



États-Unis depuis octobre 2019, ce traitement est attendu en Belgique sous le nom de Kaftrio® & Kalydeco®.

À terme, il devrait y concerner près de 90% des patients. Chez les patients par ailleurs porteurs d'une copie de la mutation delta F508, ETI remplacera avantageusement l'ivacaftor dans ses indications actuelles (14). L'étude de phase III concernant ce traitement dans la tranche d'âge de 2-5 ans est en cours. Aux États-Unis, les indications sont un peu plus larges, incluant le fait d'être porteur d'une parmi 177 autres mutations que F508del pour lesquelles une amélioration d'au moins 10% de la fonction CFTR a été documentée sur la base seulement d'études de laboratoire (cellules thyroïdiennes de Rat Fischer) (15). Il est notable que ce modèle ait antérieurement permis de prédire l'efficacité clinique de l'ivacaftor vis-à-vis de mutations de classe III autres que G551D (16). Une étude clinique de phase III est déjà en train d'investiguer la combinaison plus prometteuse encore de tezacaftor, d'un autre correcteur (Vx-121) et d'un potentiateur administrable en une seule dose quotidienne (deutivacaftor).

ETI: une avancée sans précédent

Les études de phase III (14, 17-22)

L'efficacité d'ETI est univoque et impressionnante

Dans l'étude de Middleton (17), réalisée chez 403 patients âgés d'au moins 12 ans et porteurs d'une part d'une copie de la mutation F508del, d'autre part d'une autre mutation de classe I à III, le VEMS s'améliore en moyenne de plus de 14% (en valeur absolue) par rapport au groupe placebo; le taux de chlorure dans la sueur baisse en moyenne de 42mmol/l, l'état nutritionnel s'améliore, comme aussi, très nettement, un score validé de qualité de vie. Le nombre d'exacerbations pulmonaires est réduit de plus de 60%. Ce dernier point a notamment une portée pronostique parce que près d'une exacerbation sur 4 entraîne une perte irréversible de fonction respiratoire (23). Près de la moitié des 66 enfants de l'étude de Zemanick (20) avaient au départ un VEMS normal. En moyenne, l'augmentation du VEMS atteignait pourtant 10,2%, avec une diminution correspondante de 1,7 d'indice de clairance pulmonaire (LCI). Dans l'étude de Mall (22), plus de la moitié des enfants enrôlés avaient au départ un VEMS normal. Après 24 semaines, le VEMS a augmenté de 11%, et le taux de chlorure dans la sueur a diminué de 52,2mmol/l.

La médication est bien tolérée

Environ 1% des patients doivent interrompre le traitement. En début de traitement surtout, les effets secondaires ne sont pas rares, et ils sont variés, habituellement peu sévères et transitoires. Les plus fréquents sont d'ordre digestif (inconfort, transaminite: taux ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale chez $\pm 7\%$ des patients), respiratoire (sensation d'encombrement lors de la vidange accélérée des bronches en début de traitement) ou cutané (5-10%).

Les études en vie réelle

L'efficacité sur le plan pulmonaire

Les données du Registre US 2020

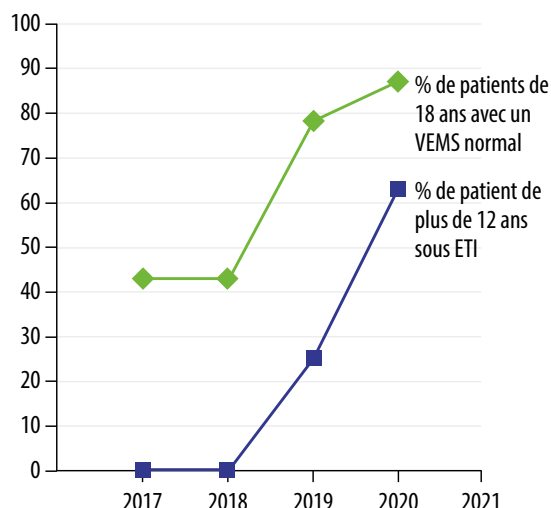
Le rapport annuel du Registre de la mucoviscidose US pour l'année 2020 vient d'être publié (24). La donnée la plus impressionnante

déduite de ce rapport et des précédents est la suivante: à l'âge de 18 ans, le pourcentage de patients présentant encore un VEMS normal ($\geq 90\%$ pr) était inchangé depuis 27 ans (40,1% en 1990, 43% en 2018) mais en 2020, alors que 63% des patients de plus de 12 ans avaient désormais accès à ETI, ce pourcentage a plus que doublé (87,4%) (Figure 2).

