

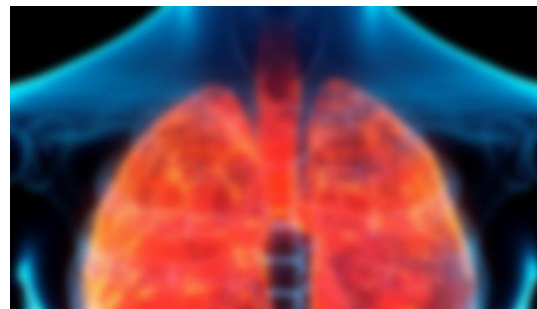


**StaPath**  
Staphylococcal Pathogenesis

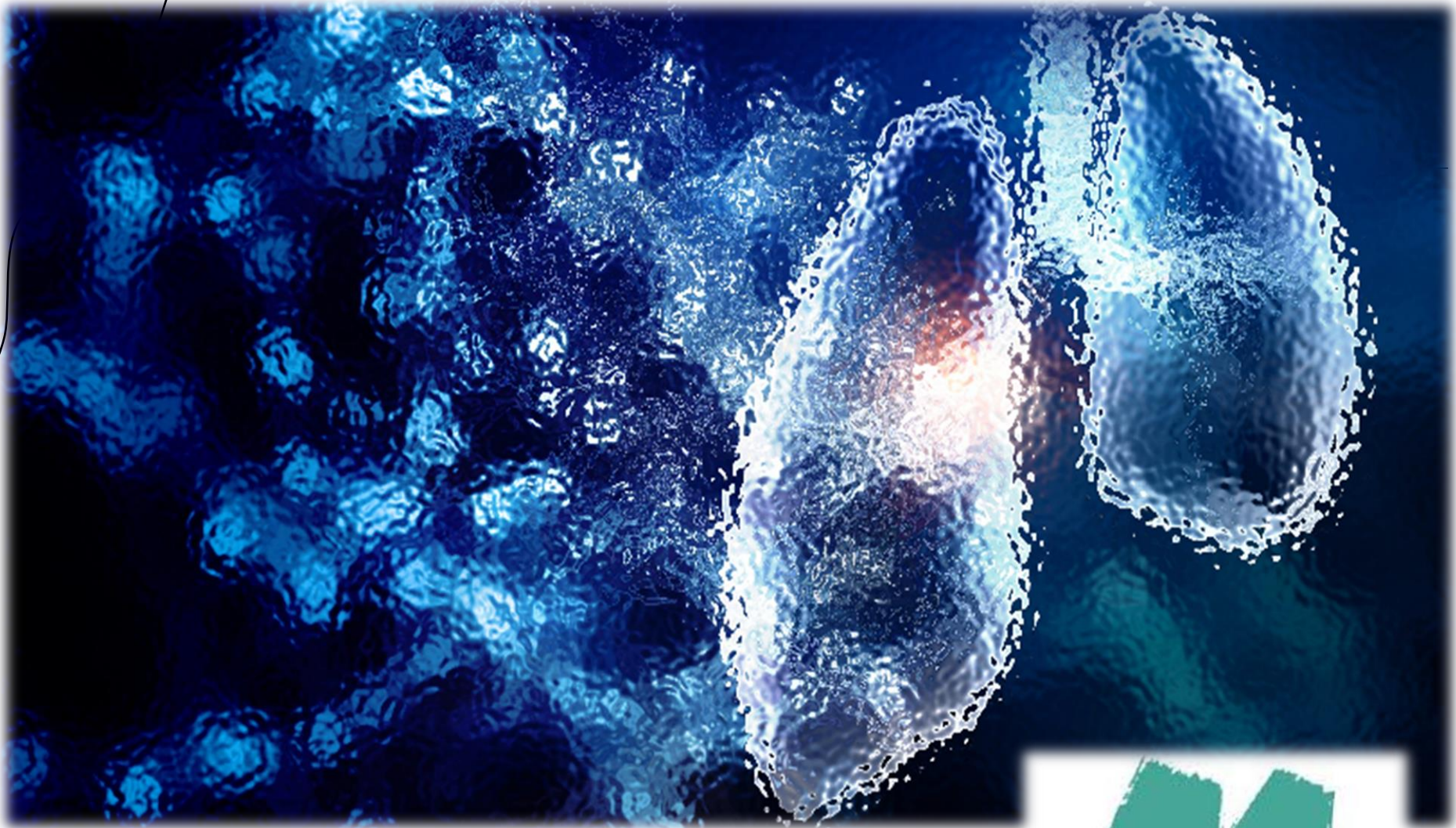


# Les modulateurs de la protéine CFTR, histoire d'un succès contre la mucoviscidose

Anne Doléans-Jordheim




<https://www.pourlascience.fr/sd/medecine/un-grand-pas-en-avant-dans-la-lutte-contre-la-mucoviscidose-18561.php>



↪ Aucun conflit d'intérêt MAIS....

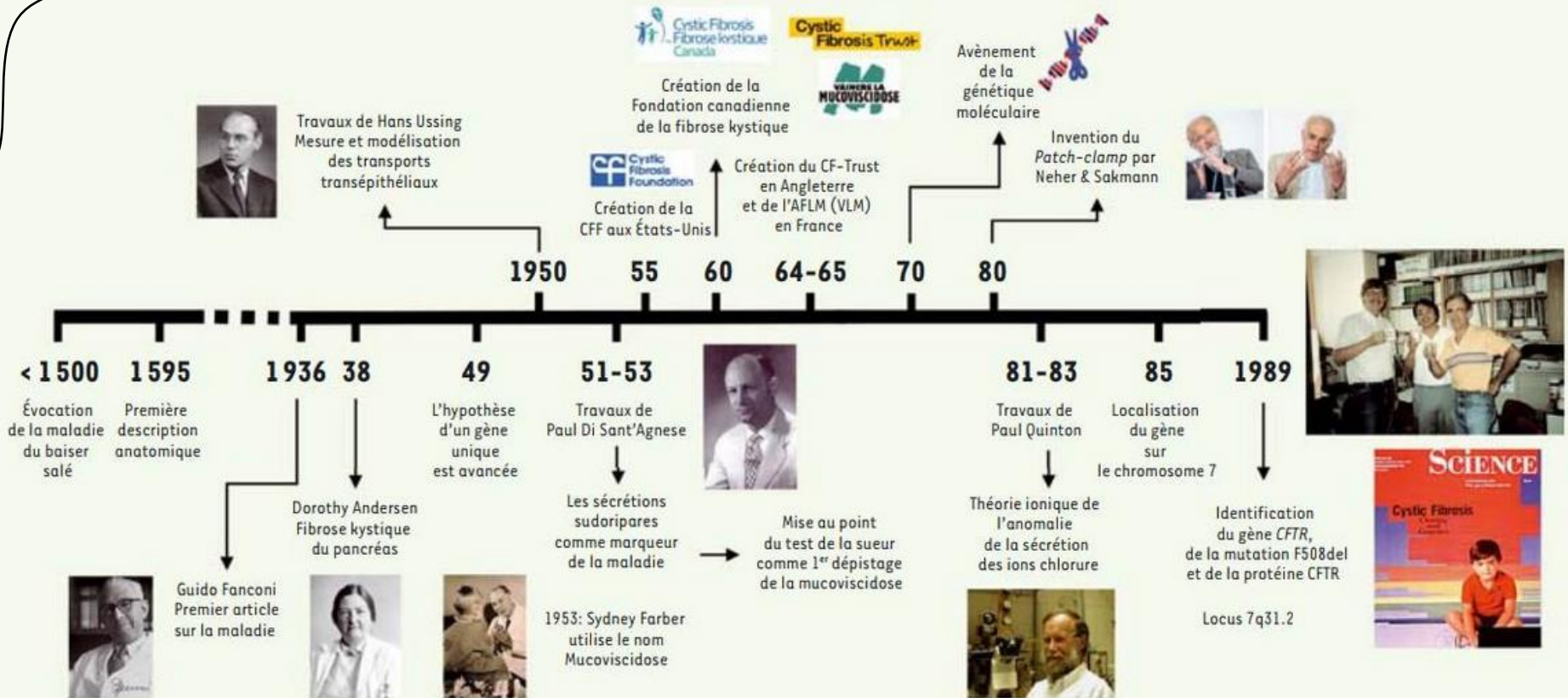
**MERCI** au Dr **ROMAIN GAREAU** pour son aide et sa patience

**VAINCRE LA  
MUCOVISCIDOSE**



**« Malheur à l'enfant chez qui un baiser sur le front a un goût salé. Il est ensorcelé et doit bientôt mourir. »**

# LA MUCOVISCIDOSE AU COURS DES SIECLES



> [Science](#). 1985 Nov 29;230(4729):1054-7. doi: 10.1126/science.2997931.

## **Cystic fibrosis locus defined by a genetically linked polymorphic DNA marker**

L C Tsui, M Buchwald, D Barker, J C Braman, R Knowlton, J W Schumm, H Eiberg, J Mohr, D Kennedy, N Plavsic, et al.

> [Nature](#). 1985;318(6044):384-5. doi: 10.1038/318384a0.

## **Localization of cystic fibrosis locus to human chromosome 7cen-q22**

B J Wainwright, P J Scambler, J Schmidtke, E A Watson, H Y Law, M Farrall, H J Cooke, H Eiberg, R Williamson

> [Science](#). 1989 Sep 8;245(4922):1073-80. doi: 10.1126/science.2570460.

## **Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis**

B Kerem <sup>1</sup>, J M Rommens, J A Buchanan, D Markiewicz, T K Cox, A Chakravarti, M Buchwald, L C Tsui

Affiliations + expand

PMID: 2570460 DOI: [10.1126/science.2570460](#)

> [Science](#). 1989 Sep 8;245(4922):1066-73. doi: 10.1126/science.2475911.

## **Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA**

J R Riordan <sup>1</sup>, J M Rommens, B Kerem, N Alon, R Rozmahel, Z Grzelczak, J Zielenski, S Lok, N Plavsic, J L Chou, et al.

# DEPUIS 2000, 3 GRANDES ETAPES

2001

**Création des  
CRCM**



2002

**Dépistage  
néonatal**



<http://www.afdphe.org/d%C3%A9pistage-3-jours-l%C3%A2ge-du-d%C3%A9pistage>

2012



...



**Modulateurs protéiques**

<https://www.vidal.fr/medicaments>



**REGISTRE FRANÇAIS  
DE LA MUCOVISCIDOSE**  
**BILAN DES DONNÉES 2022**



[registredelamuco.org](http://registredelamuco.org)





<https://www.cheriefm.fr/artistes/gregory-lemarchal/actus/gregory-lemarchal-5-faits-inconnus-sur-le-chanteur-348790>





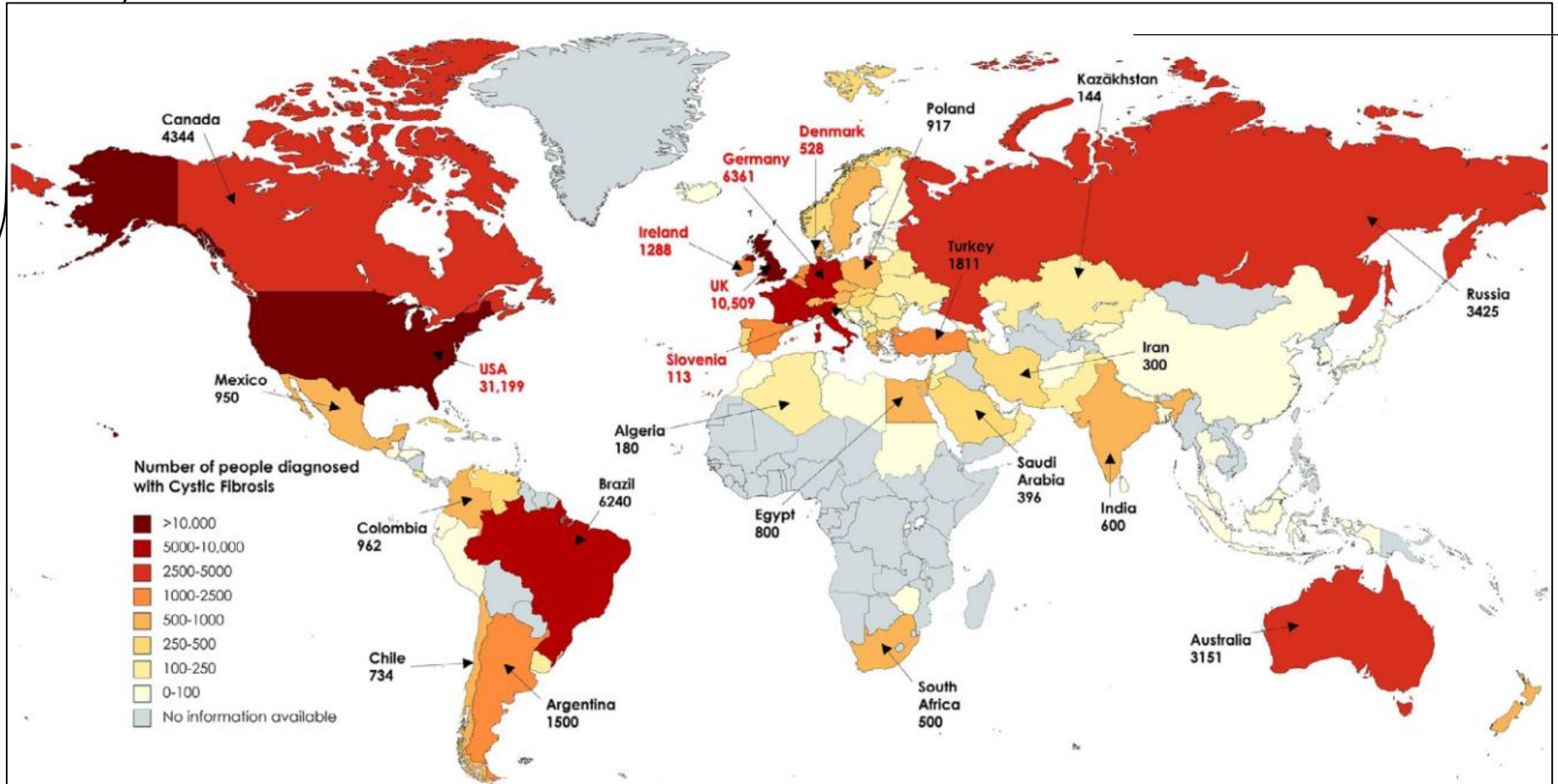
Crédit photo : Frédéric Chopin © Getty - API



<https://www.cheriefm.fr/artistes/gregory-lemarchal/actus/gregory-lemarchal-5-faits-inconnus-sur-le-chanteur-348790>



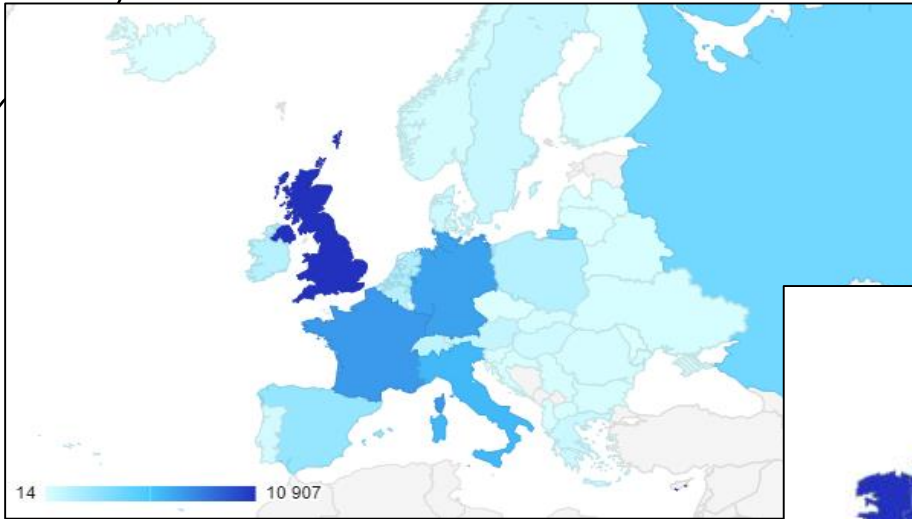
# LA MUCOVISCIDOSE DANS LE MONDE



Guo et al., 2022

↳ Environ **70-90 000** personnes dans le monde

# LA MUCOVISCIDOSE EN EUROPE / FRANCE



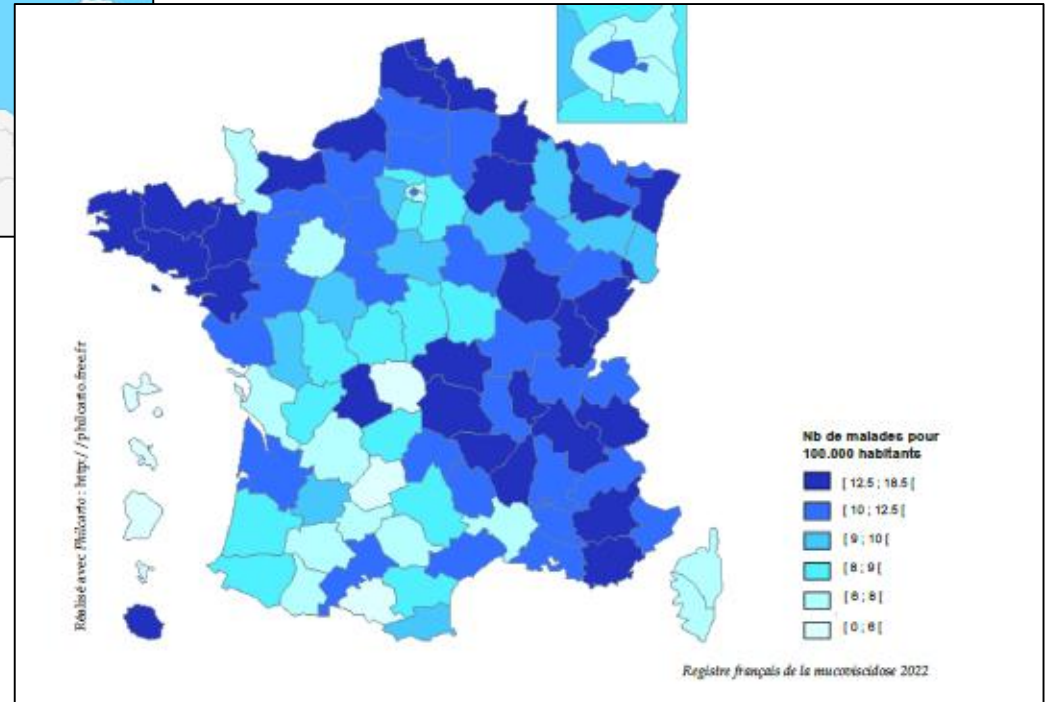
↪ Env. **54 000** personnes en Europe

Données extraites du rapport 2021 de l'ECFSPR.

