

Pancréatite Chronique Idiopathique traitée par Ivacaftor chez un porteur d'une mutation du gène CFTR présentant une acidémie méthylmalonique

Auteurs :

Tin-Yun Tang^a, Vincent B. Cruz^b, Laura L. Konczal^{c,d}

Affiliations :

a - The University of Texas MD Anderson Cancer, Division of Cancer Medicine, 1515 Holcombe Blvd, Unit 463 FC11.3055, Houston, TX 77030

b - DDC Clinic, 14567 Madison Road, Middlefield, OH, 44062

c - Case Western Reserve University School of Medicine, Department of Genetics and Genome Sciences, Cleveland, OH 44106

d - University Hospitals Case Medical Center, Center for Human Genetics, 11100 Euclid Ave, Lakeside 1500, Cleveland, OH 44106

Quelle est la problématique de votre recherche ?

Des sujets atteints de pancréatite chronique également porteurs sains de mucoviscidose en raison d'une mutation d'une copie du gène CFTR peuvent-ils être aidés par des médicaments ciblant le CFTR (tels que l'Ivacaftor) qui améliorent spécifiquement la fonction des protéines CFTR mutées ?

Pourquoi est-ce important ?

La Pancréatite Chronique Idiopathique (PCI) est une inflammation du pancréas extrêmement douloureuse et de longue durée qui peut être invalidante et engager le pronostic vital. Les patients présentant une PCI nécessitent des hospitalisations ou des interventions chirurgicales fréquentes ainsi que l'utilisation de traitements contre la douleur chronique. Il n'existe actuellement aucun traitement médicamenteux spécifique pour la PCI. Les porteurs sains du gène responsable de la mucoviscidose sont quatre fois plus susceptibles de développer une PCI que la population générale. Des médicaments (comme l'Ivacaftor) ciblant le dysfonctionnement de la protéine CFTR peuvent être utiles dans le traitement de la PCI chez certaines personnes qui sont également porteuses saines de la mucoviscidose.

Quels sont les travaux réalisés ?

Nous rapportons le cas d'une patiente qui a été hospitalisée neuf fois en un an pour une PCI. Elle souffrait d'acidémie éthylmalonique (AMM), un trouble métabolique rare constituant un facteur de risque connu pour la PCI. On a également découvert qu'elle était porteuse d'une mutation du gène CFTR appelée R668C, soupçonnée d'accroître encore son risque de PCI.

Des études en laboratoire ont montré que l'Ivacaftor améliorerait la fonction de la mutation R668C. Bien que l'Ivacaftor ne soit pas approuvé pour le traitement de la PCI et que la patiente ne soit pas atteinte de mucoviscidose, l'utilisation compassionnelle d'Ivacaftor a été approuvée pour tenter de soulager les souffrances de la patiente, qui n'était pas candidate à la chirurgie.

Quels sont les résultats ?

La patiente a connu une amélioration clinique significative immédiatement après avoir débuté l'Ivacaftor. Premièrement, ses symptômes de pancréatite se sont résorbés et, depuis qu'elle a commencé à prendre l'Ivacaftor, elle n'a pas été hospitalisée pour une PCI. Deuxièmement, sa consommation d'analgésiques a diminué et est revenue à un niveau similaire à celle qu'elle utilisait avant le diagnostic de PCI. Troisièmement, des images répétées de son pancréas ont montré une résolution de l'inflammation. Enfin, ses niveaux sanguins de lipase, probablement élevés en raison de l'inflammation du pancréas, ont chuté de manière significative et se sont maintenus dans la plage normale pendant le traitement par Ivacaftor.

Que cela signifie-t-il et pourquoi faut-il rester prudent ?

On pense que la pancréatite chronique survient en présence de multiples facteurs de risque entraînant un stress combiné sur le pancréas (comme l'AMM et le fait d'être porteur d'une mutation du gène responsable de la mucoviscidose). Cette étude de cas suggère que les thérapies ciblées sur la protéine CFTR (comme l'Ivacaftor) pourraient avoir un rôle dans le traitement de la PCI chez les porteurs sains de la mucoviscidose. Bien que la diminution des taux de lipase dans le sang et la résolution de l'inflammation pancréatique à l'imagerie après le traitement par l'Ivacaftor aillent dans ce sens, un plus grand nombre de patients doivent être évalués pour prouver définitivement que l'Ivacaftor est efficace dans le traitement de la PCI. Avant d'entreprendre des thérapies ciblées sur la protéine CFTR chez les personnes atteintes de PCI, il est important de déterminer si elles sont porteuses de la mucoviscidose et, le cas échéant, si elles présentent une mutation du gène CFTR dont on prévoit qu'elle répondra à l'Ivacaftor ou à des médicaments similaires.

Quelles sont les perspectives ?

Ce rapport justifie les futures études de recherche sur le traitement de la PCI chez les porteurs sains de la mucoviscidose et vise à déterminer spécifiquement si l'Ivacaftor ou d'autres thérapies similaires ciblant la protéine CFTR pourraient être utilisés de manière fiable dans ce groupe de patients.

Lien vers le manuscrit original sur PubMed :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34974990/>