Études récentes

Les études de phase III excluait en pratique plusieurs groupes de patients, dont presque tous ceux dont le VEMS est sévèrement abaissé ($< 40\%$ prédit) ou normal. En France, 3 études ont concerné des patients de plus de 12 ans sévèrement malades (VEMS 40% prédit). Burgel et al. ont rapporté les effets d'un recours compassionnel à ETI chez 245 patients dont l'atteinte pulmonaire était sévère (25). La médication est apparue bien tolérée et salvatrice: en moyenne, avec un recul médian d'un peu plus de 2 mois, le VEMS a augmenté de 15%, passant de 29% à 44% de la valeur prédite, et les deux tiers des patients de

Figure 2: Impact d'ETI sur la fonction respiratoire des patients âgés de 18 ans aux États-Unis.



cette cohorte qui étaient sur une liste d'attente de transplantation pulmonaire en ont été rapidement retirés. Martin et al. ont confirmé ces données avec plus de recul chez 61 patients candidats potentiels à une transplantation pulmonaire: le VEMS a augmenté de 13,4% en 1 mois et, au bout d'un an, plus de 90% de ces patients ne satisfont plus aux critères d'éligibilité à une transplantation, alors même que le traitement a pu être substantiellement allégé (26). En termes de qualité de vie, une amélioration spectaculaire est rapportée chez 101 sujets (27). Nichols et al. (28) ont documenté l'effet d'ETI après 6 mois chez 487 patients d'au moins 12 ans, dont 40% présentaient au départ un VEMS normal et plus de la moitié étaient déjà sous modulateurs. Après 6 mois de traitement, l'augmentation moyenne du VEMS était de 10,6% (5,7% chez les patients avec un VEMS normal au départ). ETI se révèle bien plus efficace que les autres modulateurs. Même chez les patients au départ sous ivacaftor, le VEMS augmente en moyenne de 8,2% et le taux de chlorure dans la sueur diminue encore de moitié. Une étude allemande montrant une augmentation de 10,5% du VEMS chez 107 patients de plus de 11 ans porteurs d'au moins une copie de la mutation F508del a inclus le suivi de paramètres électrophysiologiques (potentiel nasal et courants intestinaux) (29). Elle a conclu à la restauration sous ETI d'une fonction CFTR supérieure à 40% de la valeur normale. Cette restauration permet une réhydratation rapide des sécrétions respiratoires qui peuvent alors être évacuées (30). Une vidange accélérée des voies aériennes s'ensuit, avec souvent un tarissement de la bronchorrhée. Celle-ci risque de limiter la fiabilité des prélèvements bactériologiques, et d'autres techniques d'évaluation pourraient se révéler nécessaires (31). Cette vidange peut être documentée par l'imagerie (32-35). Elle s'accompagne également d'une diminution des inégalités de ventilation pulmonaire que reflète l'amélioration marquée d'un LCI décrite dès 2 semaines de traitement (20, 22, 35, 36). Ceci implique une action au niveau des petites voies aériennes, siège précoce de l'atteinte pulmonaire dans la maladie (37). Tous ces bénéfices sont rapidement perdus en cas d'interruption du traitement.

Autres impacts positifs entrevus

Conceptuellement, on peut espérer des MHE une diminution de la fréquence, de la sévérité et pour certaines une apparition plus tardive de la plupart des nombreuses complications de la maladie. Ce qu'il adviendra de la progression des bronchectasies significatives n'est pas connu, mais une moindre évolutivité est espérée.