↪ Env. **7700** personnes en France

- 150-200 naissances / an
- 1 / 4500 naissances

↪ Env. 1/10<sup>e</sup> des patients suivis à Lyon



# LA MUCOVISCIDOSE EN CHIFFRES



Tableau 1.1. Évolution annuelle des principaux indicateurs

| Indicateurs                 | Années d'enquête |      |      |      |      |      |      |      |      |      |              |
|-----------------------------|------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|--------------|
|                             | 2012             | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022         |
| Patients recensés*          | 6128             | 6245 | 6423 | 6623 | 6778 | 7067 | 7171 | 7279 | 7375 | 7519 | 7743         |
| Patients vus dans l'année** | 6116             | 6234 | 6409 | 6613 | 6770 | 6924 | 7063 | 7152 | 7211 | 7419 | 7572         |
| Enfants                     | 3103             | 3082 | 3067 | 3092 | 3077 | 3059 | 3010 | 2966 | 2905 | 2842 | 2838 (37.5%) |
| Adultes                     | 3013             | 3152 | 3342 | 3521 | 3693 | 3865 | 4053 | 4186 | 4306 | 4577 | 4734 (62.5%) |
| + de 40 ans                 | 450              | 508  | 585  | 668  | 757  | 823  | 908  | 984  | 1054 | 1218 | 1311 (17.3%) |
| Hommes                      | 3164             | 3222 | 3314 | 3439 | 3544 | 3616 | 3682 | 3736 | 3749 | 3853 | 3968 (52.4%) |
| Femmes                      | 2952             | 3012 | 3095 | 3174 | 3226 | 3308 | 3381 | 3416 | 3462 | 3566 | 3604 (47.6%) |
| Age moyen (années)          | 19.5             | 20.1 | 20.7 | 21.2 | 21.8 | 22.3 | 22.9 | 23.4 | 23.9 | 24.8 | 25.2         |
| Age médian (années)         | 17.8             | 18.2 | 18.9 | 19.3 | 19.9 | 20.3 | 20.9 | 21.3 | 21.9 | 22.8 | 23.3         |
| Age minimum (années)        | 0.1              | 0.1  | 0    | 0    | 0.1  | 0.1  | 0.1  | 0.1  | 0.1  | 0    | 0            |
| Age maximum (années)        | 86.8             | 82.5 | 82.8 | 83.2 | 84.1 | 85.1 | 86.1 | 84.6 | 85.6 | 86.6 | 87.6         |



Figure 1.1. Evolution du nombre de patients depuis 1992

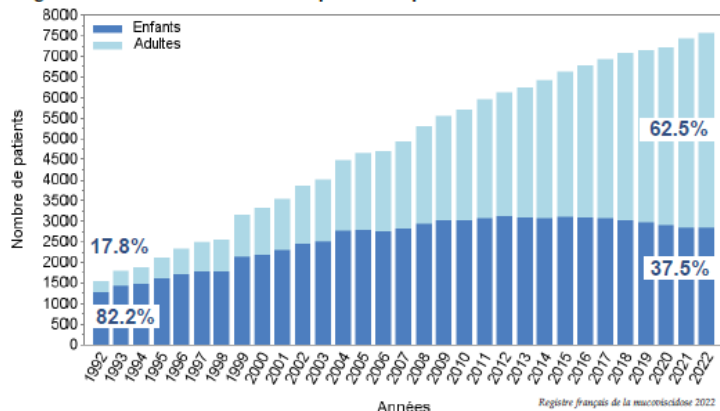


Tableau 2.1. Caractéristiques des patients décédés

| Indicateurs                              | Années d'enquête |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|--|------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|  | 2012             | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 |
| Nombre de décédés                        | 55               | 59   | 73   | 47   | 57   | 60   | 62   | 43   | 47   | 46   | 58   |
| - dont patients porteurs d'un transplant | 27               | 31   | 41   | 25   | 38   | 36   | 37   | 22   | 26   | 33   | 41   |
| Taux brut de mortalité (pour 1000)       | 9.1              | 9.5  | 11.5 | 7.2  | 8.5  | 8.8  | 8.9  | 6.0  | 6.5  | 6.3  | 7.5  |
| Age moyen (années)                       | 32.2             | 35.6 | 29.5 | 35.5 | 32.4 | 35.8 | 34.8 | 35.6 | 37.0 | 42.5 | 44.2 |
| Age médian (années)                      | 27.8             | 32.2 | 27.4 | 32.5 | 28.2 | 33.8 | 31.7 | 35.9 | 33.0 | 39.1 | 40.8 |
| Age minimum (années)                     | 2.2              | 1.1  | 0.1  | 9.0  | 1.6  | 6.0  | 7.3  | 0.4  | 0.3  | 12.8 | 21.5 |
| Age maximum (années)                     | 88.4             | 82.5 | 71.2 | 83.2 | 81.7 | 74.3 | 80.9 | 65.9 | 85.8 | 82.2 | 82.2 |

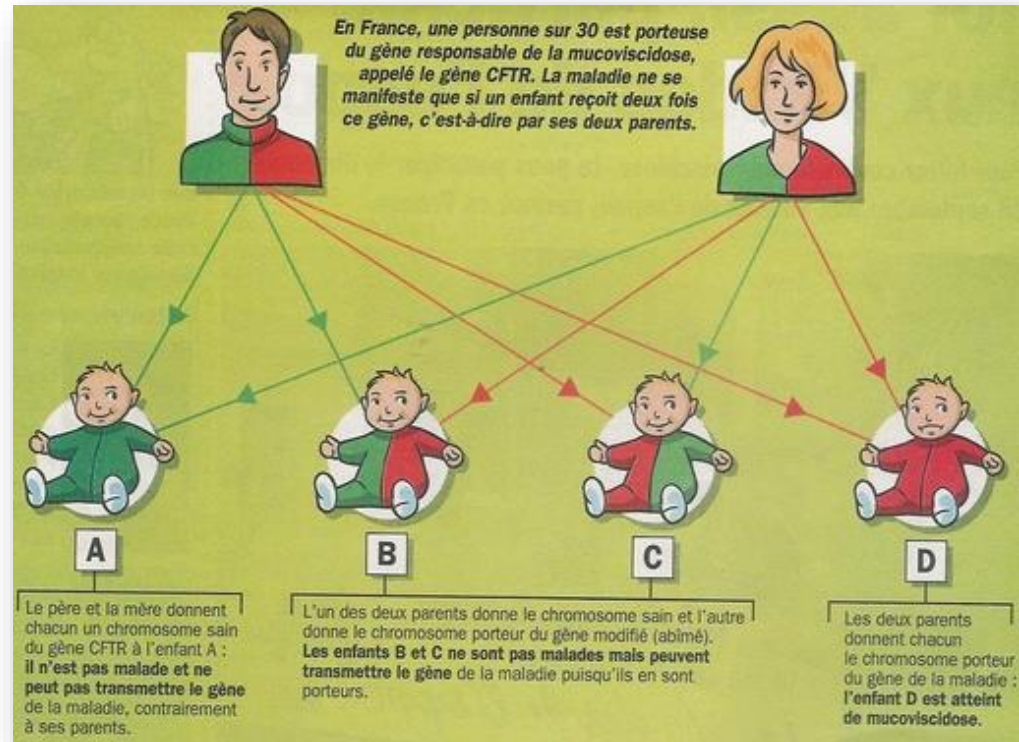
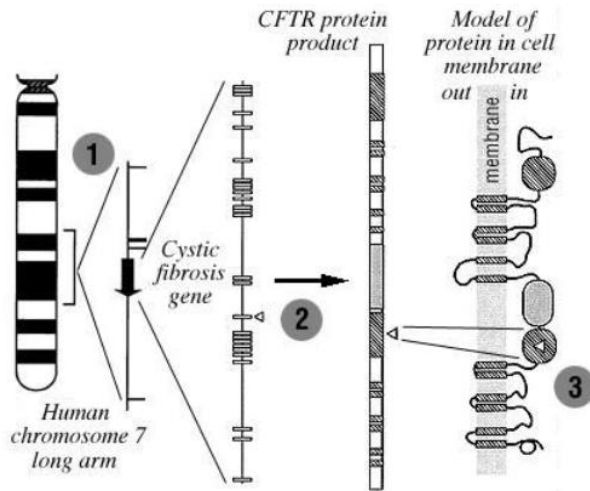
Registre français de la mucoviscidose 2022

⇒ Espérance de vie : 40 à 50 ans (contre 5 ans en 1960)

# UNE MALADIE GENETIQUE



## Chromosome 7 (7q31)



LC Tsui, <https://www.science.ca>

<http://derrirlamuco1coeurquibat.skyrock.com/2422291453-Tout-le-monde-peut-etre-porteur-sain-sans-le-savoir.html>

↪ Mutation du gène CFTR = **C**ystic **F**ibrosis **T**ransmembranaire conductance **R**egulator

↪ Maladie **autosomale récessive**

J'ai peut-être la muco  
mais je suis surtout...

C: courageuse

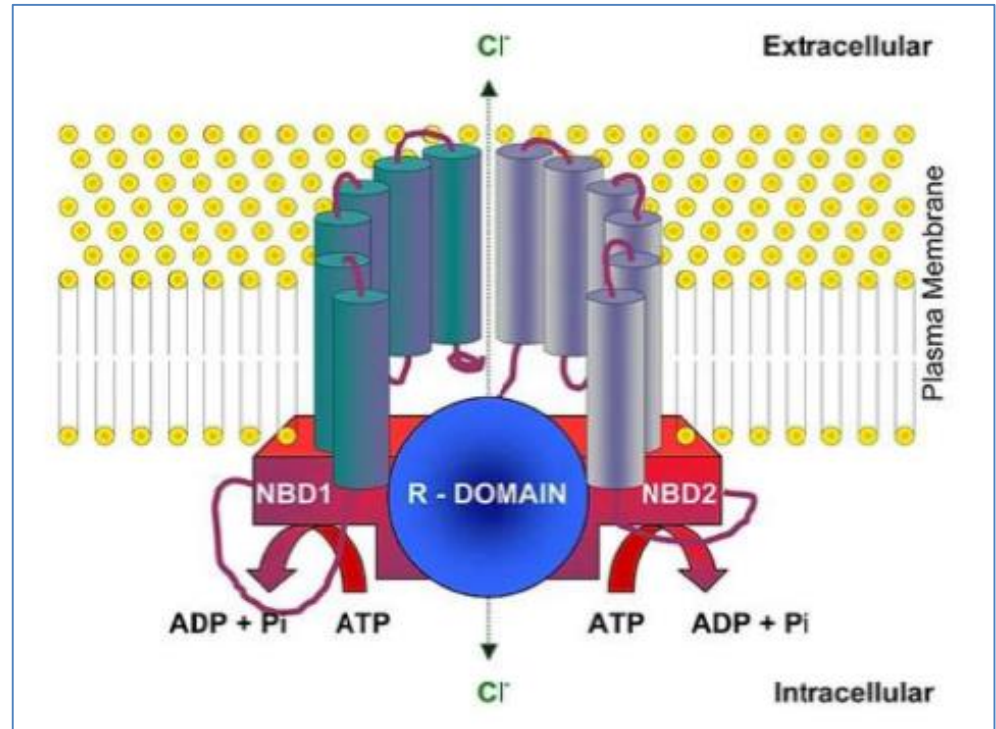
F: farçeuse

T: talentueuse

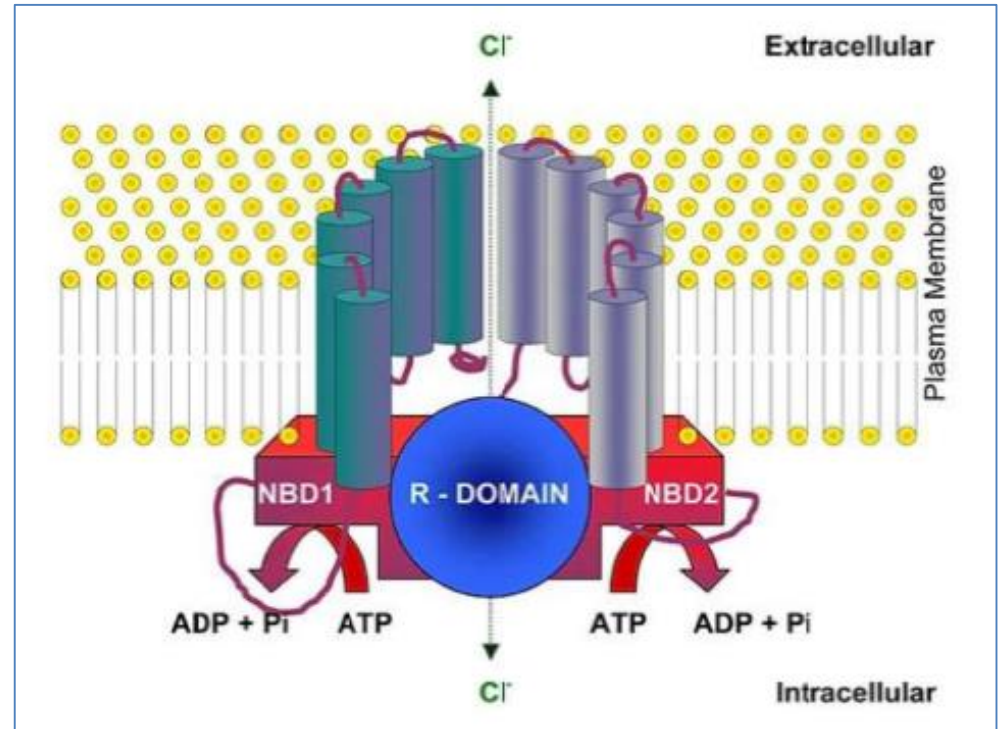
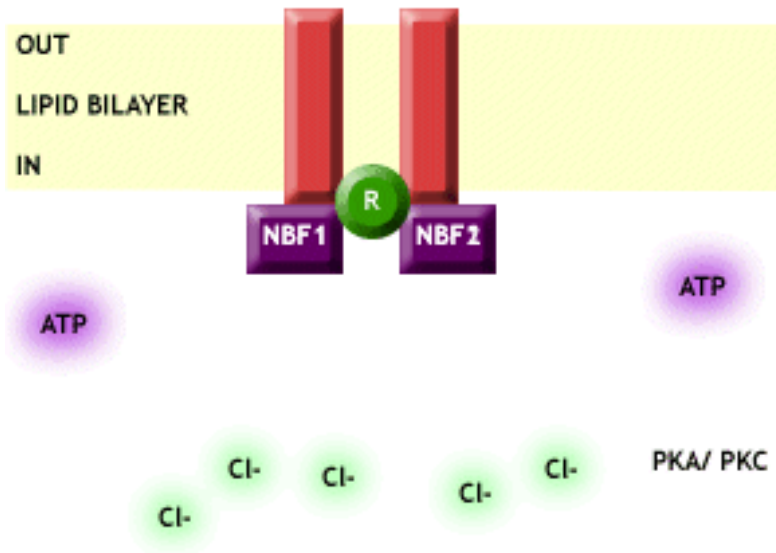
R: rigolote



# LA PROTEINE CFTR

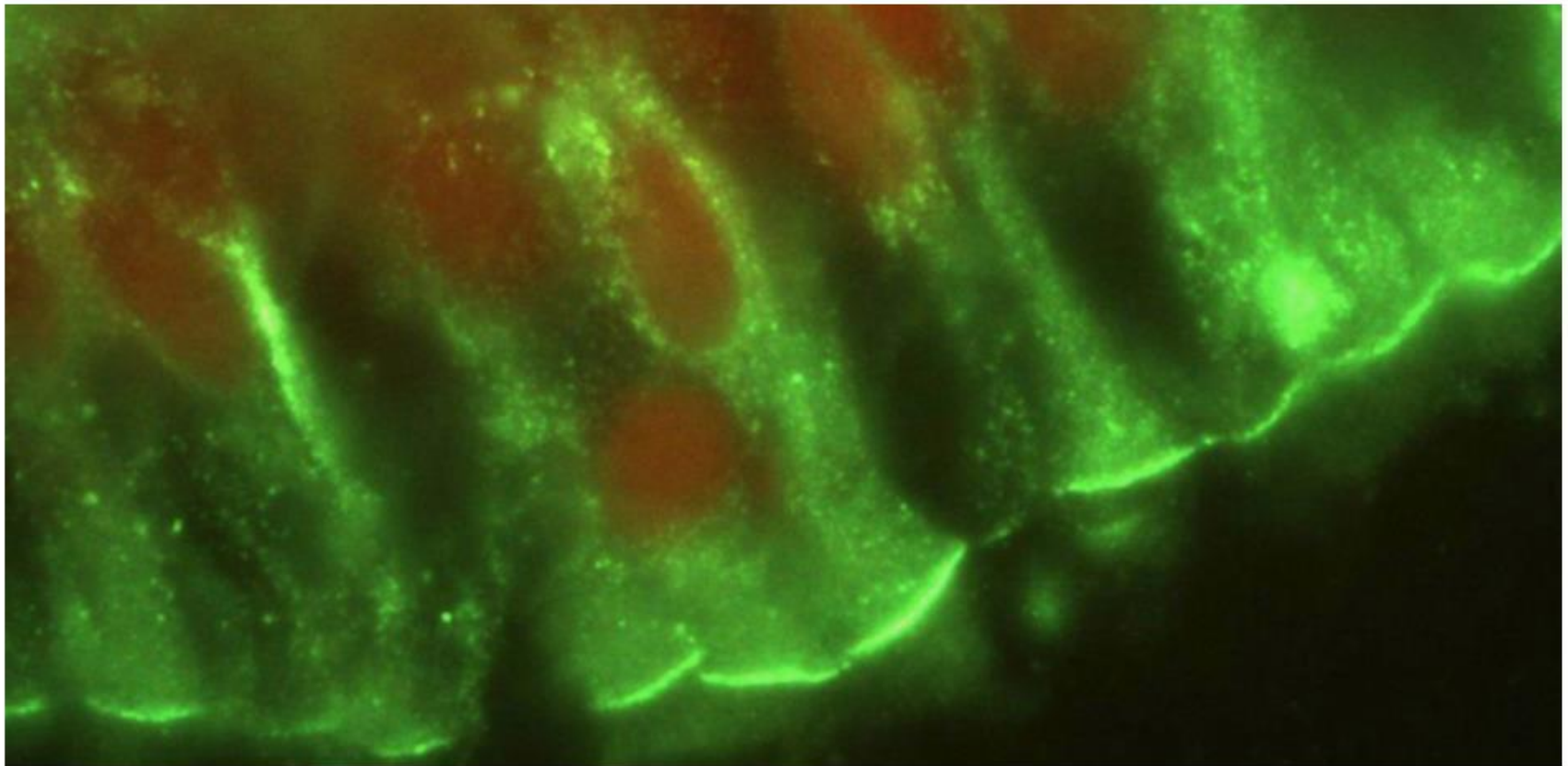


# LA PROTEINE CFTR



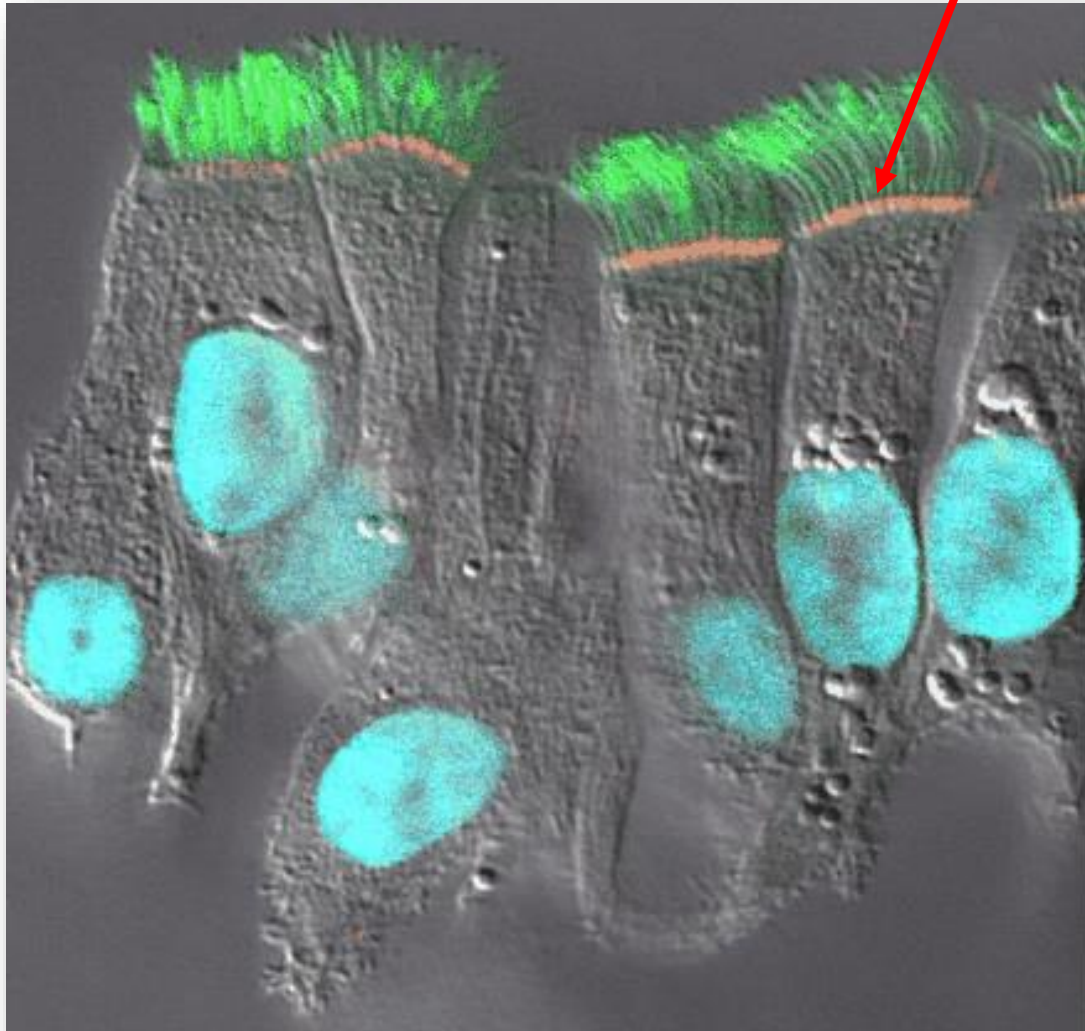
↳ Protéine CFTR = **Canal ionique** (transport de Cl<sup>-</sup>), AMP<sub>C</sub> dpt





