

Mucoviscidose : nouvelles thérapeutiques ciblant le gène *CFTR*

En bref

Marie-Caroline HUSSON

Rédactrice en chef

En bref. Mucoviscidose : nouvelles thérapeutiques ciblant le gène *CFTR*

La mucoviscidose, connue sous le nom de fibrose kystique du pancréas, est une maladie génétique récessive autosomique touchant plusieurs organes. C'est la plus fréquente dans la population caucasienne. L'atteinte pulmonaire reste la principale cause de mortalité (7,9 pour 1 000 malades, âge médian de 31,3 ans) et de morbidité. Cette pathologie est corrélée à des mutations du gène de la conductance transmembranaire -*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (CFTR)*- (plus de 2 000 variants identifiés), se traduisant par un dysfonctionnement des canaux chlorure à la surface cellulaire. Ces mutations peuvent être regroupées en 6 classes : classe I, II et III pour les formes plus sévères et à une insuffisance pancréatique exocrine, classes IV, V et VI pour les formes moins sévères avec une suffisance pancréatique.

Les manifestations cliniques se déclarent à des âges variables. Chez le nouveau-né et le nourrisson, l'iléus méconial est la manifestation la plus précoce et la plus grave de la mucoviscidose. Chez le jeune enfant, l'atteinte respiratoire peut être peu symptomatique voire asymptomatique, évoluant par poussées successives au cours des années, souvent liées à des infections broncho-pulmonaires. **Complications** : l'atteinte pulmonaire (aigüe, la plus fréquente) associée à des infections bronchiques à répétition ; l'insuffisance pancréatique exocrine (extrapulmonaire la plus fréquente) pouvant aboutir à une diminution de la sensibilité ou production d'insuline, (chez l'adulte, le diabète est la 3^e complication la plus fréquente) ; le syndrome d'obstruction intestinale distale (fréquente) ; l'atteinte hépatique -cirrhose biliaire, stéatose - (3^e cause de mortalité).

Le diagnostic de la mucoviscidose est souvent posé avant l'âge de 6 semaines sur la base d'un diagnostic néonatal, de symptômes respiratoires ou digestifs, ou d'antécédents familiaux.

Il peut également être évoqué plus tardivement chez l'enfant ou l'adulte. **Le diagnostic anténatal** consiste en un dosage de la trypsine immunoréactive sur le sang prélevé au 3^{ème} jour après la

naissance (J3) lors de la réalisation du test de Guthrie* ou test du buvard*. Le test de la sueur détermine la concentration sudorale des ions chlorures et/ou sodium et reste le test diagnostic de référence.

L'exploration respiratoire comporte spirométrie, lavage bronchoalvéolaire, index de clairance pulmonaire, examens radiologiques : radiographie pulmonaire, scanner thoracique, IRM.

La prise en charge, pluridisciplinaire, est dès le diagnostic symptomatique : kinésithérapie respiratoire, thérapeutique majeure ; fluidification du mucus : nébulisation de dornase alfa (PULMOZYME®) ou de sérum salé hypertonique (MUCOCLEAR®, NEBUSAL®) ; anti-inflammatoires (corticoïdes ibuprofène, azithromycine) ; régime hypercalorique hyperprotidique (état nutritionnel) ; concentrés enzymatiques (insuffisance pancréatique exocrine) ; suppléments en vitamines liposolubles, électrolytes, oligo-éléments ; prokinétiques et antisécrétoires gastriques si RGO ; acide ursodésoxycholique si atteinte hépatique ; insulinothérapie si diabète ; transplantation pulmonaire si insuffisance respiratoire.

De nouvelles stratégies thérapeutiques permettent de restaurer une activité du canal *CFTR*. Elles associent au traitement symptomatique des médicaments modulateurs ciblant spécifiquement la protéine en cause : les « correcteurs » (lumacaftor, tezacaftor, elexacaftor) et les « potentiateurs » (ivacaftor) de la protéine *CFTR*. Ils sont administrés seuls ou en association dans des indications définies : tezacaftor/ivacaftor ou ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor ou lumacaftor/ivacaftor. D'autres modulateurs du *CFTR* sont en cours d'étude. Pour les malades réfractaires aux modulateurs *CFTR*, la thérapie génique vise à remplacer un gène défectueux par un gène sain. L'éducation thérapeutique fait partie intégrante du parcours de soin.

Mots-clés : elexacaftor, gène *CFTR*, ivacaftor, lumacaftor, modulateur *CFTR*, mucoviscidose, tezacaftor, thérapie génique.

Abstract. Cystic fibrosis: new therapies targeting the *CFTR* gene

Cystic fibrosis of the pancreas is an autosomal recessive genetic disease affecting multiple organs. It is most common in the Caucasian population. This pathology is correlated with mutations in the transmembrane conductance gene - *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (CFTR)* - resulting in dysfunction of the chloride channels on the cell surface. These mutations can be grouped into 6 classes: class I, II and III for more severe forms and with exocrine pancreatic insufficiency, and classes IV, V and VI for less severe forms with pancreatic sufficiency.

The clinical manifestations appear at varying ages. In newborns and infants, meconium ileus is the earliest and most severe manifestation of cystic fibrosis. In young children, respiratory involvement may be little symptomatic or even asymptomatic, progressing by successive outbreaks over the years, often linked to bronchopulmonary infections. **Complications**: pulmonary involvement associated with recurrent bronchial infections; exocrine pancreatic insufficiency which can lead to a decrease in sensitivity or production of insulin ; distal bowel obstruction syndrome ; hepatic damage - biliary cirrhosis, steatosis).

The diagnosis of cystic fibrosis is often made before the age of 6 weeks. **Antenatal diagnosis** consists of an assay of immunoreactive trypsin on the blood taken on the 3rd day after birth when performing the Guthrie test * or blotter test *. **The sweat test** determines the sweat concentration of chloride and/or sodium ions and remains the reference diagnostic test.

CFTR gene

Respiratory exploration includes spirometry, bronchoalveolar lavage, pulmonary clearance index, radiological examinations: chest x-ray, chest scanner, MRI.

The multidisciplinary care is from symptomatic diagnosis: respiratory physiotherapy, major therapy; fluidization of mucus ; anti-inflammatory drugs (ibuprofen corticosteroids, azithromycin); high calorie high protein diet (nutritional status) ; enzyme concentrates (exocrine pancreatic insufficiency); supplements with fat-soluble vitamins, electrolytes, trace elements; gastric prokinetics and antisecretories if GERD; ursodeoxycholic acid if hepatic damage; insulin therapy if diabetes; lung transplantation if respiratory failure.

New therapeutic strategies make it possible to restore activity of the *CFTR* channel. They combine symptomatic treatment with modulating drugs specifically targeting the protein in question: "correctors" (lumacaftor, tezacaftor, elexacaftor) and "potentiators" (ivacaftor) of the *CFTR* protein. They are administered alone or in combination in defined indications: tezacaftor / ivacaftor or ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor or lumacaftor / ivacaftor. Other modulators of *CFTR* are under study. For patients refractory to *CFTR* modulators, **gene therapy** aims to replace a defective gene with a healthy gene.

Therapeutic education is an integral part of the care journey.

Keywords: *CFTR* gene, cystic fibrosis of the pancreas, elexacaftor, gene therapy, ivacaftor, lumacaftor, tezacaftor