Les leçons de l'ivacaftor

Avec une robustesse variable, de telles données existent concernant l'ivacaftor (38-40). On n'a pas identifié de toxicité nouvelle, tandis que les effets respiratoires et nutritionnels majeurs décrits dans les études de phase III sont clairement confirmés avec un recul de 3 à 5 ans. L'amélioration du VEMS est maintenue (41, 42) ou prolongée sous la forme d'un ralentissement du déclin de ce paramètre (43, 44). Une plus petite étude monocentrique de 35 patients est dissonante (45). En termes de VEMS, le bénéfice initial est marqué, mais disparaît au bout de 5 ans. L'intérêt de cette étude est qu'elle suggère l'explication de ces données: démantèlement prématuré du traitement symptomatique et diminution de la régularité de la prise du modulateur même, en particulier chez les jeunes adultes. Au niveau britannique, une étude basée sur le retrait des médicaments en pharmacie confirme la nette diminution de certains traitements chez les patients sous ivacaftor (46). Par ailleurs, sont rapportées plus spécifiquement des améliorations concernant par exemple la prévalence du diabète (47), une inédite amélioration de la croissance staturale (48), une diminution de l'inflammation systémique

(49), des modifications des résultats bactériologiques (50, 51) et l'amélioration du CT-scan thoracique (52). Globalement, l'impact sur les comorbidités n'est cependant pas spectaculaire (42, 47). Une augmentation de l'espérance de vie sous ivacaftor est escomptée en raison de l'amélioration de multiples facteurs connus pour la conditionner (53). La modélisation d'une cohorte hypothétique de patients recevant l'ivacaftor à partir de l'âge de 25 ans seulement aboutit à la prédiction d'un gain d'espérance de vie de 18 ans (54).

ETI: données récentes

Elles s'accumulent rapidement. Les plus convaincantes concernent déjà la réduction de la symptomatologie ORL (55-59) et de la prévalence du reflux gastro-oesophagien (59), ainsi que l'amélioration de la qualité de vie dans presque tous les domaines. Une étude préliminaire suggère une amélioration de la tolérance glucidique (60). L'évolution favorable sous ETI d'une situation presque désespérée d'infection par *Mycobacterium abscessus* a été rapportée (61). Plus anecdotiquement, une diminution du clubbing a été documentée (62). La kératodermie aquagénique (frissement exagéré des mains au contact de l'eau) est une manifestation singulière parfois gênante que présentent la plupart des patients et de nombreux porteurs d'une mutation du gène CFTR. Elle n'est pas spécifique et peut en particulier être iatrogène (anti-inflammatoires) ou liée à d'autres facteurs génétiques (aquaporine 5) (63-68). Sa régression sous MHE a été rapportée (67, 68).

ETI: études en cours

Aux États-Unis notamment, où la trithérapie est disponible depuis 2019, un grand nombre d'études de suivi sous ETI sont en cours, parfois d'une formidable ampleur, comme l'étude PROMISE (69), coordonnée par la fondation nord-américaine de la mucoviscidose. Le **tableau 2** mentionne quelques-unes des plus ambitieuses. Ces études seront rapidement instructives. Les domaines explorés sont multiples. Les données les plus attendues concerneront en particulier le diabète lié à la mucoviscidose, l'atteinte hépatique, l'impact sur la bactériologie des expectorations, et les modifications du traitement symptomatique et de l'adhésion.

ETI: alléger le traitement

Ce qu'attendent avant tout les patients des modulateurs n'est pas homogène. Parmi 103 adultes avec un VEMS moyen de 69% pr, la plupart privilégient un gain substantiel d'espérance de vie. D'autres désignent prioritairement une amélioration marquée de la fonction respiratoire ou une réduction du traitement symptomatique (70). Pour les patients et les soignants, alléger le traitement (sans compromettre l'efficacité des modulateurs) constitue une priorité clairement identifiée de recherche clinique (71). Nébulisations et kinésithérapie sont les composantes les plus encombrantes du traitement symptomatique. Dès la fin de l'année 2022 sont attendus des résultats de l'étude SIMPLIFY, investiguant chez 800 patients la possibilité d'interrompre sans perte de bénéfice les aérosols de fluidifiants chez les patients sous ETI (72). Une diminution drastique du recours aux antibiotiques inhalés est par ailleurs anticipée chez les patients peu malades. La nette diminution du taux de chlorure dans la sueur réduira le risque de déshydratation pan-hypoélectrolytémique et fera reconsidérer la supplémentation en sel.