Coupe de bronche humaine. Marquage en rouge des noyaux cellulaires, en vert de la protéine CFTR (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) impliquée dans la mucoviscidose. © Inserm/  
Pascal Trouvé

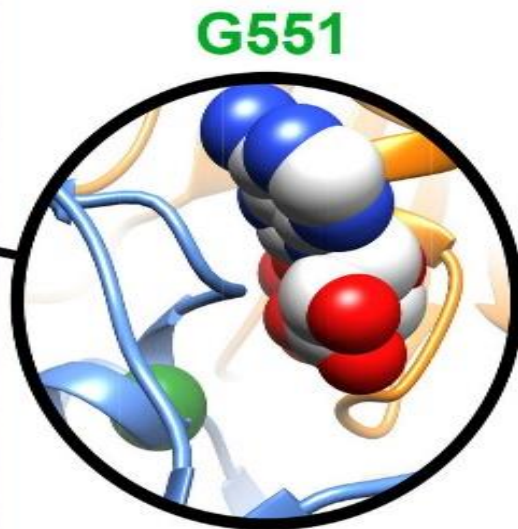
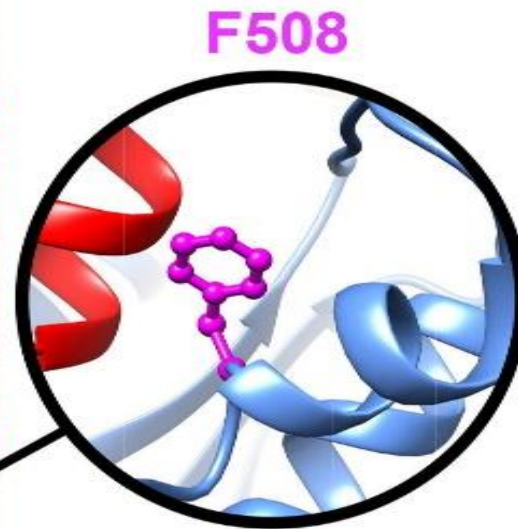
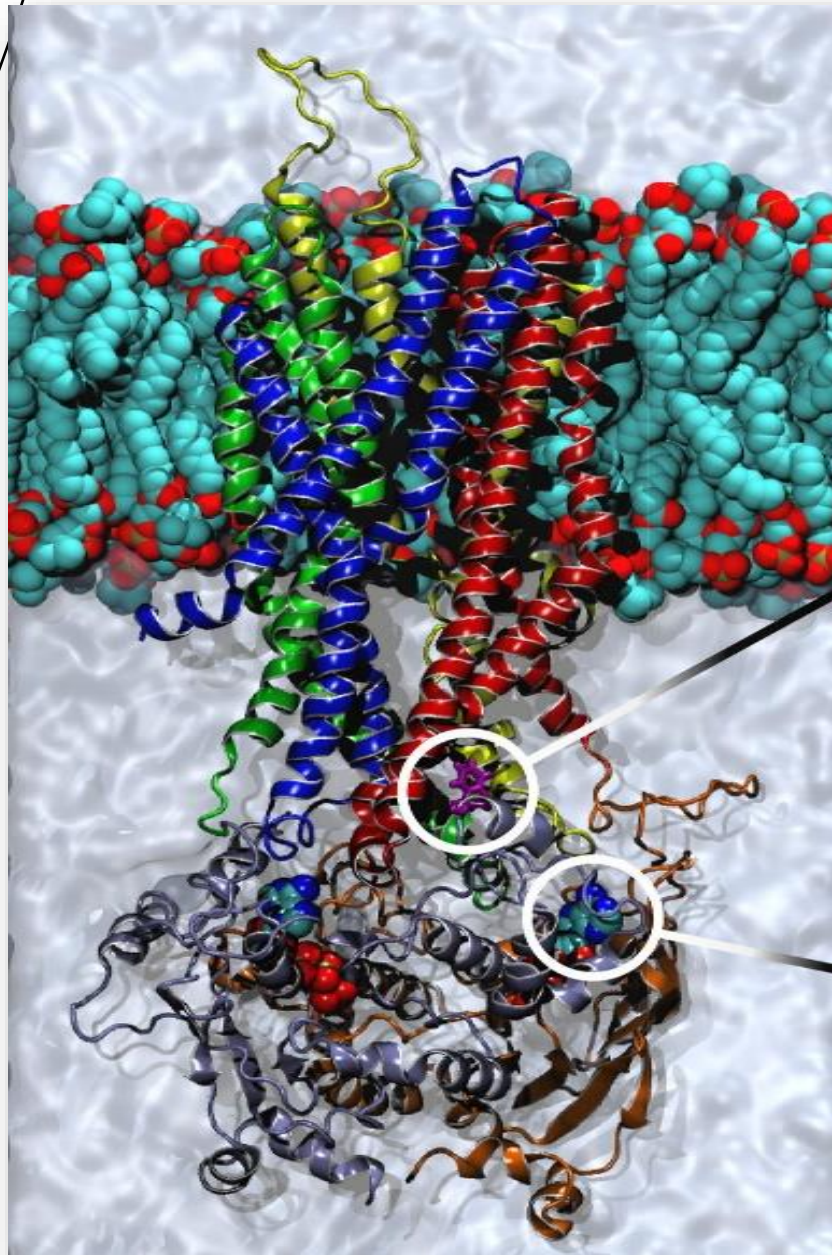
Au niveau  
apical

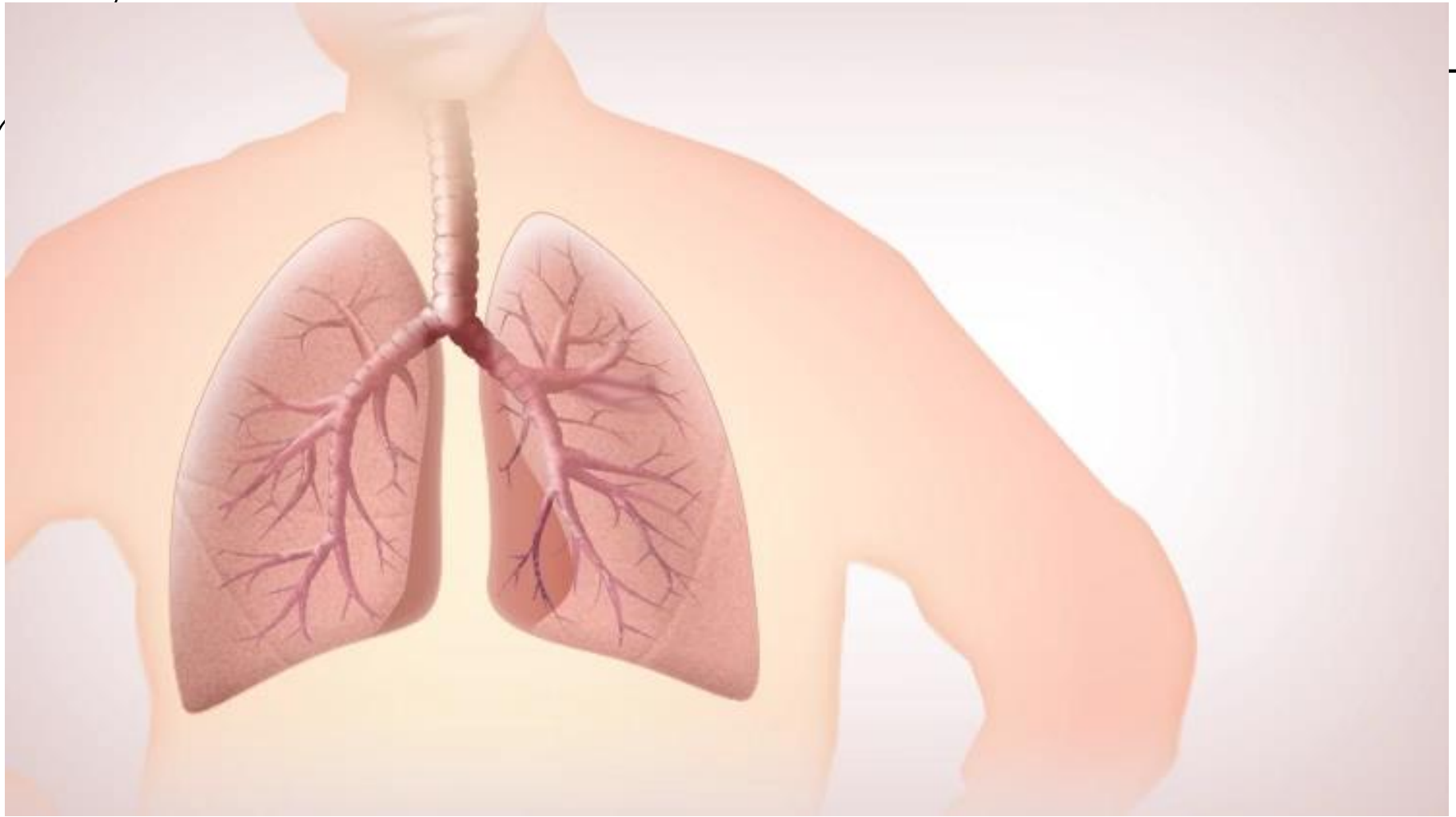


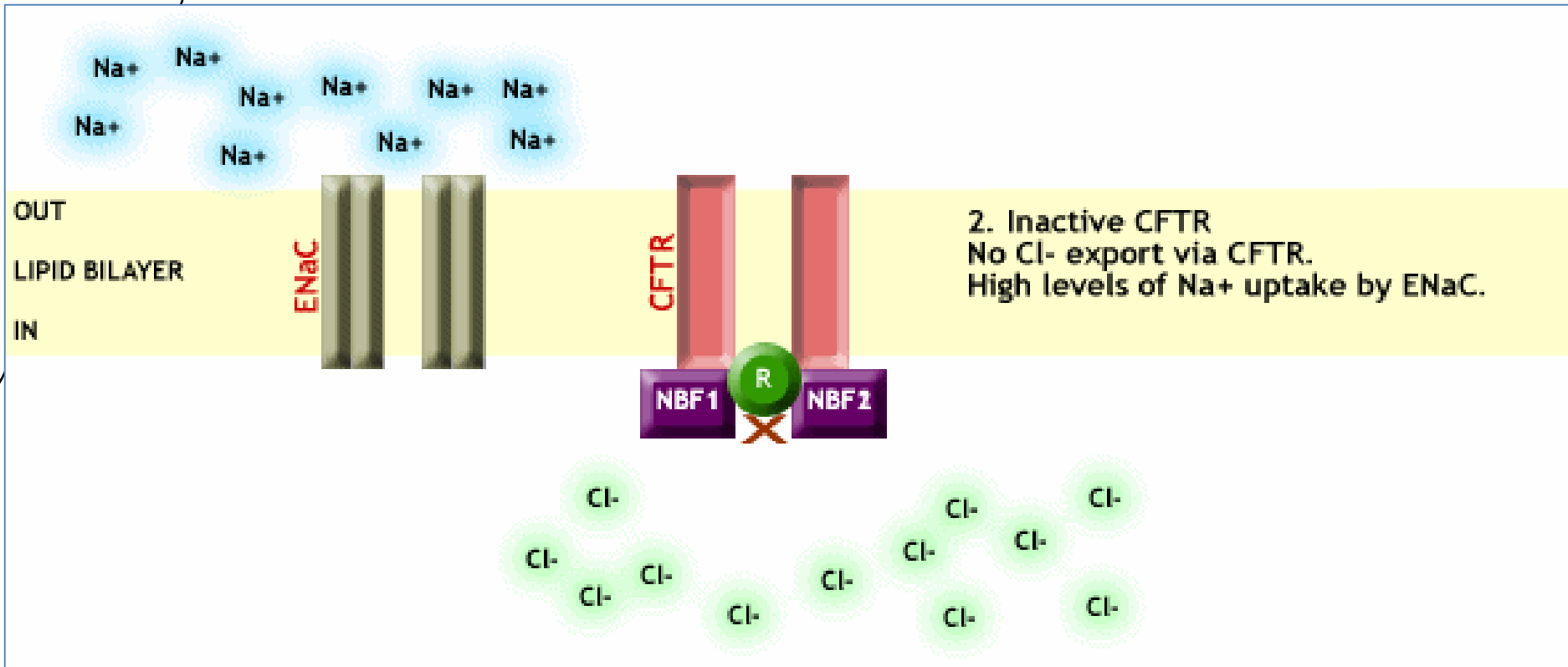
# MUTATION = PROTEINE ABSENTE OU NON FONCTIONNELLE

> 2000 mutations

| Normal  | I   | II   | III  | IV   | V   | VI  |
|---|---|--|--|--|---|---|
| <p>Normal pathway: CFTR DNA in the nucleus is transcribed into full-length CFTR RNA, which is translated into a nascent CFTR protein in the endoplasmic reticulum. The protein is stable and trafficked through the Golgi to the cell membrane, where it functions as a chloride channel.</p> | <p>Absent functional CFTR. Absent nascent CFTR. Unstable truncated RNA.</p> | <p>Absent functional CFTR. Protease destruction of misfolded CFTR. Full-length CFTR RNA.</p> | <p>Defective channel regulation. Nascent CFTR. Full-length CFTR RNA.</p> | <p>Defective CFTR channel. Nascent CFTR. Full-length CFTR RNA.</p> | <p>Scarce functional CFTR. Scarce nascent CFTR. Correct RNA, Incorrect RNA. Full-length CFTR RNA.</p> | <p>Decreased CFTR membrane stability. Nascent CFTR. Full-length CFTR RNA.</p> |
| CFTR defect   | No functional CFTR protein  | CFTR trafficking defect  | Defective channel regulation   | Decreased channel conductance                                      | Reduced synthesis of CFTR   | Decreased CFTR stability  |
| Type of mutations   | Nonsense; frameshift; canonical splice                                      | Missense; aminoacid deletion   | Missense; aminoacid change   | Missense; aminoacid change   | Splicing defect; missense   | Missense; aminoacid change  |
| Specific mutation examples <sup>11</sup>  | Gly542X<br>Trp1282X<br>Arg553X<br>621+1G→T                                  | <b>Phe508del</b><br>Asn1303Lys<br>Ile507del<br>Arg560Thr                                     | <b>Gly551Asp</b><br>Gly178Arg<br>Gly551Ser<br>Ser549Asn                  | Arg117His<br>Arg347Pro<br>Arg117Cys<br>Arg334Trp                   | 3849+10kbC→T<br>2789+5G→A<br>3120+1G→A<br>5T  | 4326delTC<br>Gln1412X<br>4279insA   |







↪ mouvements des ions (Cl<sup>-</sup>, Na<sup>+</sup>, bicarbonates) et de l'eau altérés

