

Mucoviscidose

Maladie génétique

- **Autosomique**

Touche également les deux sexes

- **Récessive**

Les hétérozygotes (parents) ont un phénotype normal
(ils ne présentent aucun de signe de la maladie)

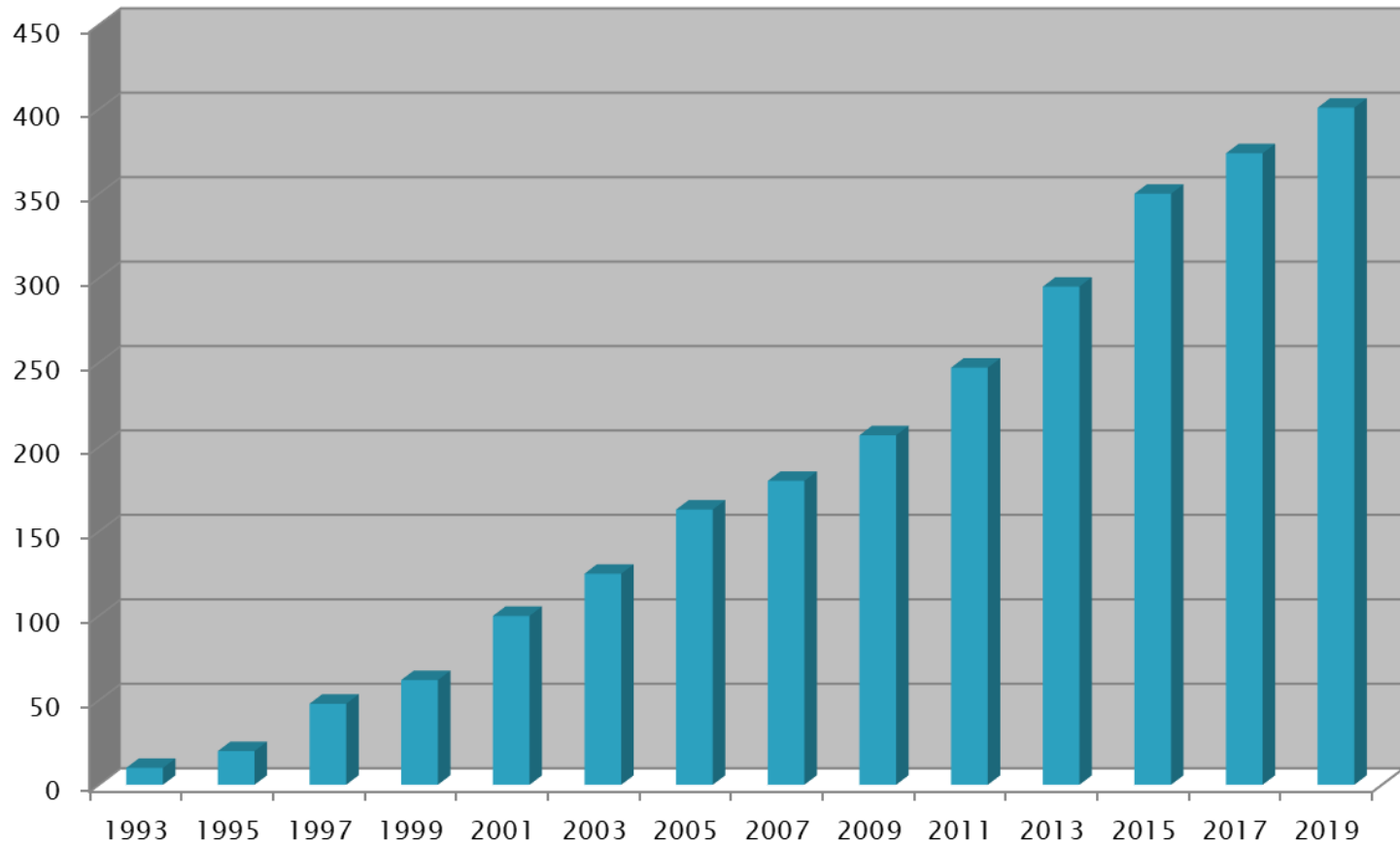
- **Liée à des mutations du gène CFTR**

(CF Transmembrane conductance Regulator)