ETI et espérance de vie

Le recul manque évidemment pour l'estimer, mais le gain attendu devrait être supérieur à celui obtenu avec l'ivacaftor. Stanojevic et al. (73) ont modélisé l'importance de la rapide mise à disponibilité d'ETI pour les patients éligibles, envisageant avec des hypothèses conservatrices les

Tableau 2: Sélection d'études de suivi d'ETI en vie réelle.

Étude	Début	n	Domaine(s) exploré(s)
PROMISE (USA) NCT04038047	10/2019	490	• Paramètres de fonction respiratoire, IMC, test à la sueur, qualité de vie, clairance mucociliaire, bactériologie, inflammation, biologie, tolérance glucidique, densité osseuse, élastographie hépatique, épithélium nasal...
NCT04613128 NCT04259970	06/2021 07/2020	180 64	• 6 -11 ans, spirométrie, LCI, nutrition, qualité de vie, test à la sueur, complications... • Imagerie (RMN Xe 129)
RECOVER (UK, Irlande) NCT04602468	10/2020	937	• Spirométrie, LCI, CT thoracique, bactériologie, sinus, nutrition, symptômes digestifs et foie, impact sur l'antibiothérapie, impact sur l'adhésion au reste du traitement
BEGIN (USA) NCT04509050	10/2020	210	• Croissance de l'enfant
HERO-2 (USA) NCT04798014	05/2021	860	• Données cliniques, exacerbations, modifications du traitement quotidien
MAYFLOWERS (USA) NCT04828382	09/2021	285	• Étude prospective pendant et 2 ans après une grossesse
CAN-IMPACT (Canada) NCT05200429	11/2021	500	• Efficacité à long terme, biomarqueurs, activité physique, qualité de vie, modifications de traitement

conséquences à l'horizon 2030 de 3 scénarios: disponibilité dès 2021, disponibilité tardive, en 2025, et absence de disponibilité. Par rapport au 3^e, le 1^{er} scénario permettrait, en 2030, une réduction de 60% du nombre de patients sévèrement malades (VEMS < 40% de la valeur prédite ou pr), une augmentation de 18% du nombre de patients dont l'atteinte respiratoire reste légère (VEMS ≥ 70% pr) et un gain d'espérance de vie de 9,2 années en 10 ans.

ETI: le modèle de soins de la maladie va changer

Avec une espérance de vie se rapprochant de la normale, le modèle de soins de la mucoviscidose va nécessairement évoluer et s'alléger. Le rôle de pneumologues dédiés ira croissant. Héritage en partie de la pandémie, des modalités alternatives au suivi hospitalier se développeront, avec l'aide des nouvelles technologies (74-76).

La tolérance (données récentes), interférences, rash...

L'utilisation d'ETI nécessite la prise en compte d'interférences médicamenteuses, dont les principales concernent des antifongiques (risque de surdosage d'ivacaftor, davantage avec l'itraconazole qu'avec le fluconazole) et la rifampicine (inactivation de l'ivacaftor). Une surveillance trimestrielle des taux d'enzymes hépatiques est indiquée au cours de la première année. Chez 1-2% des patients, les taux de transaminases peuvent excéder de plus de 8 fois la limite supérieure de la normale. Si les transaminites sont habituellement bénignes et temporaires, ce n'est pas toujours vrai (77-79).

Il n'est pas exclu que d'exceptionnels cas de cataracte non congénitale aient pu être liés à la prise d'ivacaftor (80), ce qui nécessite une surveillance ophtalmologique espacée.

Les manifestations cutanées sont hétérogènes (81-87) et surviennent dans près de 5% des cas, surtout au cours des 10 premiers jours. Elles sont plus fréquentes chez les patientes et la prise de contraceptifs oraux pourrait y prédisposer. La prise en charge est variable, de l'usuelle abstention ou la simple prise de traitements locaux et d'antihistaminiques à un recours temporaire aux corticoïdes, un essai de désensibilisation (81, 84), voire une interruption temporaire du traitement.