↪ déshydratation du MUCUS

↪ MUCUS- VISQUEUX = MUCOVISCIDOSE

# AU NIVEAU DES POUMONS

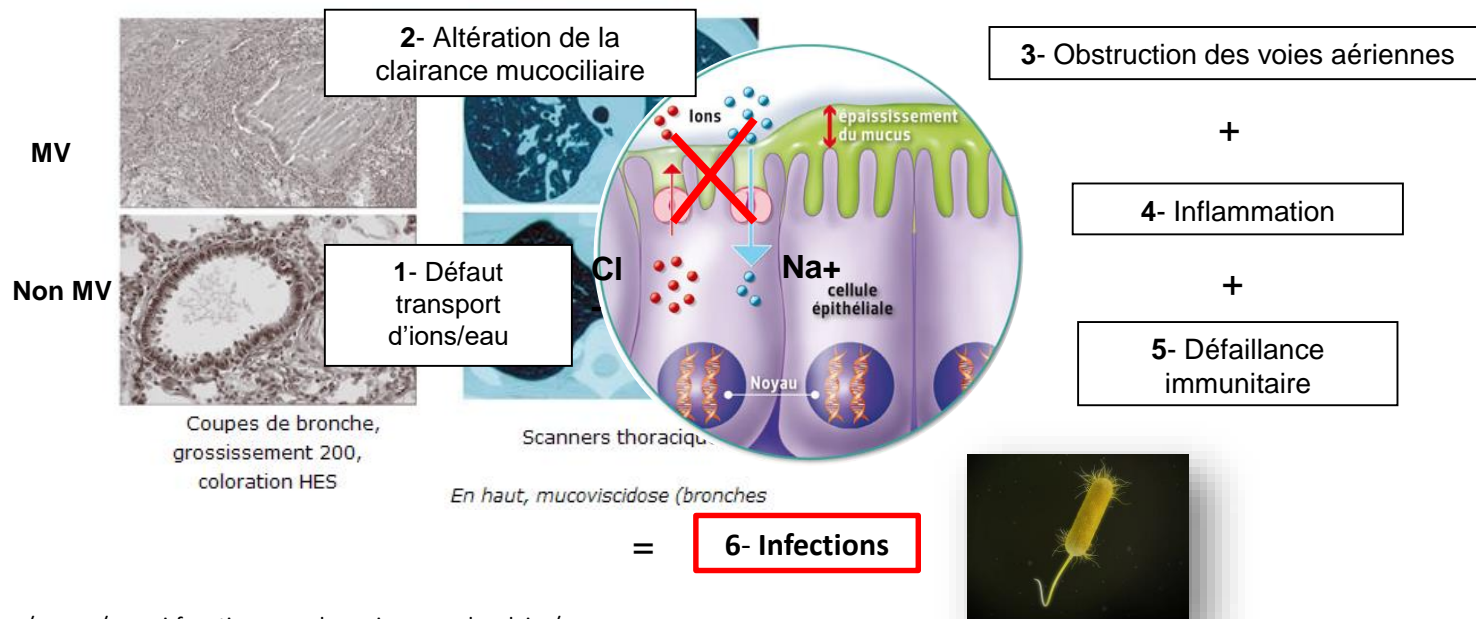
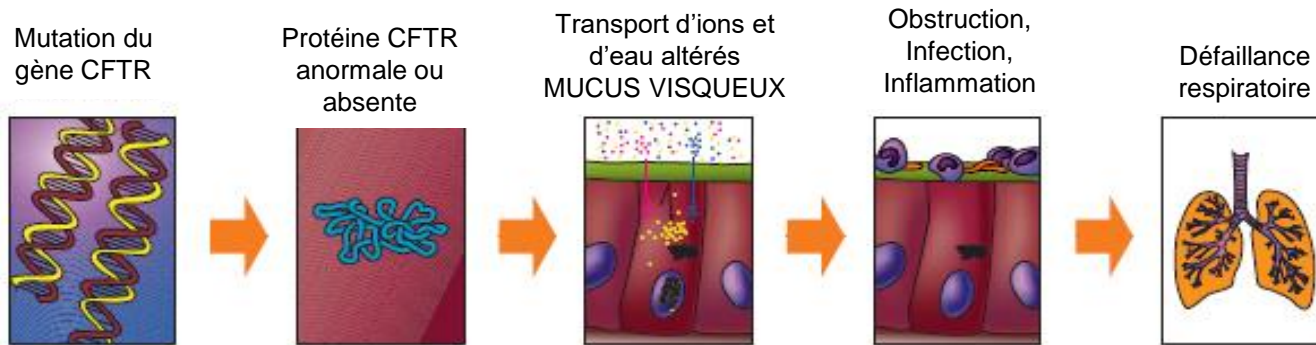
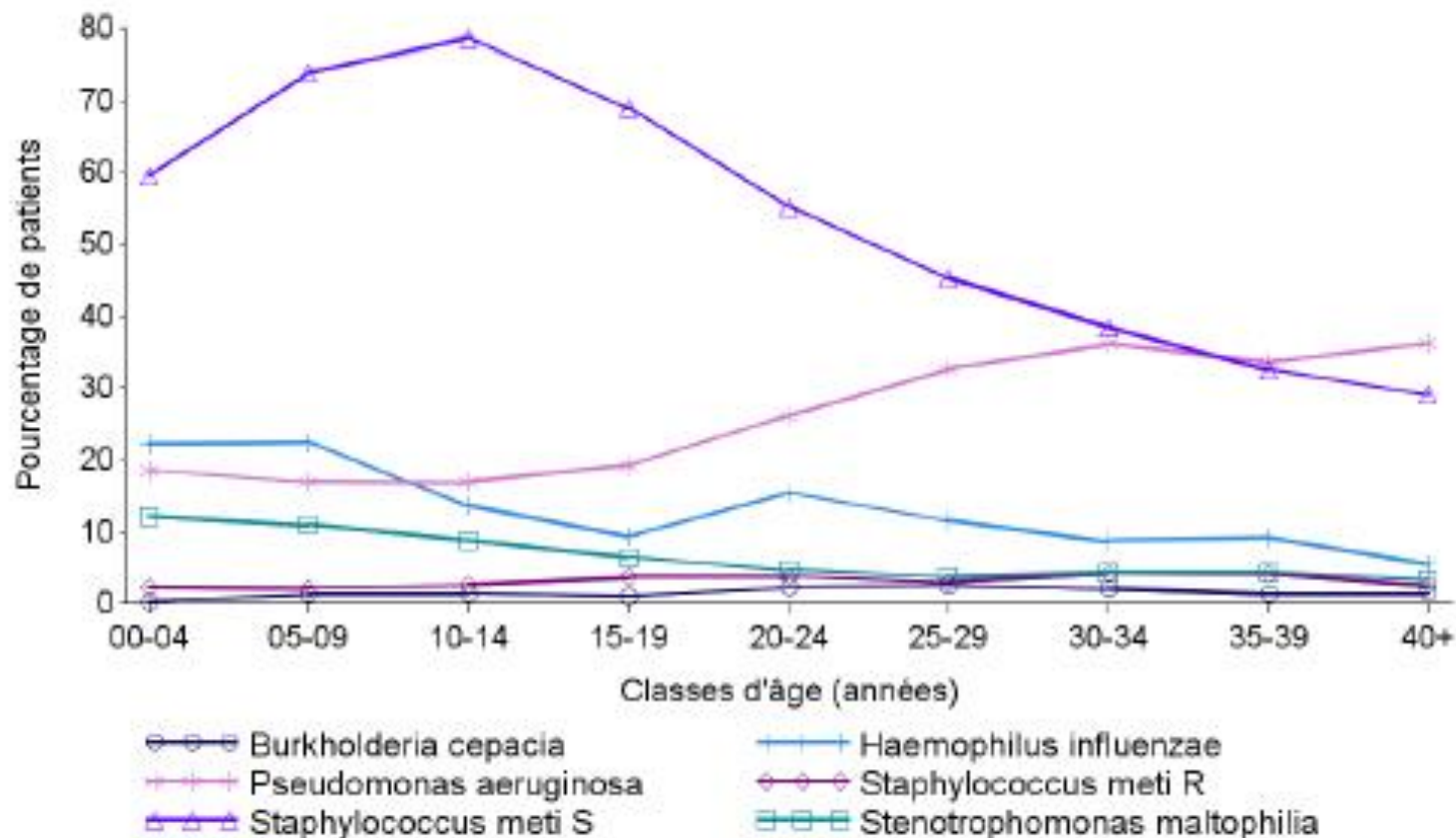


Figure 7.1. Bactéries cliniquement importantes



Registre français de la mucoviscidose 2022



✓ **Atteintes gastro-intestinale**

- Iléus méconial
- Syndrome d'obstruction intestinale distale (SOID)
- Reflux gastro-intestinal

✓ **Atteintes pancréatiques**

- Insuf. pancréatique
- Stéatorrhée

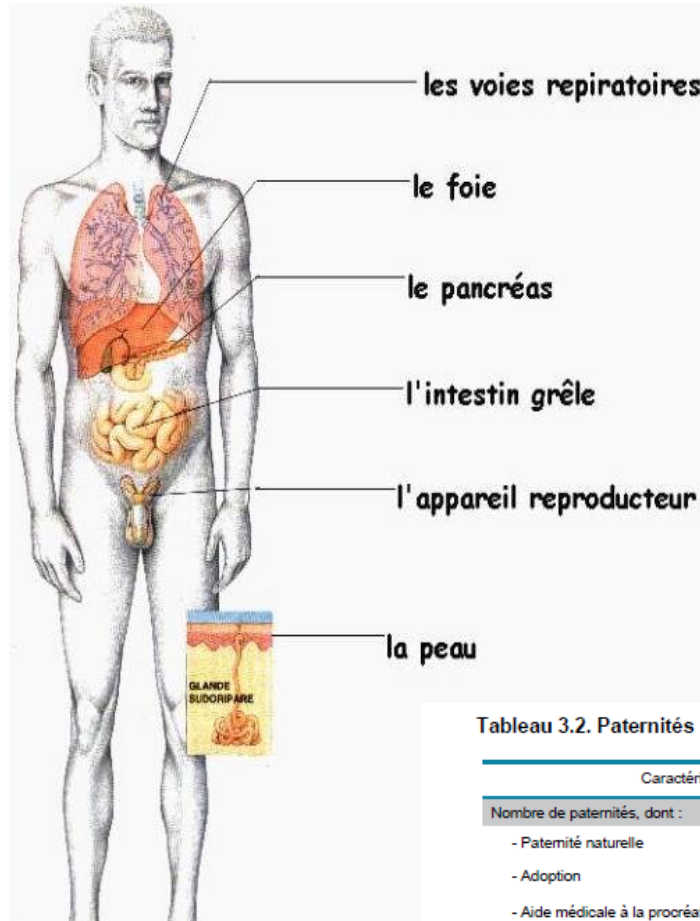
✓ **Diabète**

✓ **Carences spécifiques**

✓ **Déshydratation**

✓ **Atteintes psychologiques**

✓ **Manifestations cardiaques**



✓ **Atteintes ostéo-articulaires**

✓ **Sphère ORL**

- Sinusite chronique
- Polypose nasale

✓ **Atteintes respiratoires**

- Bronchopneumopathies
- Insuf. respiratoires

✓ **Appareil reproducteur**

- Atteinte de la fertilité

Tableau 3.2. Paternités

| Caractéristiques                         | N  | Proportion (%) |
|--|----|----------------|
| Nombre de paternités, dont :             |    |                |
| - Paternité naturelle                    | 3  | 9.1            |
| - Adoption                               | 1  | 3.0            |
| - Aide médicale à la procréation, dont   | 27 | 81.8           |
| + ICSI + FIV                             | 25 | 92.6           |
| + Insémination artificielle avec donneur | 1  | 3.7            |

Registre français de la mucoviscidose 2022

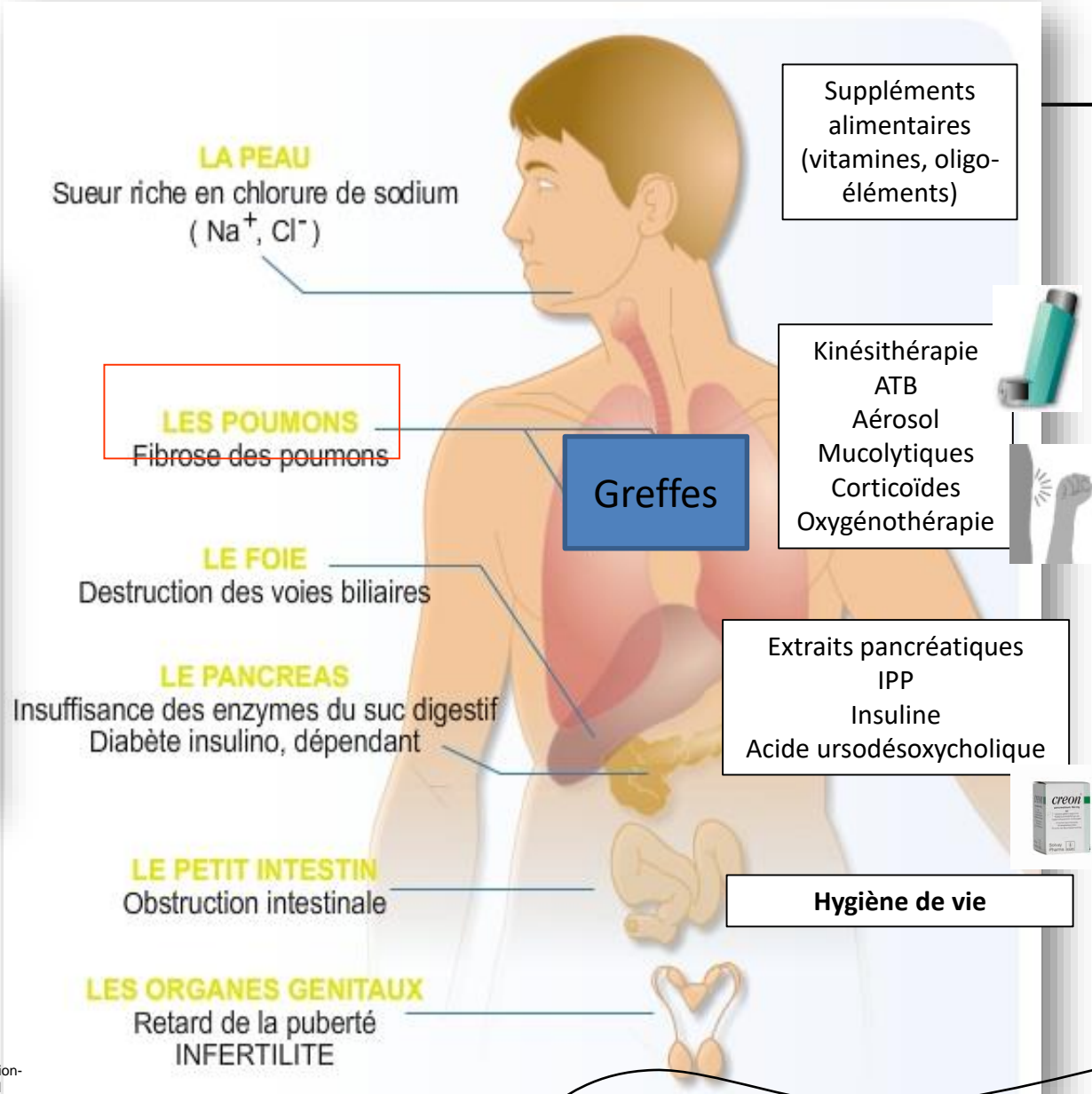
Note : la précision sur l'aide médicale à la procréation est manquante pour 1 patient.

✓ **Malnutrition / prise pondérale perturbée**

# TRAITEMENTS SYMTOMATIQUES



<http://www.sciencepresse.qc.ca/actualite/2010/06/14/nouvel-espoir-pour-fibrose-kystique>



<http://svtmarcq.over-blog.com/article-variation-genetique-et-sante-1ere-s-103390766.html>

# GREFFES

LES QUESTIONS MÉDICALES

## Greffe et Mucoviscidose



Brochure d'information à l'attention des patients et de leur famille.



Figure 9.1. Nombre de transplantations par an, depuis 1992

Depuis 1992, 1881 greffes ont été réalisées.

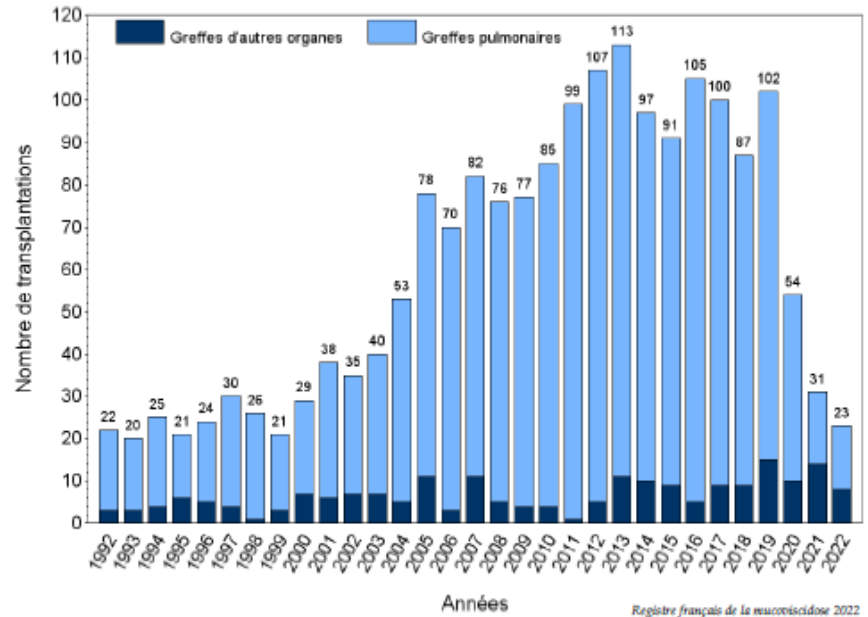


Tableau 9.2. Répartition des transplantations, évolution depuis 2009

| Greffes        | Années |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|----------------|--------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|                | 2009   | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 |
| Pulmonaires*   | 73     | 81   | 98   | 102  | 102  | 87   | 82   | 100  | 91   | 78   | 87   | 44   | 17   | 15   |
| Autres organes | 4      | 4    | 1    | 5    | 11   | 10   | 9    | 5    | 9    | 9    | 15   | 10   | 14   | 8    |

\* monopulmonaire, bi-lobaire, bipulmonaire, cœur-poumon, en greffes simples ou combinées.

Tableau 9.2. Répartition des transplantations, évolution depuis 2009

| Greffes        | Années |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|----------------|--------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|                | 2009   | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 |
| Pulmonaires*   | 73     | 81   | 98   | 102  | 102  | 87   | 82   | 100  | 91   | 78   | 87   | 44   | 17   | 15   |
| Autres organes | 4      | 4    | 1    | 5    | 11   | 10   | 9    | 5    | 9    | 9    | 15   | 10   | 14   | 8    |

Registre français de la mucoviscidose 2022

Tableau 1.1. Évolution annuelle des principaux indicateurs

| Indicateurs                 | Années d'enquête |      |      |      |      |      |      |      |      |      |              |
|-----------------------------|------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|--------------|
|                             | 2012             | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022         |
| Patients recensés*          | 6128             | 6245 | 6423 | 6623 | 6778 | 7067 | 7171 | 7279 | 7375 | 7519 | 7743         |
| Patients vus dans l'année** | 6116             | 6234 | 6409 | 6613 | 6770 | 6924 | 7063 | 7152 | 7211 | 7419 | 7572         |
| Enfants                     | 3103             | 3082 | 3067 | 3092 | 3077 | 3059 | 3010 | 2966 | 2905 | 2842 | 2838 (37.5%) |
| Adultes                     | 3013             | 3152 | 3342 | 3521 | 3693 | 3865 | 4053 | 4186 | 4306 | 4577 | 4734 (62.5%) |
| + de 40 ans                 | 450              | 508  | 585  | 668  | 757  | 823  | 908  | 984  | 1054 | 1218 | 1311 (17.3%) |
| Hommes                      | 3164             | 3222 | 3314 | 3439 | 3544 | 3616 | 3682 | 3736 | 3749 | 3853 | 3968 (52.4%) |
| Femmes                      | 2952             | 3012 | 3095 | 3174 | 3226 | 3308 | 3485 | 3450 | 3557 | 3724 | 3770         |
| Age moyen (années)          | 19.5             | 20.1 | 20.7 | 21.2 | 21.8 | 22.3 | 22.8 | 23.3 | 23.8 | 24.3 | 24.8         |
| Age médian (années)         | 17.8             | 18.2 | 18.9 | 19.3 | 19.9 | 20.3 | 20.8 | 21.3 | 21.8 | 22.3 | 22.8         |
| Age minimum (années)        | 0.1              | 0.1  | 0    | 0    | 0.1  | 0.1  | 0.1  | 0.1  | 0.1  | 0.1  | 0.1          |
| Age maximum (années)        | 86.8             | 82.5 | 82.8 | 83.2 | 84.1 | 85.1 | 86.1 | 87.1 | 88.1 | 89.1 | 90.1         |

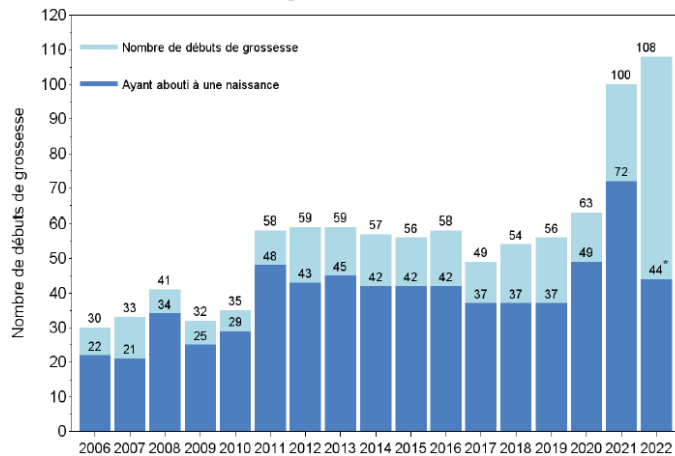
\* monopulmonaire, bi-lobaire, bipulmonaire, cœur-poumon, en greffes simples ou combinées.