Bras long du chromosome 7

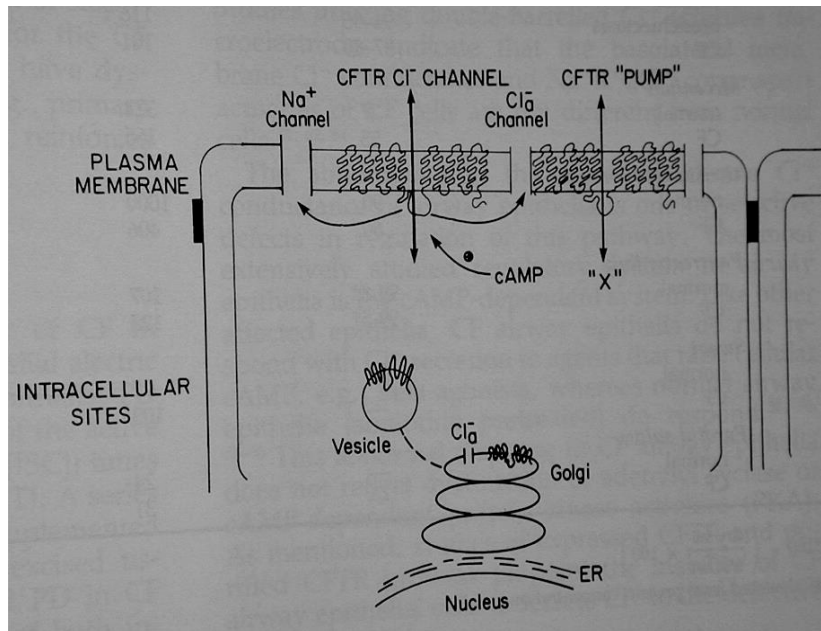
CRCM Lyon Adultes

File active CRCM Lyon adulte



Protéine CFTR

- ▶ Polypeptide monobrin glycosylé de 1480 acides aminés
- ▶ Canal chlore contrôlé par l'AMP cyclique
 - Régulation d'autres canaux ioniques
 - Équilibre hydro-électrolytique et rhéologique des sécrétions
 - Taux de chlore sudoral



- Protéine native non glycosylée => intracellulaire
- Forme mature glycosylée => membrane cytoplasmique (pôle apical)

Gène CFTR : Mutations

- **Plus de 2000 mutations répertoriées le long du gène**
 - **ΔF 508** (> 60 % des allèles)
Délétion de 3 nucléotides => perte phénylalanine en position 508
 - **G551D, S549I, A455E et G542X**
Dix à 20 % des mutations non-ΔF 508
Autres allèles, beaucoup plus rares
- **Absence de protéine CFTR fonctionnelle au pôle apical des cellules épithéliales**

Mucoviscidose : Diagnostic

▶ Diagnostic Positif

- Test sudoral : clef du diagnostic
 - Positif : chlore (et du sodium) ≥ 60 mmol/litre
 - Poids de sueur > 100 mg
- Biologie moléculaire
- Différences de potentiel de la muqueuse nasale