L'effet d'ETI sur la pression artérielle a été précisé par 2 études. La première a décrit après 1 an de traitement chez 134 adultes d'un âge moyen de 33 ans des valeurs moyennes passant de 120/75mmHg

à 127/81mmHg. Durant cette période, le pourcentage de patients présentant une hypertension de stade 1 ou 2 a augmenté de 35 à 63% (88). La seconde a rapporté endéans le premier mois de traitement l'apparition d'une hypertension artérielle nécessitant un traitement chez 4 patients d'une cohorte de 79 (89).

Les effets d'ETI sur le psychisme ont été sous-estimés par les études de phase III et restent à préciser. Si, globalement, les scores évaluant anxiété et dépression s'améliorent sous ETI, des situations de «brouillard mental», de confusion et d'anxiété sont rapportées, probablement hétérogènes, et qui pourraient en partie être liées à de spectaculaires changements de perspectives de vie, voire à une impression de dépendance d'un médicament miracle (90-94).

Quelques rares effets secondaires présumés qui avaient échappé aux études de phase III sont maintenant rapportés, parfois seulement sous forme d'observations isolées. Si ETI améliore rapidement le confort digestif (95), une surprenante série américaine provenant de 2 centres suivant quelque 500 patients sous ETI signale 7 tableaux de douleurs abdominales (5/7 dans les 4 premiers jours) ayant mené à une cholécystectomie (96). Des douleurs testiculaires précoces et transitoires ont récemment été rapportées (97), ainsi qu'un cas d'hypervitaminose A aiguë après 8 mois de traitement (98) et la survenue d'un bloc auriculo-ventriculaire sous ivacaftor (99).

ETI: écueils anticipés

L'adhésion au traitement reste un élément clé du suivi de la maladie (100). Un premier écueil est le risque d'un abandon prématuré de composantes du traitement symptomatique, avant qu'il ait été montré qu'il ne réduirait pas l'efficacité des modulateurs (101).

L'effet des MHE sur la fonction pancréatique exocrine intrigue (102, 103). L'insuffisance pancréatique exocrine concerne environ 85% des patients. Elle se développe le plus souvent *in utero*.

Des épisodes récurrents de pancréatite constituent une complication classique de la maladie, essentiellement chez les patients ne présentant pas d'insuffisance pancréatique exocrine. Chez ces derniers, une diminution de la fréquence de ces épisodes sous modulateurs a été rapportée (104, 105). Chez le nourrisson et le jeune enfant présentant une insuffisance

pancréatique exocrine, l'élastase fécale peut augmenter un peu sous modulateurs. Troublant, de plus nombreux cas de pancréatite ont été rapportés dans cette population (106-108). À relever aussi l'observation fascinante mais avec peu de recul de 2 nourrissons porteurs du génotype F508del/F508del nés sans insuffisance pancréatique exocrine après que leur mère ait reçu ETI pendant la grossesse, dans un cas pour son traitement (109), dans l'autre pour tenter d'éviter un ileus méconial (110).

Aux États-Unis, en 2019, 7% des patients étaient obèses et 17% en surpoids; 31% des patients adultes étaient en surpoids (IMC: 25-29.9) ou obèses (IMC \geq 30). La proportion de patients obèses a plus que quadruplé en 20 ans. La pauvreté, un VEMS préservé et l'absence d'insuffisance pancréatique sont associés à l'obésité (111). L'arrivée d'ETI aggravera cette tendance: la prise de poids qu'elle entraîne est très significative. Ses déterminants sont multiples et imparfaitement distingués. Dans l'étude de Burgel (25), la prise de poids moyenne après 3 mois de traitement atteignait 4,2kg. Surpoids et obésité ont leur cortège attendu de complications: troubles du sommeil, hypertension, diabète, stéatose hépatique, hypercholestérolémie, impact psychologique... Une réorientation plus qualitative de l'alimentation sera nécessaire, après que, pendant des décennies parfois, l'aspect hypercalorique ait été privilégié. Une approche personnalisée est indiquée, où le sport est à encourager et un support psychologique doit pouvoir être proposé. La place d'autres interventions n'est pas établie (112-114).