Tableau 2.1. Caractéristiques des patients décédés

| Indicateurs                              | Années d'enquête |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|--|------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|  | 2012             | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 |
| Nombre de décédés                        | 55               | 59   | 73   | 47   | 57   | 60   | 62   | 43   | 47   | 46   | 56   |
| - dont patients porteurs d'un transplant | 27               | 31   | 41   | 25   | 38   | 36   | 37   | 22   | 26   | 33   | 41   |
| Taux de mortalité (pour 1000)            | 9.1              | 9.5  | 11.5 | 7.2  | 8.5  | 8.8  | 8.9  | 6.0  | 6.5  | 6.3  | 7.5  |
| Age moyen (années)                       | 32.2             | 35.6 | 29.5 | 35.5 | 32.4 | 35.8 | 34.8 | 35.6 | 37.0 | 42.5 | 44.2 |
| Age médian (années)                      | 27.8             | 32.2 | 27.4 | 32.5 | 28.2 | 33.8 | 31.7 | 35.9 | 33.0 | 39.1 | 40.8 |
| Age minimum (années)                     | 2.2              | 1.1  | 0.1  | 9.0  | 1.6  | 6.0  | 7.3  | 0.4  | 0.3  | 12.8 | 21.5 |
| Age maximum (années)                     | 88.4             | 82.5 | 71.2 | 83.2 | 81.7 | 74.3 | 80.9 | 65.9 | 85.8 | 82.2 | 82.2 |

Registre français de la mucoviscidose 2022

Figure 3.1. Nombre de départs de grossesse et de naissances, évolution depuis 2006



Année de début de grossesse

Registre français de la mucoviscidose 2022

Tableau 9.2. Répartition des transplantations, évolution depuis 2009

| Greffes        | Années |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|----------------|--------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|                | 2009   | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 |
| Pulmonaires*   | 73     | 81   | 98   | 102  | 102  | 87   | 82   | 100  | 91   | 78   | 87   | 44   | 17   | 15   |
| Autres organes | 4      | 4    | 1    | 5    | 11   | 10   | 9    | 5    | 9    | 9    | 15   | 10   | 14   | 8    |

Registre français de la mucoviscidose 2022

Tableau 1.1. Évolution annuelle des principaux indicateurs

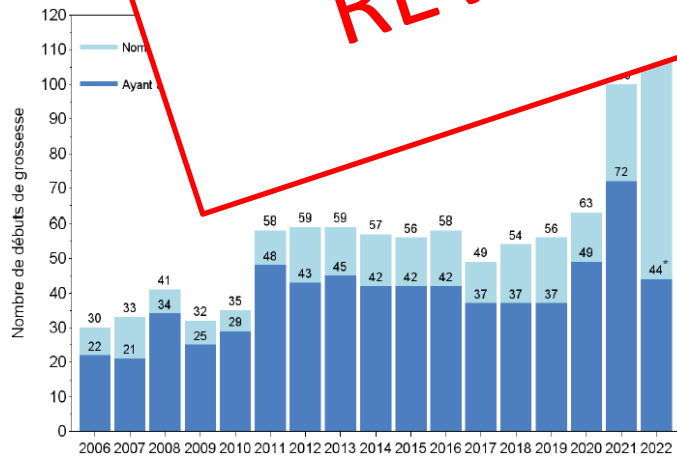
| Indicateurs                 | Années d'enquête |      |      |      |      |      |      |      |
|-----------------------------|------------------|------|------|------|------|------|------|------|
|                             | 2012             | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 |
| Patients recensés*          | 6128             | 6245 | 6423 | 6623 | 6778 | 7067 | 7171 | 7279 |
| Patients vus dans l'année** | 6116             | 6234 | 6409 | 6613 | 6770 | 6924 | 7063 | 7152 |
| Enfants                     | 3103             | 3082 | 3067 | 3092 | 3077 | 3059 | 3010 | 2966 |
| Adultes                     | 3013             | 3152 | 3342 | 3521 | 3693 | 3865 | 4053 | 4188 |
| + de 40 ans                 | 450              | 508  | 585  | 668  | 757  | 823  | 908  | 984  |
| Hommes                      | 3164             | 3222 | 3314 | 3439 | 3544 | 3616 | 3682 | 3736 |
| Femmes                      | 2952             | 3012 | 3095 | 3174 | 3226 | 3308 | 3385 | 3452 |
| Age moyen (années)          | 19.5             | 20.1 | 20.7 | 21.2 | 21.8 | 22.3 | 22.8 | 23.3 |
| Age médian (années)         | 17.8             | 18.2 | 18.9 | 19.3 | 19.9 | 20.3 | 20.8 | 21.2 |
| Age minimum (années)        | 0.1              | 0.1  | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    |
| Age maximum (années)        | 86.8             | 82.5 | 80.0 | 78.0 | 76.0 | 74.0 | 72.0 | 70.0 |

\* monopulmonaire, bi-lobaire, bipulmonaire, cœur-poumon, en greffes simples ou combinées.



**REVOLUTION MEDICALE !!!**

Figure 3.1. Nombre de départs de grossesse



Année de début de grossesse

Registre français de la mucoviscidose 2022

| Indicateurs           | Années d'enquête |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |  |
|-----------------------|------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|--|
|                       | 2015             | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 |      |      |      |  |
| Transplant            | 27               | 31   | 41   | 25   | 38   | 36   | 37   | 22   | 26   | 33   | 41   |  |
| Mortalité (pour 1000) | 9.1              | 9.5  | 11.5 | 7.2  | 8.5  | 8.8  | 8.9  | 6.0  | 6.5  | 6.3  | 7.5  |  |
| Age moyen (années)    | 32.2             | 35.6 | 29.5 | 35.5 | 32.4 | 35.8 | 34.8 | 35.6 | 37.0 | 42.5 | 44.2 |  |
| Age médian (années)   | 27.8             | 32.2 | 27.4 | 32.5 | 28.2 | 33.8 | 31.7 | 35.9 | 33.0 | 39.1 | 40.8 |  |
| Age minimum (années)  | 2.2              | 1.1  | 0.1  | 9.0  | 1.6  | 6.0  | 7.3  | 0.4  | 0.3  | 12.8 | 21.5 |  |
| Age maximum (années)  | 88.4             | 82.5 | 71.2 | 83.2 | 81.7 | 74.3 | 80.9 | 65.9 | 85.8 | 82.2 | 82.2 |  |

Registre français de la mucoviscidose 2022

# DEPUIS 2000, 3 GRANDES ETAPES

2001

**Création des  
CRCM**



2002

**Dépistage  
néonatal**



<http://www.afdphe.org/d%C3%A9pistage-3-jours-l%C3%A2ge-du-d%C3%A9pistage>

2012



...



**Modulateurs protéiques**

<https://www.vidal.fr/medicaments>

# LES CRCM

47 en France

↪ Centre de **R**essources et de **C**ompétence de la **M**ucoviscidose



Création en 2001



Equipe pluridisciplinaire



Education thérapeutique



Accompagnement/Suivi/Coordination



CRCM enfants à l'HFME (Pr Reix)



CRCM adultes au CHLS (Pr Durieu)

# DEPUIS 2000, 3 GRANDES ETAPES

2001

**Création des  
CRCM**



2002

**Dépistage  
néonatal**



<http://www.afdphe.org/d%C3%A9pistage-3-jours-l%C3%A2ge-du-d%C3%A9pistage>

2012



...



**Modulateurs protéiques**

<https://www.vidal.fr/medicaments>



# Les étapes

du dépistage après la naissance  
de votre bébé



**1 VOUS ÊTES INFORMÉS**  
sur le dépistage.

**2 VOUS ÊTES D'ACCORD**  
Un personnel de santé effectue un prélèvement sanguin au talon de votre bébé.

**VOUS N'ÊTES PAS D'ACCORD**  
Vous signez votre refus.



**3**  
Analyse du prélèvement en laboratoire.



3 à 4 semaines.

**4**

**RÉSULTATS**



Vous serez contactés uniquement si nécessaire. Si vous n'êtes pas rappelés, c'est donc que les résultats sont normaux.

# DEPISTAGE



↪ Dépistage néonatal systématique depuis 2002  
dosage de la **trypsine immuno-reactive** (TIR)

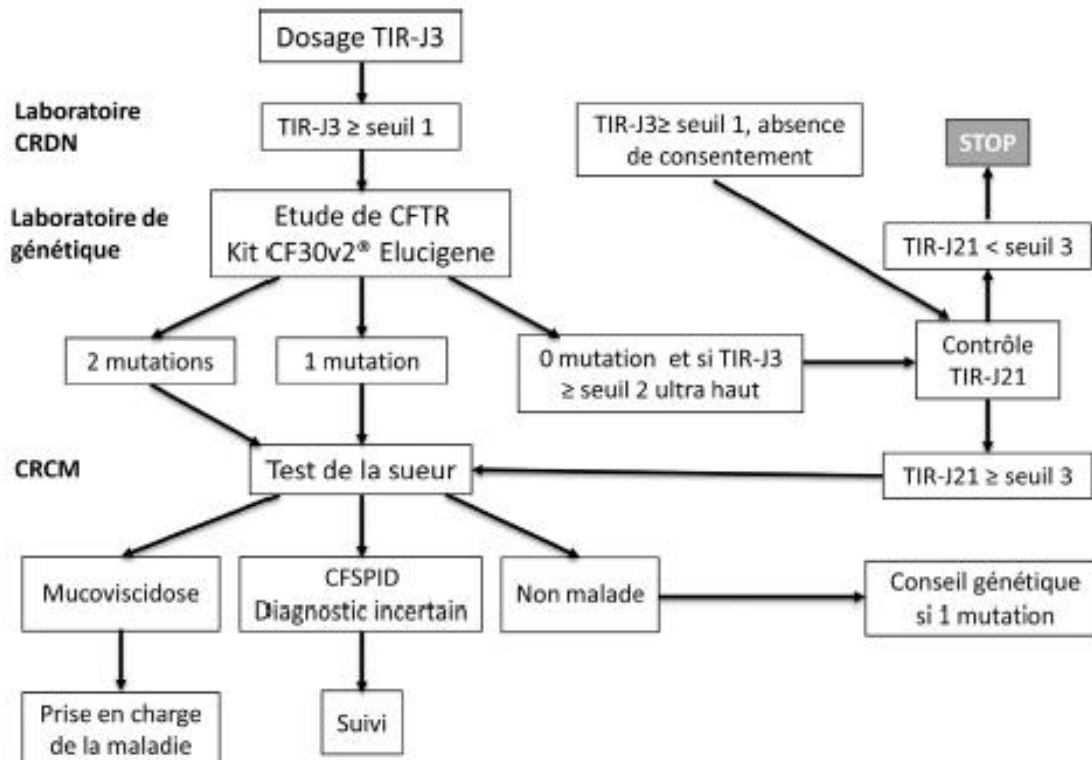


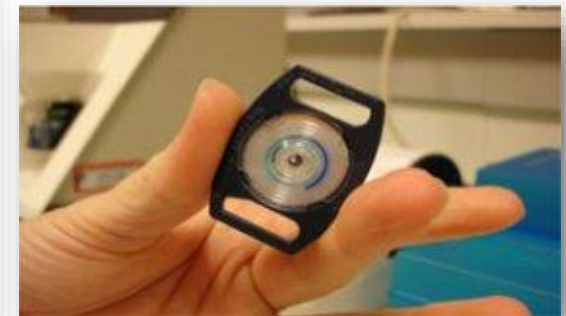
Figure 1. Algorithme actuel TIR-DNA en France. CRCM : Centre de ressources et de compétence de la mucoviscidose, TIR : trypsine immunoréactive, dosée à trois jours (J3) et à trois semaines de vie (J21), TS : test de la sueur.



↪ Dosage de la TIR



↪ Génotypage



↪ Test à la sueur

# DEPUIS 2000, 3 GRANDES ETAPES

2001

**Création des  
CRCM**



2002

**Dépistage  
néonatal**



<http://www.afdphe.org/d%C3%A9pistage-3-jours-l%C3%A2ge-du-d%C3%A9pistage>

2012

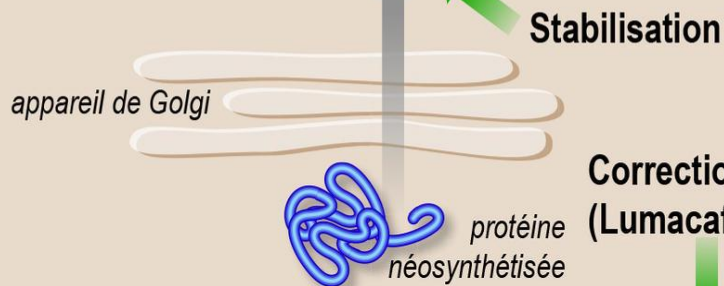
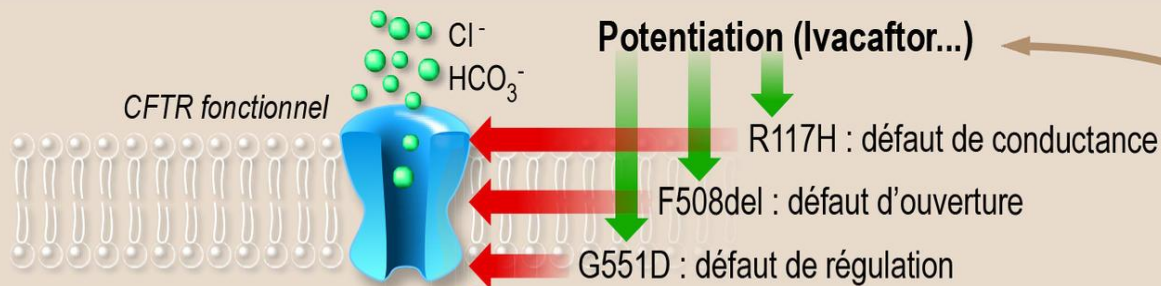


...

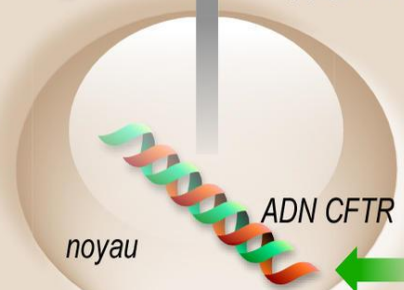
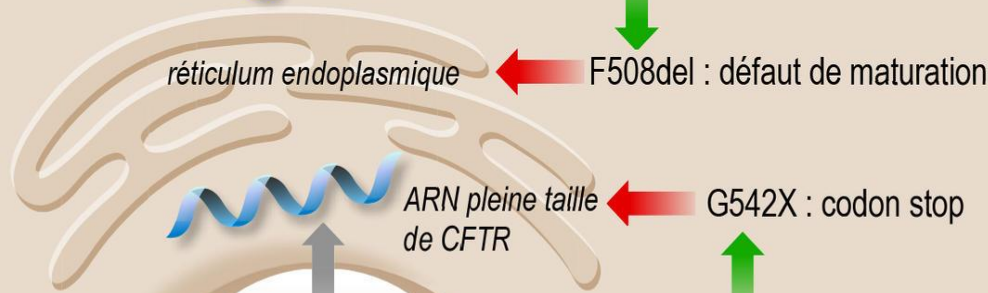


**Modulateurs protéiques**

<https://www.vidal.fr/medicaments>



**Correction du trafic membranaire (Lumacaftor...)**



**Translecture des codons**

**Thérapie génique, Édition de génome**

**Médecine personnalisée de la mucoviscidose :**

Choisir la meilleure option thérapeutique en fonction du type de mutation

# Mucoviscidose : quarante ans d'espérance de vie gagnés en un demi-siècle de recherche

Par Florence Rosier

Publié le 06 février 2023 à 18h15, modifié le 07 février 2023 à 11h34

## Modulateurs pharmacologiques du canal CFTR : une révolution thérapeutique dans la mucoviscidose ☆

*CFTR pharmacological modulators: A great advance in Cystic Fibrosis management*

J.-C. Mercier<sup>a,\*</sup>, P. Foucaud<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Pédiatrie, Commission de Transparence, Haute Autorité de Santé, 5, avenue du Stade-de-France, 93210 Saint Denis, France

<sup>b</sup> Association Vaincre la Mucoviscidose, 181, rue de Tolbiac, 75013 Paris, France

ENQUÊTE | Le Kaftrio, une trithérapie autorisée en France pour les plus de 6 ans depuis décembre 2022, révolutionne la prise en charge des patients atteints par cette maladie génétique. Mais elle ne s'adresse pas à tous les malades, et ses effets à long terme ne sont pas connus.

Med Sci (Paris) 2024 ; 40 : 258-267

## Traitements de la mucoviscidose

Révolution clinique et nouveaux défis

Therapeutics in cystic fibrosis: Clinical revolution and new challenges

Emmanuelle Bardin, Iwona Pranke, Alexandre Hinzpeter et Isabelle Sermet-Gaudelus\*



SCIENCES - MÉDECINE

## Percée thérapeutique contre la mucoviscidose

Une combinaison de trois molécules, qui vient d'être autorisée aux Etats-Unis, pourrait bouleverser le pronostic de cette grave maladie génétique.

Par Paul Benkimoun

Publié le 11 novembre 2019 à 11h48, modifié le 12 novembre 2019 à 06h43 · Lecture 5 min.

Révolution en marche dans le traitement de la mucoviscidose

Mercredi 2 janvier 2019

france  
inter

**Bonne nouvelle**  
**Mucoviscidose : le Kaftrio, un médicament miracle qui révolutionne le quotidien des malades**

Libération

# Mucoviscidose : quarante ans d'espérance de vie gagnés en un demi-siècle de recherche

Par Florence Rosier

Publié le 06 février 2023 à 18h15, modifié le 07 février 2023 à 11h34

## Modulateurs pharmacologiques du canal CFTR : une révolution thérapeutique dans la mucoviscidose ☆

*CFTR pharmacological modulators: A great advance in Cystic Fibrosis management*

J.-C. Mercier<sup>a,\*</sup>, P. Foucault<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Pédiatrie, Commission de Traitements, Hôpital de Saint-Denis, 5, avenue du Stade-de-France, 93210 Saint Denis, France

<sup>b</sup> Association Vaincre la Mucoviscidose, 1 rue de Tolbiac, 75013 Paris, France

## Révolution en marche dans le traitement de la mucoviscidose

Mercredi 2 janvier 2019

france  
inter

ENQUÊTE | Le Kaftrio, une trithérapie autorisée en France pour les plus de 6 ans depuis décembre 2022, révolutionne la prise en charge des patients atteints par cette maladie génétique. Mais elle ne s'adresse pas à tous les malades, et ses effets à long terme ne sont pas connus.

Med Sci (Paris) 2024 ; 40 : 258-267

## Traitements de la mucoviscidose

Révolution clinique et nouveaux défis

Therapeutic revolution in cystic fibrosis: Clinical revolution and new challenges

Emmanuelle Bardin, Iwona Pranke, Alexandre Hinzpeter et Isabelle Sermet-Gaudelus\*

SCIENCES - MÉDECINE

## Percée thérapeutique contre la mucoviscidose

Une combinaison de trois molécules, qui vient d'être autorisée aux Etats-Unis, pourrait bouleverser le pronostic de cette grave maladie génétique.

Par Paul Benkimoun

Publié le 11 novembre 2019 à 11h48, modifié le 12 novembre 2019 à 06h43 · Lecture 5 min.