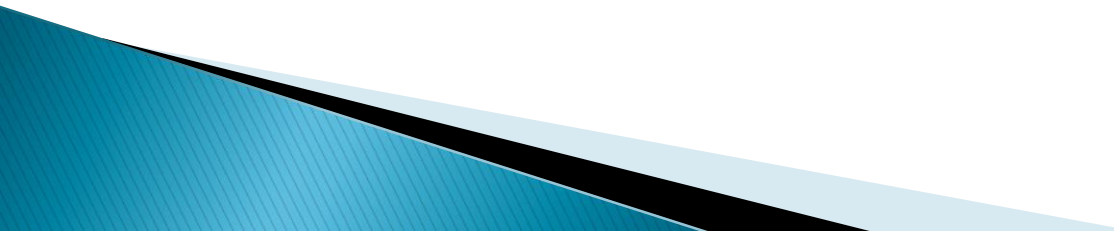
▶ Dépistage néonatal

▶ Diagnostic anténatal

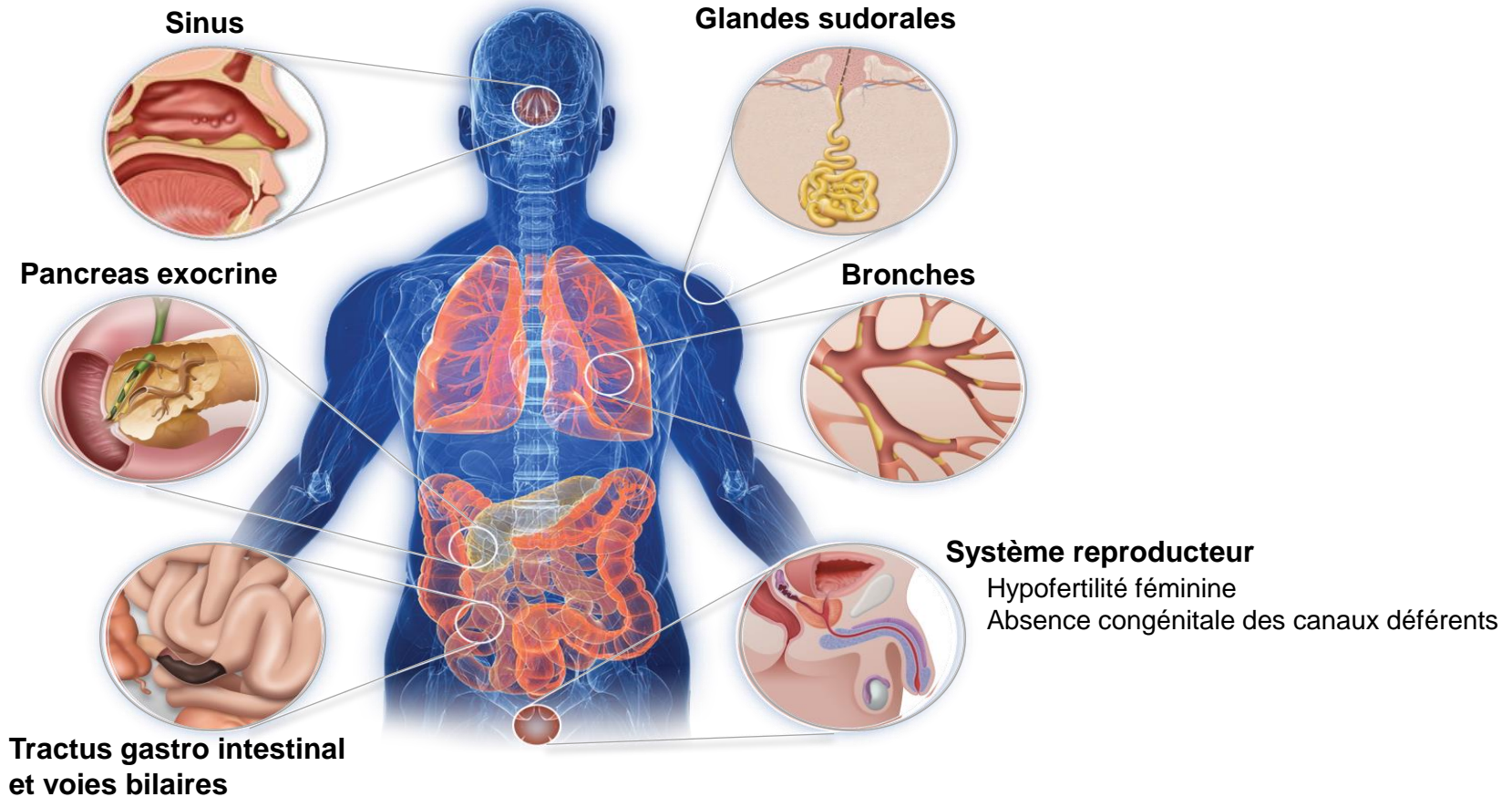
Le dépistage néo-natal systématique

- ▶ Généralisé en France en 2002
- ▶ À la maternité, au 3ème jour de vie
- ▶ Goutte de sang sur papier buvard
- ▶ Dosage de trypsine immuno-réactive.
- ▶ Si TIR élevée, recherche des trente mutations les plus fréquentes

La mucoviscidose est une maladie multiviscérale

- ▶ Atteinte des voies aériennes (ORL et bronchiques)
 - ▶ Atteinte pancréatique
 - ▶ Atteinte intestinale
 - ▶ Atteinte hépatique
 - ▶ Atteinte du tractus génital
- 