ETI: inconnues

Une des données les plus inattendues du registre US de 2020 est le quasiment triple du nombre de grossesses par rapport à 2019, alors que la pandémie n'a pas eu d'effet similaire au niveau de la population générale. La contribution respective d'une amélioration de fertilité sous ETI et celle de facteurs psychologiques liés par exemple au changement de perspectives de vie n'est pas connue. Les données concernant les modulateurs pendant la grossesse sont plutôt encourageantes, mais restent très limitées, de sorte que la position de base est d'éviter leur usage. Elle fait cependant à chaque fois l'objet d'une analyse bénéfices/risques, notamment parce que l'interruption du traitement chez une patiente dont l'atteinte respiratoire est modérée ou sévère peut être très mal supportée (115-120). Une première étude prospective est en cours (121).

L'impact des modulateurs sur le foie reste ambigu (122-124). Chez les patients sans atteinte hépatique, un bénéfice à moyen et long terme est possible, mais reste à préciser. Chez les patients cirrhotiques, une prudence redoublée est nécessaire. Des accidents ont été rapportés sous ivacaftor et lumacaftor (125). Des données fragmentaires suggèrent qu'ETI peut être utilisé prudemment, avec un grand bénéfice pulmonaire (125, 126). Certains privilégient la dose minimale efficace pour induire un bénéfice pulmonaire et une réduction substantielle du taux de chlorure dans la sueur. Des dosages sanguins de modulateurs peuvent trouver là une indication. Les techniques existent (127-132) mais sont encore peu répandues et ne sont pas commercialisées. On peut s'en étonner: les taux obtenus avec une dose standard d'ivacaftor sont variables d'un patient à l'autre, et un bénéfice maximal ne nécessite pas toujours un taux maximal. Chez une fillette de 7 ans présentant un développement mammaire sous ivacaftor, Eyaratnam et al. ont ainsi obtenu la disparition de l'effet secondaire tout en maintenant le bénéfice avec une dose quotidienne correspondant au quart de la dose initiale (132). Ces dosages permettraient également de vérifier l'adhésion au traitement.

Chez les patients porteurs d'une greffe pulmonaire, l'usage d'ETI semble délicat et peu utile (133-135). Chez ceux porteurs d'une greffe hépatique, il se révèle contributif et paraît bien toléré (136, 137).

ETI: accompagner la transition

Pour la majorité des patients, ETI éclaircira l'avenir. Sa prescription doit être accompagnée par toute l'équipe de chaque centre, psychologue et diététicien en particulier. Une information en amont concernera les bénéfices escomptés, de manière optimiste mais sans euphorie, les interactions médicamenteuses, et les effets secondaires souvent précoces, variés mais habituellement très transitoires. Une disponibilité médicale toute particulière en début de traitement est nécessaire, comme un suivi clinique et biologique. Éviter l'interruption prématurée du traitement symptomatique reste une priorité actuelle. Un support personnalisé doit permettre de réorienter l'alimentation, d'encourager l'activité sportive et de faire face aux perspectives nouvelles.

ETI: un coût indécemment?

Complètement opaque, le coût des modulateurs est depuis le début considéré comme exorbitant et fait scandale (138-145). Il illustre la dérive du créneau des médicaments orphelines, qui, de repoussoir qu'il était en raison de l'étroitesse des marchés, a bénéficié de tant de faveurs des régulateurs qu'il s'est transformé en eldorado de l'industrie pharmaceutique (146-148). ETI est d'une efficacité révolutionnaire, et les patients en ont absolument besoin, mais les économistes de la santé aboutissent unanimement à la conclusion que le rapport coût/efficacité n'est pas raisonnable (149-151). Offrir à un patient 1 année de vie en bonne santé coûterait plus de 840.000€ (ICER/QALY). Le prix exigé par la firme dans des processus de négociations secrètes semble concrétiser une logique de profit maximal et devrait être réduit dans une très large proportion. Il est totalement inaccessible à de nombreux pays où la maladie est fréquente (en Europe de l'Est, au Maghreb, en Amérique du Sud...). Il est en outre de nature à contribuer à déstabiliser les systèmes de soins de santé solidaires d'Europe de l'Ouest. Deux publications récentes laissent peu de doute. Une étude de la KU Leuven montre comme le prix officieux des modulateurs en Europe résulte de rapports de force anormaux: il est insensé par exemple que le Kalydeco® et le Symkevi® (tezacaftor et ivacaftor) - Kalydeco® soient 2 fois plus chers en Espagne qu'en Belgique, l'Orkambi® (lumacaftor et ivacaftor) 3 fois plus coûteux en Pologne qu'en Suisse (152). Surtout, les coûts de production d'ETI ne correspondraient qu'à quelques pourcents du prix exigé (144). Une action politique au niveau européen est urgente pour revoir les privilèges accordés au créneau des médicaments orphelines et obtenir une transparence des prix (153).