## Bonne nouvelle

### Mucoviscidose : le Kaftrio, un médicament miracle qui révolutionne le quotidien des malades

Libération

# DEFINITION

---

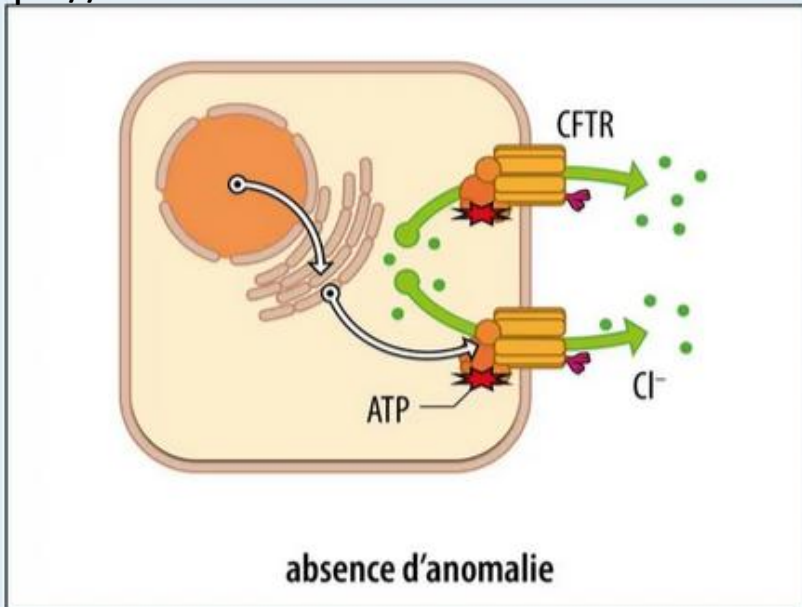
Molécules agissant sur le défaut protéique liée à la mucoviscidose (absence ou dysfonctionnement du canal CFTR)

↪ Thérapie **protéique, ciblée (« personnalisée »), « causale »**

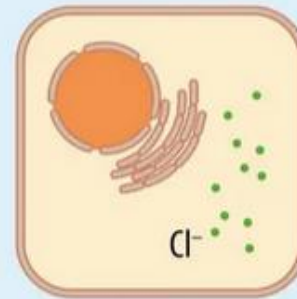
↪ DCI : **caftor**

↪ **Correcteur et potentiateur**

Seul (monothérapie ) ou en association (bi ou tri-thérapie)



absence d'anomalie



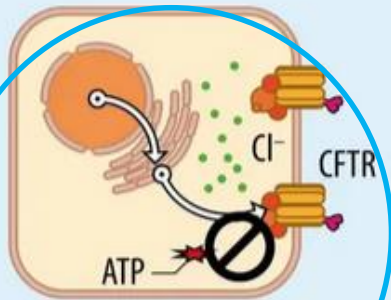
**mutations de classe 1**  
absence d'expression  
cellulaire de la protéine CFTR

(G542X, W1282X, R1162X)



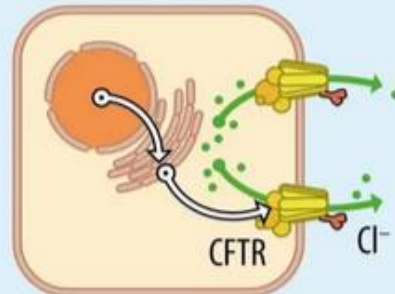
**mutations de classe 2 :**  
anomalies de repliement  
de la protéine ou de sa  
circulation intracellulaire

(p.Phe508del, N1303K, R560T,  
A561E, R1066C)



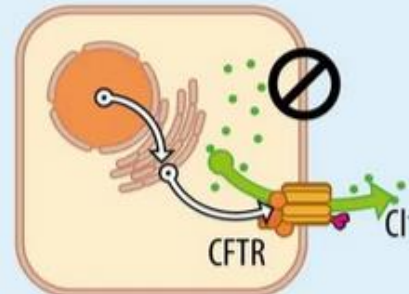
**mutations de classe 3 :**  
mutations « faux-sens »  
empêchant la liaison  
de l'ATP à la protéine

(G551D)



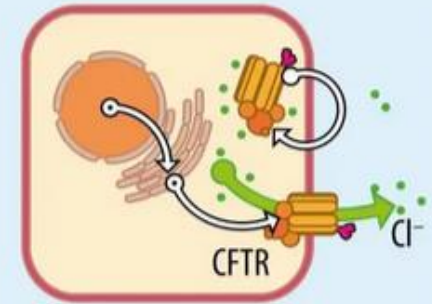
**mutations de classe 4 :**  
perturbation de la fonction  
canal de la protéine CFTR

(R117H, R334W)



**mutations de classe 5 :**  
disponibilité réduite  
de la protéine CFTR  
au niveau de la membrane

(3849+10kb C>T, 3262-26 A>G)



**mutations de classe 6 :**  
instabilité de la protéine  
CFTR favorisant une  
endocytose anticipée

(rF508del)





Pour nos  
scientifiques,  
l'impossible est  
un point de  
départ

THE  
SCIENCE OF  
POSSIBILITY

# MEDICAMENTS « ORPHELINS »

↖ Criblage à haut débit



<https://lta-geneve.ch/expertise/22/>



2012  
Ivacaftor  
(Kalydeco®)

2015  
Ivacaftor +  
Lumacaftor  
(Orkambi®)

2021  
Ivacaftor +  
Tezacaftor  
(Symkevi®)

2020/21  
Ivacaftor +  
Tezacaftor +  
Elexacaftor  
(Kaftrio®)

NON  $\Delta$ F508  
2014

Homozygotes  $\Delta$ F508  
2019

Hétérozygotes  $\Delta$ F508 et .....  
2021



■ potentiateurs  
■ correcteurs

- Liste I
- Médicament d'exception (indications et prix)
- PIH = 6 mois
- Renouvellement non restreint

# POTENTIATEURS

**Mode d'action :** augmentation de la capacité d'ouverture du canal CFTR- Stabilisation en position ouverte

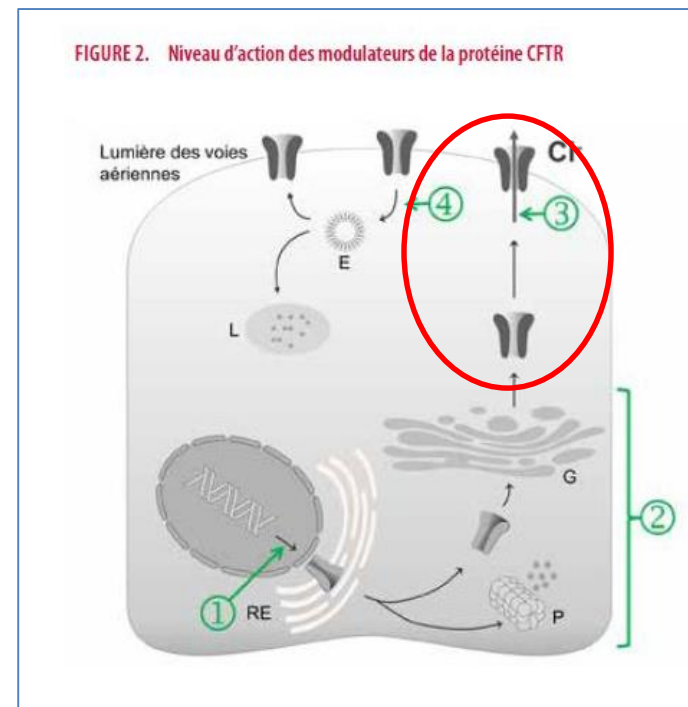
↪ Cibles : mutation III, IV (+ autres mutations si association)

↪ Unique spécialité

- DCI : VX-770 ou [ivacaftor](#)

↪ Utilisation :

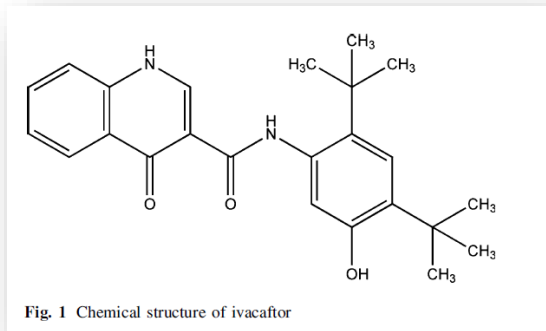
- seul (mutation G551D)
- en association



# VX-770 ou IVACAFTOR

↪ Cible : **classe III** (mutations « gating »)

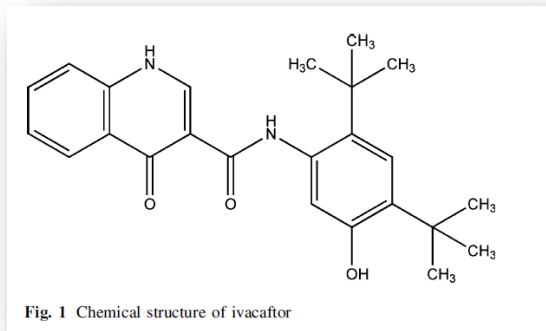
- Spécialité : KALYDECO®
- Formulation : granulés, ou comprimés



# VX-770 ou IVACAFTOR

↪ Cible : **classe III** (mutations « gating »)

- Spécialité : KALYDECO®
- Formulation : granulés, ou comprimés



**Prix :** 10170,42 euros (Plq/56).  
5151,65 euros (Plq/28).

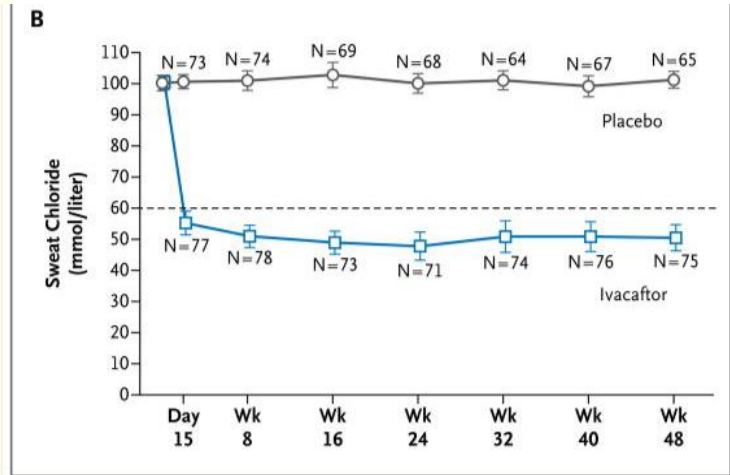
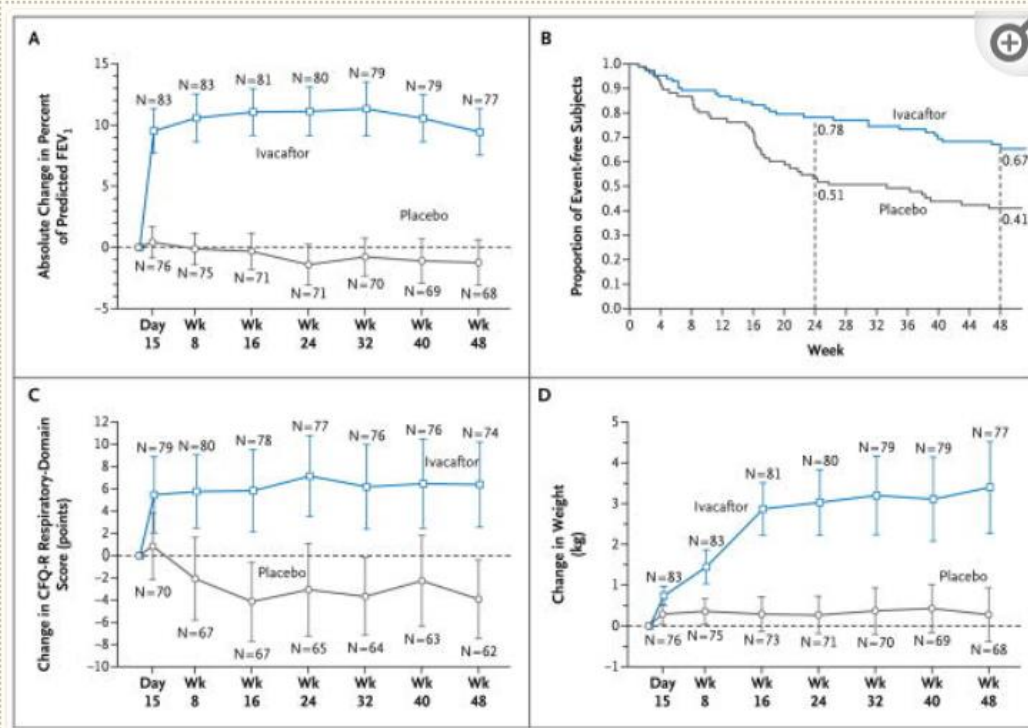
Kalydeco® comprimé

## A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation

Bonnie W. Ramsey, M.D., Jane Davies, M.D., M.B., Ch.B., N. Gerard McElvaney, M.D., Elizabeth Tullis, M.D., Scott C. Bell, M.B., B.S., M.D., Pavel Dřevinec, M.D., Matthias Griese, M.D., Edward F. McKone, M.D., Claire E. Wainwright, M.D., M.B., B.S., Michael W. Konstan, M.D., Richard Moss, M.D., Felix Ratjen, M.D., Ph.D., Isabelle Sermet-Gaudelus, M.D., Ph.D., Steven M. Rowe, M.D., M.S.P.H., Qunming Dong, Ph.D., Sally Rodriguez, Ph.D., Karl Yen, M.D., Claudia Ordoñez, M.D., and J. Stuart Elborn, M.D. for the VX08-770-102 Study Group\*

## CRITERES D'EVALUATION

- Fonction respiratoire
- Survenue d'exacerbations
- Nombre d'hospitalisations
- Prise d'antibiotiques
- Impact sur l'IMC
- Taux de chlore dans la sueur
- ...



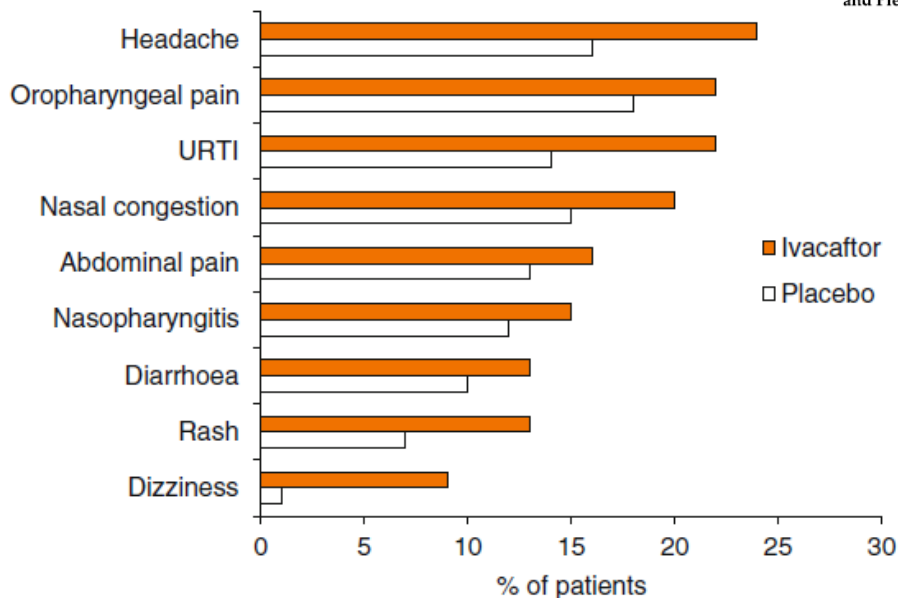
**Tableau 1** Principales caractéristiques des essais cliniques testant les modificateurs pharmacologiques du canal ionique CFTR dans la mucoviscidose.

| Classe mutation [Référence] | Critères d'inclusion  | Randomisation   | Modificateur CFTR testé (nombre de patients)        | Placebo ou comparateur (nombre de patients) | Delta VEMS (% valeur prédite)                             | [Cl <sup>-</sup> ] sudoral (mmol/L)                       | Exacerbations pulmonaires   | CFQ-R score (> 4 points jugé significatif)  |
|-----------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|
| III [22]                    | > 12 ans<br>Hétérozygotes<br>G551D<br>VEMS 40–90 %<br>valeur prédite pour l'âge             | 1:1 stratifiée sur :<br>Âge < 18a,<br>≥ 18a<br>VEMS <70 %,<br>≥ 70 %                  | IVA 150 mg/12 h<br>(n = 83)                         | Placebo<br>(n = 78)                         | <b>+10 points</b><br>de J15 à Sem.<br>48<br>(P < 0,001)   | –50 à<br>–60 mmol/L<br>de J15 à Sem.<br>48<br>(P < 0,001) | –55 %<br>exacerbations<br>(P = 0,001)<br>21 vs.<br>31 hospitalisat.<br>(P = 0,03) | +6 points<br>de J15 à Sem.<br>48<br>(P < 0,001)                                     |
| III [23]                    | 6–11 ans,<br>>15 kg<br>Hétérozygotes<br>G551D<br>VEMS 40–105 %<br>valeur prédite pour l'âge | 1:1 non stratifiée<br>6–8 ans (50 %)<br>9–12 ans (50 %)                               | IVA 150 mg/12 h<br>(n = 26)                         | Placebo<br>(n = 26)                         | <b>+12,5 points</b><br>de J15 à Sem.<br>48<br>(P < 0,001) | –50 à<br>–60 mmol/L<br>de J15 à Sem.<br>48<br>(P < 0,001) | 3 vs.<br>4 exacerbations<br>(P = NS)  | +6 à 10 points<br>de J15 à Sem.<br>48 NS<br>Poids +2,8 kg à<br>48sem<br>(P < 0,001) |
| III [24]                    | 2–5 ans, >8 kg<br>Hétérozygotes<br>G551D<br>VEMS 40–105 %<br>valeur prédite pour l'âge      | <i>Ouverte</i><br>Partie<br>A Pharmac<br>(n = 9)<br>Partie<br>B Tolérance<br>(n = 34) | IVA<br>50 mg/12 h<br><14 kg<br>75 mg/12 h<br>≥14 kg | AUC IVA<br>similaire adulte                 |   | –40 à<br>–50 mmol/L<br>de J15 à Sem.<br>24                | 1 exacerbation<br>Transaminases<br>x3 N (n = 1)                                   |   |
| III [25,26]                 | 12–24 mois<br>(KIWI)<br>4–12 mois<br>(ARRIVAL)<br>Hétérozygotes<br>G551D                    | <i>Ouverte</i><br>Partie A (n = 7)<br>Partie B (n = 19)                               | IVA<br>50 mg/12 h<br><14 kg<br>75 mg/12 h<br>≥14 kg | AUC IVA<br>similaire enfant                 |   | –50 à<br>–60 mmol/L<br>De J15 à Sem.<br>24                | 3 hospitalisa-<br>tions<br>Transaminases<br>x >3 N<br>(n = 5/18, 28 %)            | Normalisation<br>TIR<br>lipase/amylase<br>à Sem. 24                                 |

# VX-770 ou IVACAFTOR



## Effets Indésirables



Review

## CFTR Modulators in People with Cystic Fibrosis: Real-World Evidence in France

Lucile Regard<sup>1,2,3</sup>, Clémence Martin<sup>1,2,3</sup>, Espérie Burnet<sup>1,2,3</sup>, Jennifer Da Silva<sup>1,3</sup> and Pierre-Régis Burgel<sup>1,2,3,\*</sup>

+ élévation des transaminases  
+ substrat CYP3A4 et CYP3A5

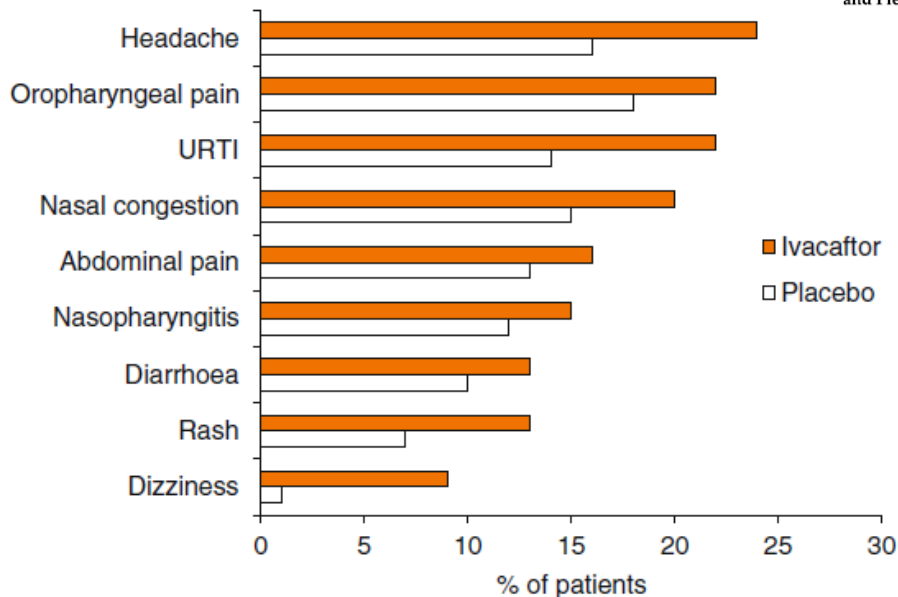
↳ **Adaptation** de posologie si besoin



# VX-770 ou IVACAFTOR



## Effets Indésirables



Review

## CFTR Modulators in People with Cystic Fibrosis: Real-World Evidence in France

Lucile Regard<sup>1,2,3</sup>, Clémence Martin<sup>1,2,3</sup>, Espérie Burnet<sup>1,2,3</sup>, Jennifer Da Silva<sup>1,3</sup> and Pierre-Régis Burgel<sup>1,2,3,\*</sup>

+ élévation des transaminases  
+ substrat CYP3A4 et CYP3A5

↪ **Adaptation** de posologie si besoin

Service Médical Rendu (SMR) : IMPORTANT

Amélioration du Service Médical Rendu : IMPORTANT (niveau 2)



| Classe d'âge/<br>Profil génétique | Homozygote<br>F508del         | F508del/<br>fonction<br>résiduelle | F508del/<br>gating  | F508del/<br>autre<br>mutation | Absence F508del/<br>avec mutation<br>gating |
|-----------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|---------------------|-------------------------------|---|
| 12 ans et plus                    | Kaftrio<br>Symkevi<br>Orkambi | Kaftrio<br>Symkevi                 | Kaftrio<br>Kalydeco | Kaftrio                       | Kalydeco<br>Kaftrio en accès<br>précoce     |
| 6 à 11 ans                        | Kaftrio<br>Symkevi<br>Orkambi | Kaftrio<br>Symkevi                 | Kaftrio<br>Kalydeco | Kaftrio                       | Kalydeco<br>Kaftrio en accès<br>précoce     |
| 2 à 5 ans                         | Orkambi<br>Kaftrio            | Kaftrio                            | Kalydeco<br>Kaftrio | Kaftrio                       | Kalydeco                                    |
| Dès 1 an                          | Orkambi                       |                                    |                     |                               |   |
| 4 mois (et > 5 kg)<br>à < 2 ans   |                               |                                    | Kalydeco            |                               | Kalydeco                                    |

# CORRECTEURS

**Mode d'action** : aide à la maturation et à l'adressage de la protéine CFTR (protéines « chaperonnes) → augmentation du nombre de protéines.