La mucoviscidose est une maladie multiviscérale



Atteinte des voies aériennes

- ▶ ORL: sinusite chronique et polypose
- ▶ Bronchique: bronchopneumopathie obstructive évoluant vers des dilatations des bronches et progressivement vers une insuffisance respiratoire

Atteinte pancréatique

- ▶ **Fonction exocrine:** Absence d'enzymes digestives entraînant une stéatorrhée

Dénutrition = balance énergétique déséquilibrée

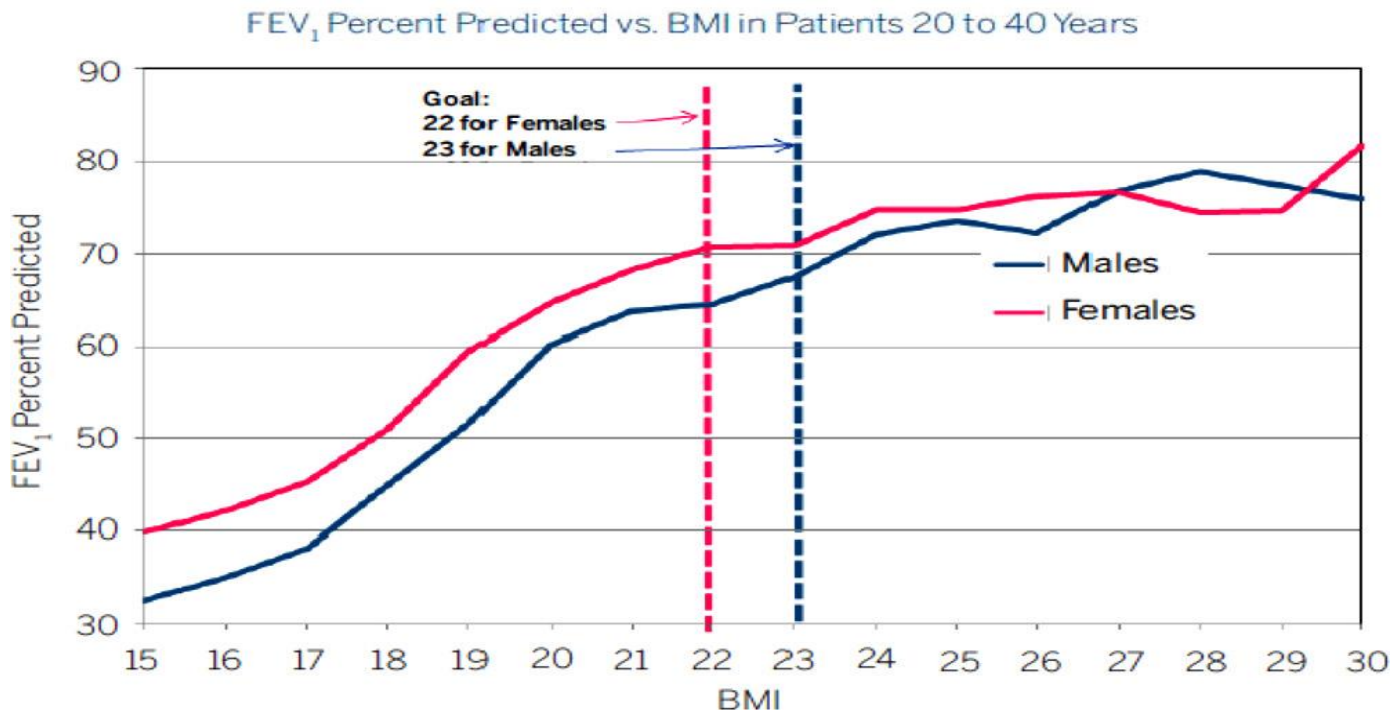
➤ **Pertes:** Digestives (pertes fécales, vomissements) et/ou Urinaires (en cas de diabète)

➤ **Dépenses** Métabolisme de base augmenté, suppuration bronchique et inflammation, augmentation du travail ventilatoire

➤ **Apports:** Infection et/ou inflammation, oesophagite, douleurs abdominales, état dépressif

Atteinte pancréatique

- ▶ Corrélation entre l'état nutritionnel et l'état respiratoire



Prise en charge nutritionnelle

- ▶ Un apport (hyper)calorique riche en graisses (ac.gras polyinsaturés) (130 à 150% des apports recommandés pour l'âge)
- ▶ Des enzymes pancréatiques à posologies individuelles
- ▶ Une vitaminothérapie A, D, E, K