ETI: la Belgique à la traîne

En avril 2021, la Belgique annonce le remboursement de 2 modulateurs très coûteux mais d'efficacité modeste (Orkambi® et Symkevi®-Kalydeco®). Sauf éventuellement pour les plus jeunes patients, c'est peu compréhensible puisqu'ETI, beaucoup plus efficace, est déjà à nos portes. En juillet 2021, à un moment où la France, comme d'autres pays européens, rembourse la trithérapie, l'entreprise de fabrication Vertex entame de longues négociations avec l'INAMI. En janvier 2022, la Belgique est isolée en Europe, où plus de 20 pays qui l'entourent remboursent ETI et décident, pour certains, de le faire très logiquement dès l'âge de 6 ans, comme l'Agence européenne du médicament vient d'en

confirmer l'indication. Le 2 juillet 2022, la firme, en position de force, annonce qu'elle se retire des négociations, ce qui implique de nouveaux longs reports d'une décision. La situation de l'INAMI devient intenable: l'entreprise de fabrication est inflexible, et le temps passé sans accord correspond de plus en plus clairement à une forme de non-assistance à personne en danger. C'est en particulier vrai parce que durant toutes ces négociations, la firme a suspendu l'accès compassionnel à la trithérapie. Or les données françaises concernant le caractère salvateur de cet accès compassionnel sont univoques et spectaculaires (25, 154). Le 15 juillet 2022, le gouvernement belge annonce le remboursement de la trithérapie au 1^{er} septembre 2022.

ETI: ceux qui n'en bénéficieront pas

Pour des raisons principalement liées à la pharmacogénétique, il n'existe pas de médicaments dont chaque patient bénéficie de manière optimale. ETI n'échappe pas à cette règle (155). Néanmoins, presque tous les patients porteurs d'au moins une copie de la mutation F508del en bénéficieront grandement (28, 154). La très rare présence d'allèles complexes peut annihiler la réponse à ETI (156, 157). En Europe, la proportion de patients inéligibles à ETI varie selon les pays. Elle a été évaluée à 12% au niveau du continent, mais varie de 2,3% en Irlande à plus

de 50% dans un pays comme l'Arménie (158). Elle est en outre nettement plus élevée parmi les minorités ethniques (159). Le poids mental de cette inéligibilité à ETI a été souligné (160). Les mutations de classe 1a (cf tableau 1) resteront inaccessibles à l'approche des modulateurs. Pour elles, d'autres approches sont en cours d'étude, indépendantes du génotype et donc susceptibles d'aider un jour tous les patients (161). Pour les mutations de classe 1b, l'avènement d'un translecteur efficace peut être espéré (162). La plupart des mutations sont très rares, non classifiées ou encore trop mystérieuses (N1303K...). La place d'essais cliniques de taille 1 est ici à considérer (163-165), comme l'évaluation individuelle de l'efficacité d'ETI par des biomarqueurs (166).

Conclusion

L'accès à la première trithérapie représente un jalon pour la majorité des personnes atteintes de mucoviscidose. Il donne du sens à la plupart des efforts déployés depuis 30 ans par les patients, parents, soignants, chercheurs. Au niveau politique européen, une réforme des privilèges accordés au créneau des médicaments orphelines est nécessaire, garantissant en particulier une transparence des coûts.

Références sur www.percentile.be