↪ Cibles : mutation II, V

↪ DCI :

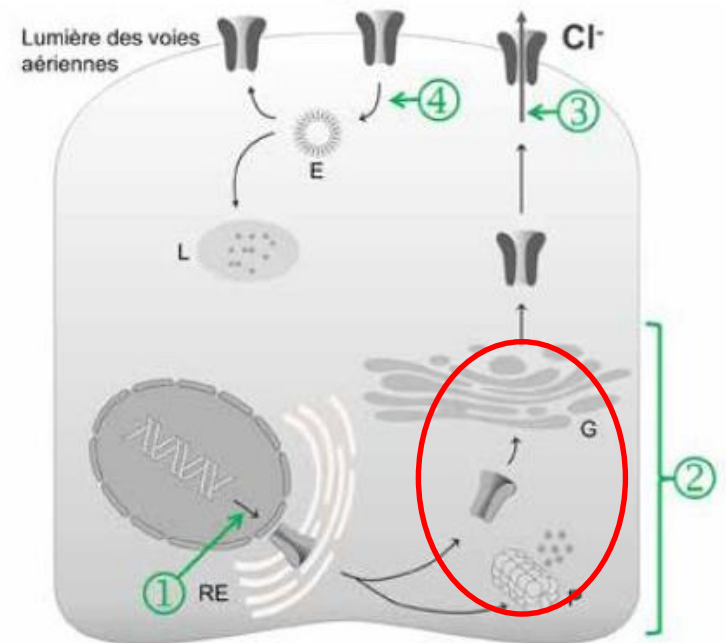
**1G : lumacaftor VX-809**

**2G : tézacaftor VX-661**

**3G : éléxacaftor**

↪ Utilisation : en association

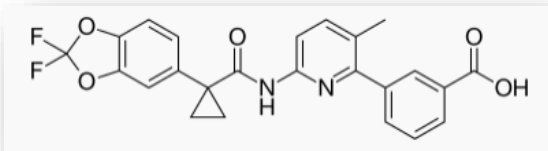
FIGURE 2. Niveau d'action des modulateurs de la protéine CFTR



# VX-809 ou LUMACAFTOR (+ ivacaftor)

↪ Cible : **mutation F508del**  
**(Homozygote)**

- Spécialité : ORKAMBI®
- Formulation : granulés, ou comprimés



<https://fr.wikipedia.org/wiki/Lumacaftor>

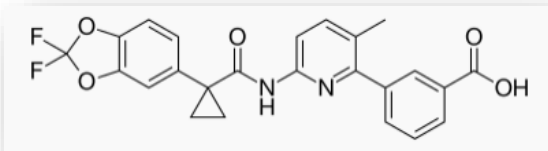
| Génotypes  | Patients |      |
|--|----------|------|
|  | Nombre   | %    |
| F508del / F508del                                | 3070     | 40.5 |
| F508del / Autre                                  | 3182     | 42.0 |
| Autre / Autre                                    | 1183     | 15.6 |
| Sous Total (génotypes renseignés)                | 7435     | 98.2 |
| F508del / Non renseigné                          | 45       | 0.6  |
| Autre / Non renseigné                            | 45       | 0.6  |
| Non renseigné / Non renseigné                    | 47       | 0.6  |
| Sous Total (génotypes incomplets/non renseignés) | 137      | 1.8  |
| Total  | 7572     | 100  |



# VX-809 ou LUMACAFTOR (+ ivacaftor)

↪ Cible : **mutation F508del (Homozygote)**

- Spécialité : ORKAMBI®
- Formulation : granulés, ou comprimés



<https://fr.wikipedia.org/wiki/Lumacaftor>

**Prix :** 10141,04 euros (Plq/112 (4×28)).

Orkambi® comprimé 100/125

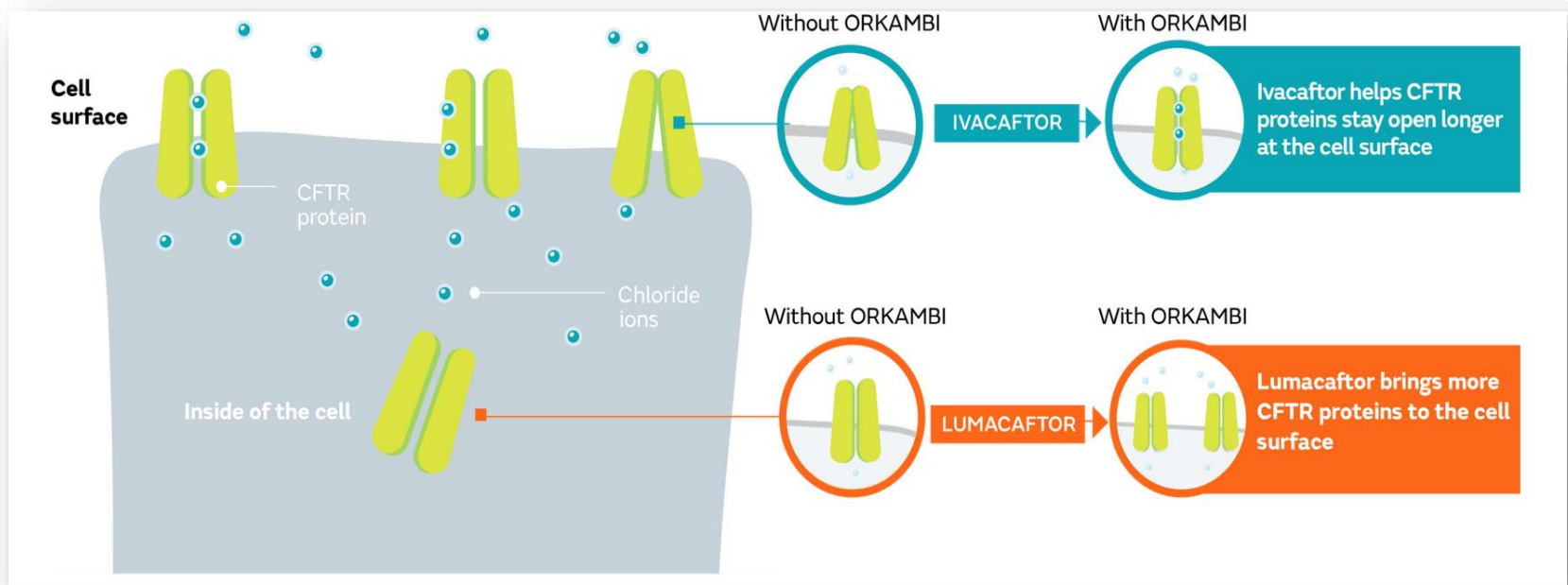
| Génotypes  | Patients |      |
|--|----------|------|
|  | Nombre   | %    |
| F508del / F508del                                | 3070     | 40.5 |
| F508del / Autre                                  | 3182     | 42.0 |
| Autre / Autre                                    | 1183     | 15.6 |
| Sous Total (génotypes renseignés)                | 7435     | 98.2 |
| F508del / Non renseigné                          | 45       | 0.6  |
| Autre / Non renseigné                            | 45       | 0.6  |
| Non renseigné / Non renseigné                    | 47       | 0.6  |
| Sous Total (génotypes incomplets/non renseignés) | 137      | 1.8  |
| Total  | 7572     | 100  |



# VX-809 ou LUMACAFTOR (+ ivacaftor)

↪ Amélioration de la maturation de la protéine (protéine chaperonne) par **correction** de l'adressage défectueux de la protéine CFTR à la membrane.

↪ En **association**



## RESEARCH ARTICLE

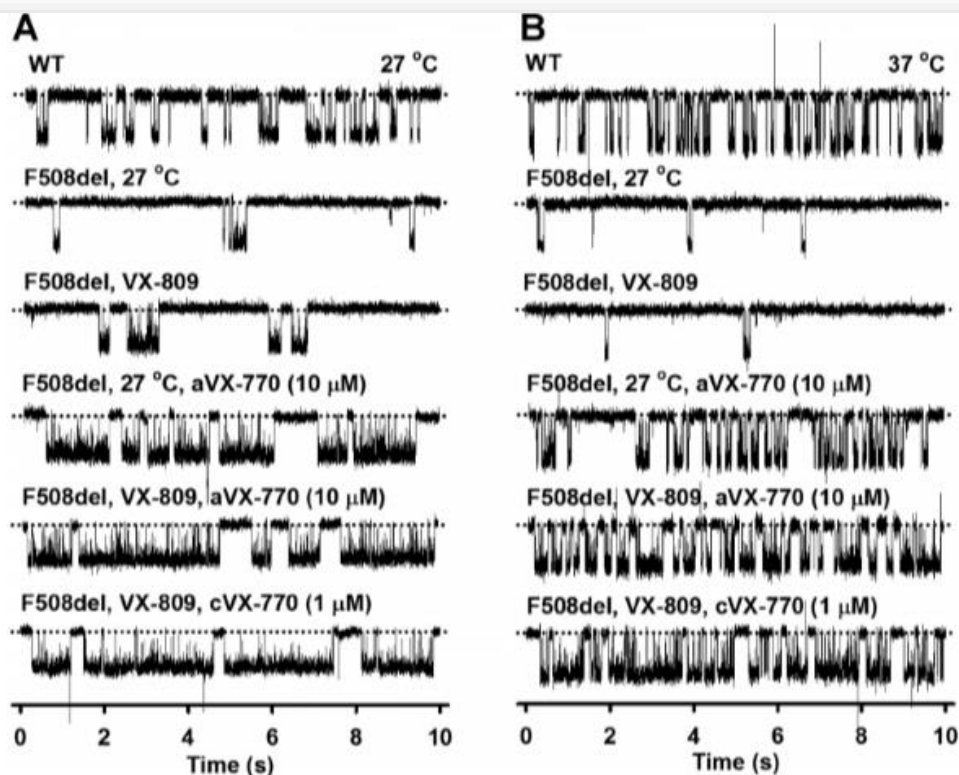
# Potential of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator $\text{Cl}^-$ channel by ivacaftor is temperature independent

Yiting Wang,<sup>1</sup> Zhiwei Cai,<sup>1</sup> Martin Gosling,<sup>2,3</sup> and David N. Sheppard<sup>1</sup>

<sup>1</sup>School of Physiology, Pharmacology and Neuroscience, University of Bristol, Biomedical Sciences Building, University Walk, Bristol, United Kingdom; <sup>2</sup>Enterprise Therapeutics, Sussex Innovation Centre, University of Sussex, Science Park Square, Brighton, United Kingdom; and <sup>3</sup>Sussex Drug Discovery Centre, School of Life Sciences, University of Sussex, Brighton, United Kingdom

Submitted 18 May 2018; accepted in final form 20 August 2018

Fig. 8. Potentiation of lumacaftor-rescued F508del-CFTR  $\text{Cl}^-$  channels by chronic treatment with ivacaftor. Representative recordings of WT and F508del-CFTR rescued by either low-temperature incubation or treatment with lumacaftor (VX-809; 3  $\mu\text{M}$ ) in excised inside-out membrane patches from recombinant BHK cells acquired at either 27°C (A) or 37°C (B) to show the effects of acute (aVX-770; 10  $\mu\text{M}$ ) and chronic (cVX-770; 1  $\mu\text{M}$ ) ivacaftor treatment. ATP (1 mM) and PKA (75 nM) were continuously present in the intracellular solution. Dotted lines indicate where channels are closed and downward deflections correspond to channel openings. CFTR, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; WT, wild-type.



# VX-809 ou LUMACAFOTOR (+ ivacaftor)

Table 3. Cont.

| Modulator              | Author Year         | Outcomes   | Follow-Up Duration | n   | Genotype | Age (Years) Mean [Range] % <18-Year-Old | ppFEV <sub>1</sub> | Main Findings   |
|------------------------|---------------------|--|--------------------|-----|----------|---|--------------------|---|
| Lumacaftor + Ivacaftor | Masson 2019 [33]    | Factors involved in the individual's response to LUM/IVA<br><i>Prospective</i>   | 6 mo               |     |          | NA                                      | 68.2 (+3.6)        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Increased ppFEV<sub>1</sub>: +5%.</li> <li>- Increased BMI: +3.7%.</li> <li>- Sweat chloride: −20 mmol/L.</li> <li>- In vivo biomarkers of CFTR activity (sweat chloride, nasal potential difference, intestinal short-circuit current measurements) not correlated with the improvements in clinical status.</li> <li>- LUM and IVA blood levels not predictive of the clinical response.</li> </ul>  |
|                        | Misgault 2020 [34]  | Impact of LUM/IVA on glucose tolerance abnormalities<br><i>Prospective</i>   |                    |     |          | 24 (2–61) 65%                           | 61 (48–78)         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Proportion of patients with glucose intolerance decreased from 78% to 40%.</li> <li>- Proportion of patients with diabetes decreased from 22% to 10%.</li> <li>- Improved glucose tolerance in 57.5% with a significant decrease in both 1-h and 2-h OGTT glycemia.</li> </ul>   |
|                        | Bui 2021 [35]       | Clinical, radiological and metabolic response to LUM/IVA and factors associated with response to treatment in CF adolescents<br><i>Prospective</i> | 24 mo              | 40  |          | 13.9 (NA)                               | 83.3 (+18.3)       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Improvement in ppFEV<sub>1</sub> (+5.8%).</li> <li>- Significant improvement in BMI Z-score and sweat chloride concentrations.</li> <li>- No significant change in exacerbation rates, antibiotic use, or CT scan scores.</li> <li>- Lower age associated with better response and greater ppFEV<sub>1</sub> change.</li> <li>- Discontinuation: 0%.</li> </ul>  |
|                        | Campredon 2021 [36] | Lung structural changes in pwCF treated with LUM/IVA and morphological phenotypes associated with response to treatment<br><i>Prospective</i>      | 12 mo              | 283 |          | 23.4 (NA)                               | 65.9               | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Significant decrease in the Bhatta score (−1.40 ± 1.53 points).</li> <li>- Significant decrease in mucus plugging, bronchial wall thickening, and parenchymal consolidations.</li> <li>- Identification of a subgroup of patients with milder structural lung abnormalities at baseline, which predicted higher rate of ppFEV<sub>1</sub> response to LUM/IVA.</li> <li>- No significant correlation between morphological improvement and ppFEV<sub>1</sub> improvement.</li> </ul> |

↗ Fonction respiratoire

↗ IMC

↘ [Cl] dans la sueur

↘ Nombre de diabète

↗ Fonction respiratoire

↗ IMC

↗ Fonction respiratoire

↘ Dégradation des bronches



# VX-809 ou LUMACAFTOR (+ ivacaftor)

---

## Effets Indésirables :

- ++ respiratoire (oppression thoracique, dyspnée et toux)
- Atteinte hépatique (ex. de cas de décompensation hépatique)
- Diarrhées
- Augmentation de la pression artérielle

- Ivacaftor : substrat CYP3A4 et CYP3A5
- Lumacaftor : inducteur puissant CYP3A4

↪ **Adaptation** de posologie si besoin + attention aux interactions médicamenteuses

| Classe d'âge/<br>Profil génétique | Homozygote<br>F508del         | F508del/<br>fonction<br>résiduelle | F508del/<br>gating  | F508del/<br>autre<br>mutation | Absence F508del/<br>avec mutation<br>gating |
|-----------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|---------------------|-------------------------------|---|
| 12 ans et plus                    | Kaftrio<br>Symkevi<br>Orkambi | Kaftrio<br>Symkevi                 | Kaftrio<br>Kalydeco | Kaftrio                       | Kalydeco<br>Kaftrio en accès<br>précoce     |
| 6 à 11 ans                        | Kaftrio<br>Symkevi<br>Orkambi | Kaftrio<br>Symkevi                 | Kaftrio<br>Kalydeco | Kaftrio                       | Kalydeco<br>Kaftrio en accès<br>précoce     |
| 2 à 5 ans                         | Orkambi<br>Kaftrio            | Kaftrio                            | Kalydeco<br>Kaftrio | Kaftrio                       | Kalydeco                                    |
| Dès 1 an                          | Orkambi                       |                                    |                     |                               |   |
| 4 mois (et > 5 kg)<br>à < 2 ans   |                               |                                    | Kalydeco            |                               | Kalydeco                                    |

# VX-661 ou TEZACAFTOR (+ ivacaftor)

↙ Cible : **mutation F508del**  
**(homo ou hétérozygote)**

- Spécialité : SYMKEVI®
- Formulation : comprimés

**Prix :** 4532,78 euros (Plq/4×7 (28)).

Symkevi® comprimé 100/150mg

| Génotypes  | Patients |      |
|--|----------|------|
|  | Nombre   | %    |
| F508del / F508del                                | 3070     | 40.5 |
| F508del / Autre                                  | 3182     | 42.0 |
| Autre / Autre                                    | 1183     | 15.6 |
| Sous Total (génotypes renseignés)                | 7435     | 98.2 |
| F508del / Non renseigné                          | 45       | 0.6  |
| Autre / Non renseigné                            | 45       | 0.6  |
| Non renseigné / Non renseigné                    | 47       | 0.6  |
| Sous Total (génotypes incomplets/non renseignés) | 137      | 1.8  |
| Total  | 7572     | 100  |



# VX-661 ou TEZACAFTOR (+ ivacaftor)

Tableau I - Recommandations posologiques de SYMKEVI + ivacaftor seul

| Âge et poids                          | Matin<br>1 comprimé de SYMKEVI  | Soir<br>1 comprimé<br>KALYDECO |
|---------------------------------------|---|--------------------------------|
| 6 à < 12 ans et<br>poids < 30 kg      | tezacaftor/ivacaftor 50 mg/75 mg (non<br>disponible à la date du 13 juillet 2021) | ivacaftor 75 mg                |
| 6 à < 12 ans et<br>poids $\geq$ 30 kg | tezacaftor/ivacaftor 100 mg/150 mg<br>(SYMKEVI 100 mg/150 mg)                     | ivacaftor 150 mg               |
| $\geq$ 12 ans                         | tezacaftor/ivacaftor 100 mg/150 mg<br>(SYMKEVI 100 mg/150 mg)                     | ivacaftor 150 mg               |

| Classe d'âge/<br>Profil génétique | Homozygote<br>F508del         | F508del/<br>fonction<br>résiduelle | F508del/<br>gating  | F508del/<br>autre<br>mutation | Absence F508del/<br>avec mutation<br>gating |
|-----------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|---------------------|-------------------------------|---|
| 12 ans et plus                    | Kaftrio<br>Symkevi<br>Orkambi | Kaftrio<br>Symkevi                 | Kaftrio<br>Kalydeco | Kaftrio                       | Kalydeco<br>Kaftrio en accès<br>précoce     |
| 6 à 11 ans                        | Kaftrio<br>Symkevi<br>Orkambi | Kaftrio<br>Symkevi                 | Kaftrio<br>Kalydeco | Kaftrio                       | Kalydeco<br>Kaftrio en accès<br>précoce     |
| 2 à 5 ans                         | Orkambi<br>Kaftrio            | Kaftrio                            | Kalydeco<br>Kaftrio | Kaftrio                       | Kalydeco                                    |
| Dès 1 an                          | Orkambi                       |                                    |                     |                               |   |
| 4 mois (et > 5 kg)<br>à < 2 ans   |                               |                                    | Kalydeco            |                               | Kalydeco                                    |