Atteinte pancréatique endocrine

- ▶ Le plus souvent asymptomatique
- ▶ Différent du diabète de type I ou II
- ▶ Penser à l'évoquer
 - amaigrissement ou non prise de poids
 - Dégradation de la fonction respiratoire
 - Mauvaise efficacité de l'antibiothérapie
- ▶ Prise en charge complexe, adaptée au patient

Atteinte digestive

- ▶ Reflux gastro-oesophagien
- ▶ Constipation
- ▶ Syndrome d'occlusion intestinale distale SOID

Atteinte hépatique

- ▶ Souvent précoce
- ▶ Evolution vers une cirrhose avec hypertension portale parfois sévère
- ▶ Mécanismes complexes multiples: biliaire, vasculaire...
- ▶ Greffe hépatique

Atteinte génitale

- ▶ Chez l'homme: agénésie des canaux déférents chez 97% des patients
- ▶ Chez la femme: hypofertilité variable
- ▶ Grossesse: fonction de l'atteinte respiratoire et nutritionnelle

Les progrès possibles

⇒ Absence de CFTR

- Anomalies du mucus (épais et visqueux)
 - Infection microbienne (spécifique)
S. aureus, P. aeruginosa...
 - Réaction inflammatoire exagérée
- ⇒ Altération ± rapide du poumon

Traitement étiologique

Drainage

Antibiotiques

Anti-inflammatoires

**Chirurgie
Insuffisance respiratoire
Transplantation**

Thérapie génique


Modèles cellulaires

- ◆ Efficacité des différents vecteurs
- ◆ Transfections effectives
- ◆ Expression prolongée de CFTR

Essais cliniques

- ◆ Efficacité limitée des vecteurs
- ◆ Expression réduite de CFTR
- ◆ Réaction immune de l'hôte


Thérapie protéique



**G542X
(10%)**

Classe I
Absence de synthèse


This diagram shows a CFTR protein with a normal structure but no synthesis, indicated by the absence of the protein's characteristic features.



**F508del
(70%)**

Classe II
Blocage maturation

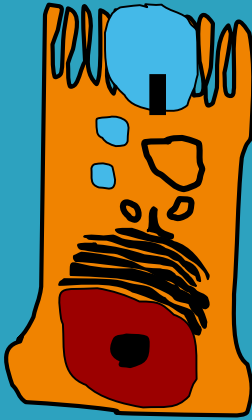
This diagram shows a CFTR protein with a normal structure but a block in maturation, indicated by the presence of a blue lightning bolt symbol.



A445E

Classe V
Synthèse Réduite


This diagram shows a CFTR protein with a normal structure but reduced synthesis, indicated by the presence of a black vertical bar at the top.



**G551D
(2-5%)**

Classe III
Régulation ouverture

This diagram shows a CFTR protein with a normal structure but a regulation of opening, indicated by the presence of a black vertical bar at the top.



R117H

Classe IV
Conductance altérée

This diagram shows a CFTR protein with a normal structure but an altered conductance, indicated by the presence of a blue lightning bolt symbol.

Thérapie protéique personnalisée

Restaurer une fonction « normale » à la protéine CFTR

Personnalisée: basée sur les anomalies *CFTR* des patients

Défaut de fonctionnement de la protéine (cl III, IV, V)

POTENTIATEUR

Défaut de fonctionnement de la protéine
Classes III, IV, V, VI
Vx-770 (Ivacaftor)

Défaut de maturation de la protéine (cl II)

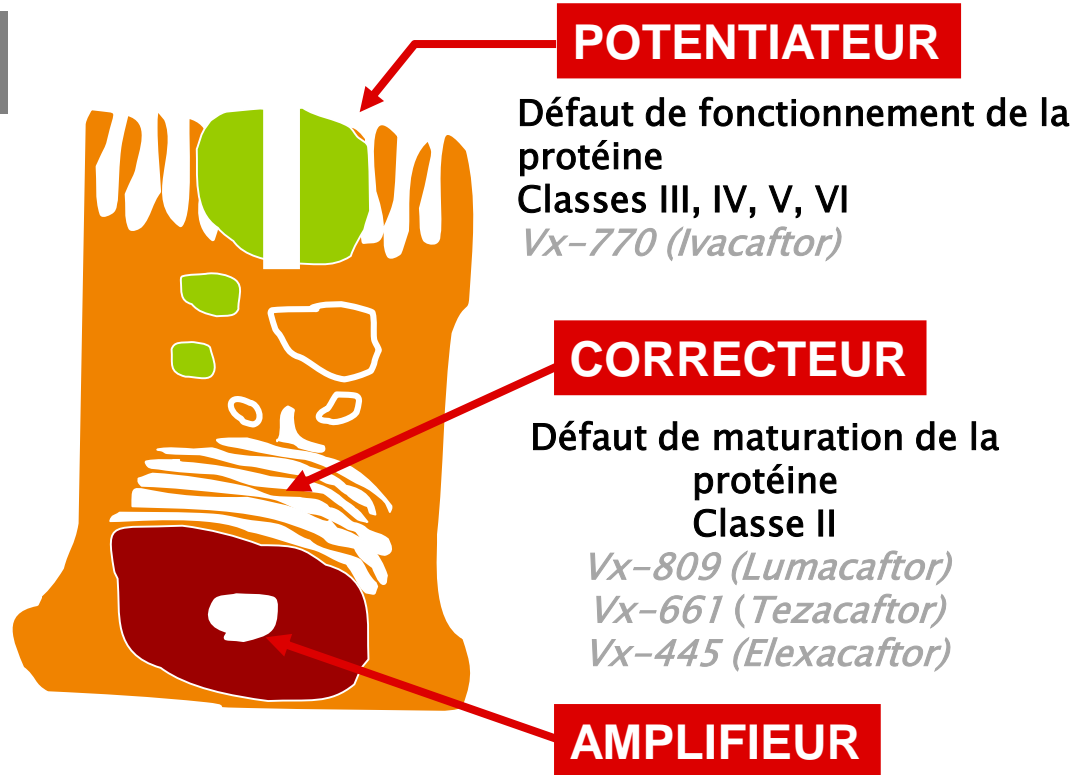
CORRECTEUR

Défaut de maturation de la protéine
Classe II

Vx-809 (Lumacaftor)
Vx-661 (Tezacaftor)
Vx-445 (Elexacaftor)

Défaut de synthèse de la protéine (cl I)

AMPLIFIEUR



KALYDECO (IVACAFTOR)

- ▶ Traitement Potentiateur
- ▶ Amélioration du VEMS de 10% et ralentissement du déclin de la fonction respiratoire
- ▶ AMM depuis 2012, étendue en 2015 puis 2017
- ▶ G551D, G178R, G551S, S549N, S549R, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D
- ▶ A partir de 2 ans
- ▶ Seulement 2% de la population en France

ORKAMBI (LUMACAFTOR et IVACAFTOR)

- ▶ Traitement correcteur et potentiateur
- ▶ AMM 2016 pour les patients DF508/DF508 (43% des patients) à partir de 6 ans
- ▶ Amélioration de 2 à 5% VEMS, surtout diminution de 40 à 60% des exacerbations
- ▶ 1 / 3 des patients non répondeurs
- ▶ Tolérance moyenne (bronchospasme)
- ▶ Interactions médicamenteuses (inducteur enzymatique)
- ▶ Seulement 16% des patients traités en France

SYMKEVI (TEZACAFTOR et IVACAFTOR)

- ▶ Traitement correcteur et potentiateur
- ▶ AMM fin 2020 pour patients homozygotes DF508 mais aussi hétérozygotes avec fonction résiduelle
- ▶ Efficacité comparable à l'Orkambi
- ▶ Bonne tolérance clinique
- ▶ Moins d'interactions médicamenteuses

KAFTRIO (ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR)

- ▶ Association de deux correcteurs et d'un potentiateur
- ▶ AMM fin 2020, disponible depuis juillet 2021
- ▶ Patients de 12 ans et plus, homozygotes DF508 ou hétérozygotes DF508 et fonction minimale
- ▶ Amélioration de 15% de la fonction respiratoire, prise de poids, diminution majeure des exacerbations
- ▶ Bonne tolérance clinique

Autres mutations, mutations rares?

- ▶ Une aide au développement de traitements personnalisés : les organoïdes
- ▶ Evaluation de la réponse des patients à un modulateur à partir de leur propres cellules
 - cellules nasales
 - muqueuse rectale