# VX-445 ou ELEXACAFTOR (+ ivacaftor + tézacaftor)

↪ Cible : **mutation F508del**  
**(homo ou hétérozygote)**

- Spécialité : KAFTRIO®
- Formulation : comprimés, sachets

**Prix :** 9130,40 euros (Plq/56).

2cp /matin + 1 cp KALYDECO® /soir

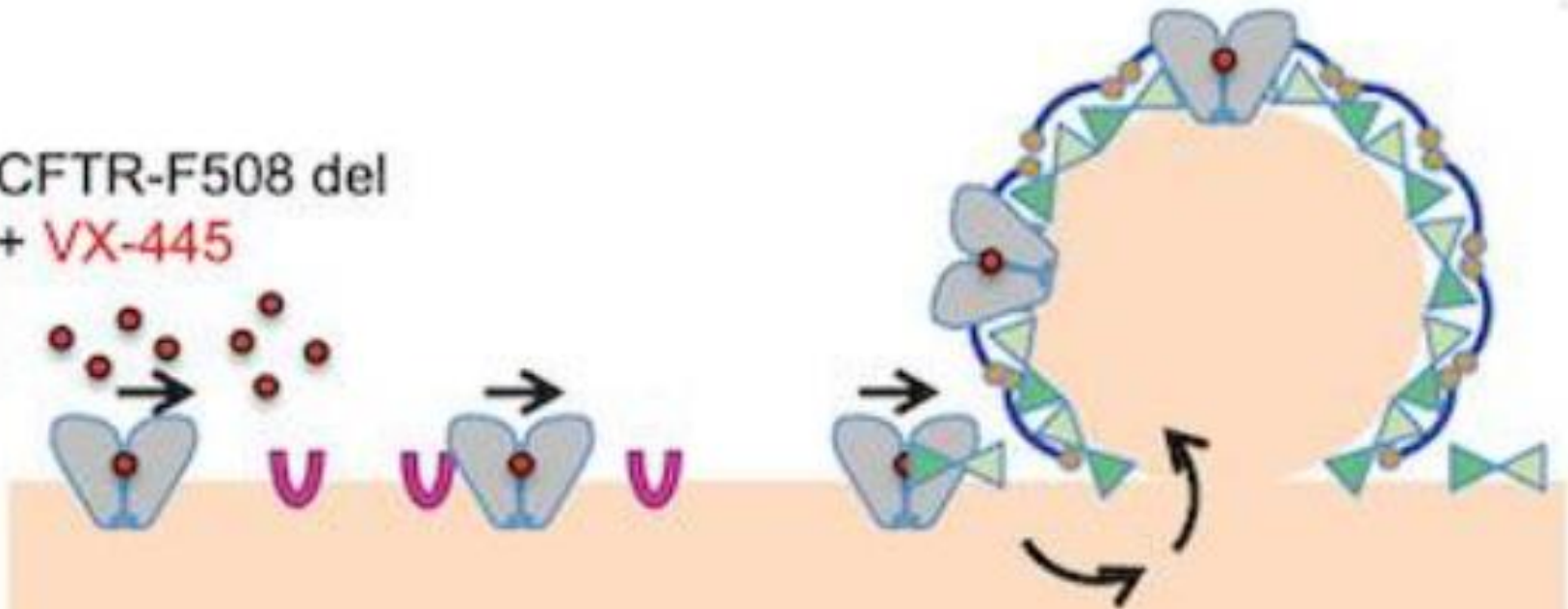


Service Médical Rendu (SMR) important  
Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) en fonction des indications

CFTR-F508 del



CFTR-F508 del  
+ VX-445



| Classe d'âge/<br>Profil génétique | Homozygote<br>F508del         | F508del/<br>fonction<br>résiduelle | F508del/<br>gating  | F508del/<br>autre<br>mutation | Absence F508del/<br>avec mutation<br>gating |
|-----------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|---------------------|-------------------------------|---|
| 12 ans et plus                    | Kaftrio<br>Symkevi<br>Orkambi | Kaftrio<br>Symkevi                 | Kaftrio<br>Kalydeco | Kaftrio                       | Kalydeco<br>Kaftrio en accès<br>précoce     |
| 6 à 11 ans                        | Kaftrio<br>Symkevi<br>Orkambi | Kaftrio<br>Symkevi                 | Kaftrio<br>Kalydeco | Kaftrio                       | Kalydeco<br>Kaftrio en accès<br>précoce     |
| 2 à 5 ans                         | Orkambi<br>Kaftrio            | Kaftrio                            | Kalydeco<br>Kaftrio | Kaftrio                       | Kalydeco                                    |
| Dès 1 an                          | Orkambi                       |                                    |                     |                               |   |
| 4 mois (et > 5 kg)<br>à < 2 ans   |                               |                                    | Kalydeco            |                               | Kalydeco                                    |



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Développer la qualité dans le champ  
sanitaire, social et médico-social

## Décision n°2023.0312/DC/SEM du 7 septembre 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de l'association des spécialités KAFTRIO et KALYDECO

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne l'association des spécialités KAFTRIO et KALYDECO, dans l'indication « en association dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 2 à 5 ans porteurs d'au moins une mutation F508del du gène CFTR ».

*"C'est fondamental, parce qu'à 2 ans la maladie ne s'est pas encore installée, si on peut bénéficier d'un médicament qui empêche finalement que les conséquences de la maladie n'évoluent, c'est-à-dire le mucus s'accumule, le mucus s'infecte et le poumon s'abîme."* Dr Isabelle Sermet, pneumologue, Hôpital pneumopédiatre Isabelle Sermet : Necker

Enter your keywords

English content ▾



Date 08 September 2023

Documents : 5

History

LISTEN

ADD TO MY SELECTION



## KAFTRIO (ivacaftor / tezacaftor / elexacafto) (en association avec KALYDECO) - Mucoviscidose Enfant $\geq 6$ ans

DÉCISION D'ACCÈS PRÉCOCE - Posted on Sep 11 2023 - Updated on Oct 02 2023

**Autorisation d'accès précoce octroyée** à la spécialité **KAFTRIO** dans l'indication « en association avec KALYDECO (ivacaftor) dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus, non porteurs d'une mutation F508del du gène CFTR (cystic fibrosis trans-membrane conductance regulator) et porteurs d'une mutation répondeuse à ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor sur la base de données in vitro disponibles (voir rubrique 5.1 du RCP) ».

Accédez à [notice](#) et [RCP](#) sur le site de l'ANSM

Date 10 April 2024

Documents : 3

History

LISTEN

ADD TO MY SELECTION

L'essentiel

Quel progrès ?

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Clinical Benefit

Clinical Added Value



## KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) - Mucoviscidose de 2 ans à moins de 6 ans

OPINIONS ON DRUGS - Posted on May 17 2024

Reason for request

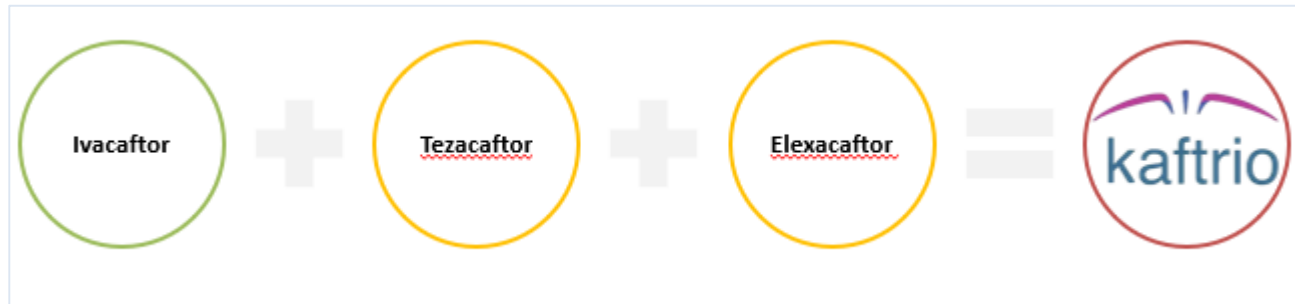
Inscription

**Extension d'indication.****L'essentiel**

Avis favorable au remboursement dans « KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) granulés est indiqué en association avec KALYDECO (ivacaftor) granulés dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 2 ans à moins de 6 ans et porteurs d'au moins une mutation F508del du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). »

# VX-445 ou ELEXACAFTOR (+ ivacaftor + tézacaftor)

## Effets Indésirables :



↪ Atteintes hépatiques (parfois arrêt du traitement)

↪ Troubles neuropsychiques :

- troubles du sommeil, angoisse, agitation, agressivité...
- transitoires



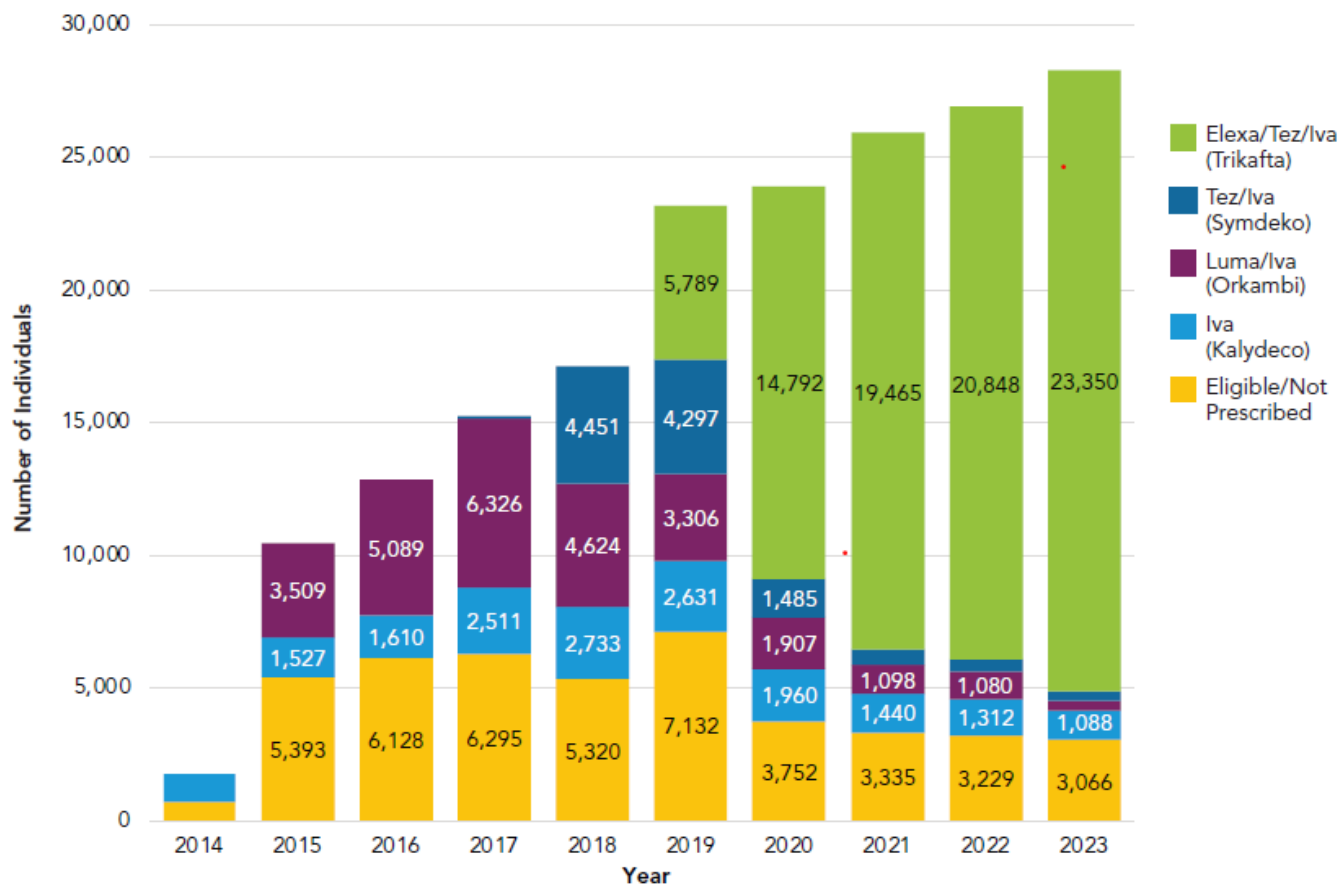
---

# **Traitement Kaftrio : « Pour les enfants éligibles, ce n'est plus la mucoviscidose d'il y a 20 ans »**

Dr Sophie Ramel, pneumologue , CRCM Roscoff



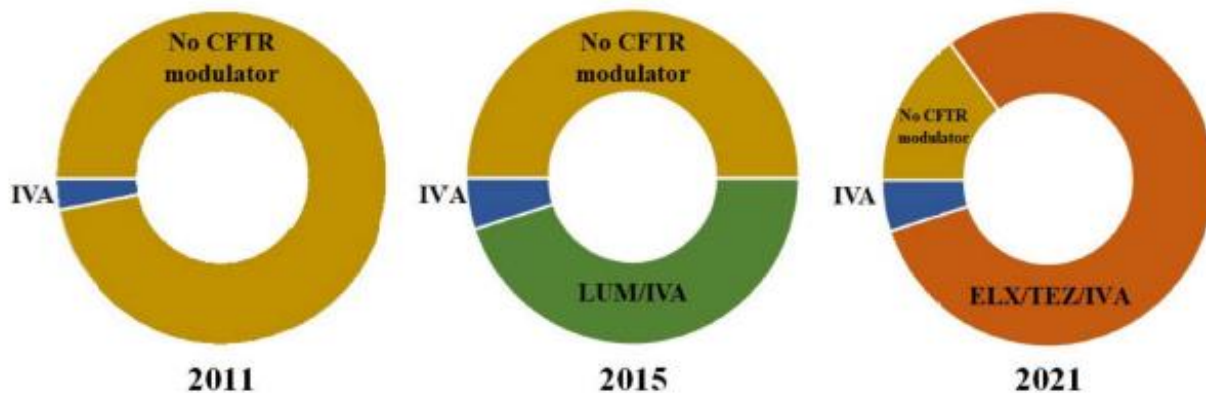
## CFTR Modulators by Year, 2014–2023\*



|                                 |       |        |        |        |        |        |        |        |        |        |
|---------------------------------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| <b>Total Eligible</b>           | 1,760 | 10,429 | 12,827 | 15,238 | 17,128 | 23,155 | 23,896 | 25,905 | 26,895 | 28,249 |
| <b>% Eligible on Modulators</b> | 60.7% | 48.3%  | 52.2%  | 58.7%  | 68.9%  | 69.2%  | 84.3%  | 87.1%  | 88.0%  | 89.1%  |
| <b>Total on Modulators</b>      | 1,068 | 5,036  | 6,699  | 8,943  | 11,808 | 16,023 | 20,144 | 22,570 | 23,666 | 25,183 |

\*The numbers in this chart include individuals based only on their most recent medications form entered in the reporting year, and do not include individuals on modulator therapy but not eligible. Labels for number of individuals under 1,000 are not displayed.

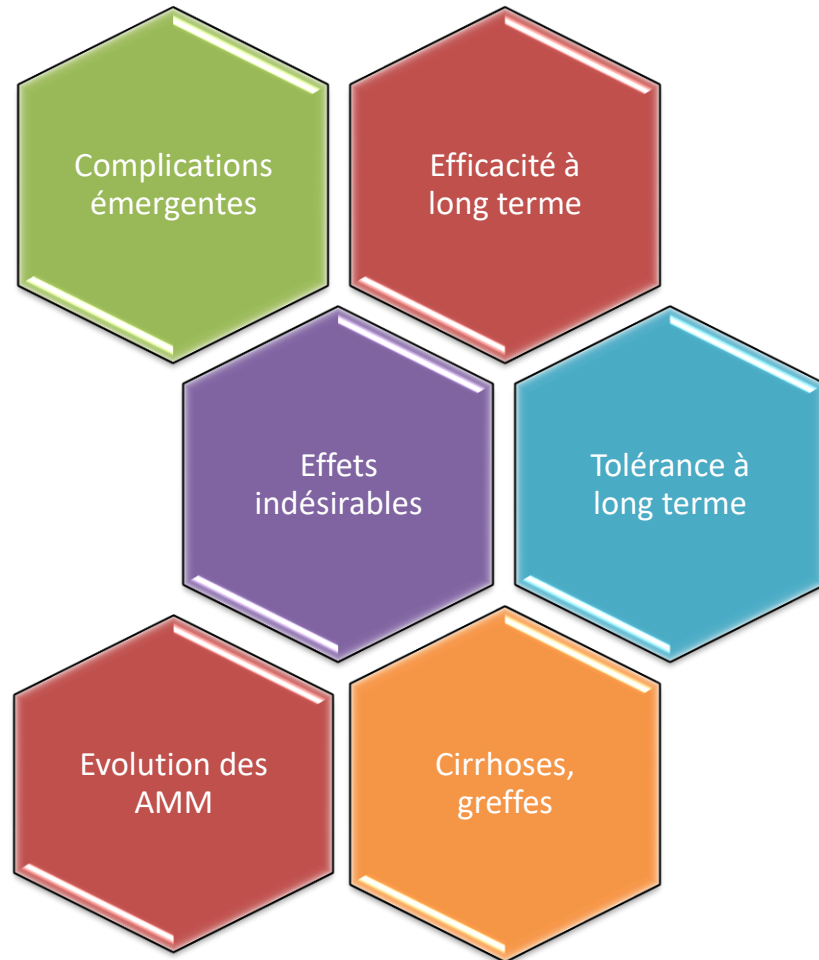
"Je fais du foot et je trouve que ça m'a aidé à mieux respirer, à continuer de courir moins essoufflé" Thomas, 9 ans



**Tableau 11.4. Modulateurs du gène *CFTR***

|  | Classes d'âge (années) |       |       |       |       |       |       |       |      | Total | %      |
|--|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|--------|
|  | 00-04                  | 05-09 | 10-14 | 15-19 | 20-24 | 25-29 | 30-34 | 35-39 | 40+  |       |        |
| <b>Effectif total</b>                            | 652                    | 738   | 862   | 947   | 865   | 758   | 781   | 658   | 1311 | 7572  |        |
| Ivacaftor  | 13                     | 14    | 19    | 15    | 18    | 11    | 12    | 8     | 28   | 138   | 1.8 %  |
| Lumacaftor-ivacaftor                             | 166                    | 253   | 107   | 15    | 5     | 5     | 1     | 2     | 6    | 560   | 7.4 %  |
| Tezacaftor-ivacaftor /<br>ivacaftor              | .                      | 31    | 26    | 12    | 8     | 5     | 9     | 8     | 39   | 138   | 1.8 %  |
| Tezacaftor-elexacaftor-<br>ivacaftor / ivacaftor | 2                      | 154   | 472   | 677   | 619   | 529   | 465   | 346   | 574  | 3838  | 50.7 % |

# UNE REVOLUTION ET QUELQUES QUESTIONS



**Non éligibles ?**

ENTRE POSSIBLE ET



impossible,

il n'y a que  
deux lettres

et un état d'esprit

Alors, MIRACLE ?





## Original Article

Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor projected survival and long-term health outcomes in people with cystic fibrosis homozygous for *F508del*

Andrea Lopez<sup>a,\*</sup>, Conor Daly<sup>b</sup>, Gabriela Vega-Hernandez<sup>c</sup>, Gordon MacGregor<sup>c</sup>,  
Jaime L. Rubin<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Vertex Pharmaceuticals Incorporated, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, USA

<sup>b</sup>Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited, 2 Kingdom Street, London, W2 0BD, UK

<sup>c</sup>Department of Respiratory Medicine, NHS Greater Glasgow and Clyde, Glasgow Royal Infirmary, 84 Glasgow Street, Glasgow, G4 0SF, UK

