



**Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor et les résultats gastro-intestinaux dans la mucoviscidose :
Rapport de PROMISE-GI**

Titre grand public : Effet de l'Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor sur la maladie gastro-intestinale chez les patients atteints de mucoviscidose.

Auteurs :

Sarah Jane Schwarzenberg^{a*}, Phuong T. Vu^{b*}, Michelle Skalland^c, Lucas R. Hoffman^d, Christopher Pope^e, Daniel Gelfond^f, Michael R. Narkewicz^g, David P. Nichols^h, Sonya L. Heltsheⁱ, Scott H. Donaldson^j, Carla A. Frederick^k, Andrea Kelly^l, Jessica E. Pittman^m, Felix Ratjenⁿ, Margaret Rosenfeld^o, Scott D. Sagel^p, George M. Solomon^q, Michael S. Stalvey^r, John P. Clancy^s, Steven M. Rowe^t, Steven D. Freedman^u for the PROMISE Study Group

*Contributed equally

Affiliations :

- a. Department of Pediatrics, University of Minnesota Masonic Children's Hospital, Minneapolis, MN, USA
- b. Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics Development Network Coordinating Center, Seattle Children's Research Institute, Seattle, WA, USA
- c. Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics Development Network Coordinating Center, Seattle Children's Research Institute, Seattle, WA, USA
- d. Department of Pediatrics, and Department of Microbiology, University of Washington School of Medicine, Seattle, WA, USA
- e. Department of Pediatrics, University of Washington School of Medicine, Seattle, WA, USA
- f. Western New York Pediatric Gastroenterology, NY, USA
- g. Children's Hospital Colorado, University of Colorado School of Medicine, Aurora, CO, USA
- h. Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics Development Network Coordinating Center, Seattle Children's Research Institute, Seattle, WA, USA and Department of Pediatrics, University of Washington School of Medicine, Seattle, WA, USA
- i. Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics Development Network Coordinating Center, Seattle Children's Research Institute, Seattle, WA, USA and Department of Pediatrics, University of Washington School of Medicine, Seattle, WA, USA
- j. Department of Medicine, University of North Carolina at Chapel Hill, NC, USA
- k. Jacobs School of Medicine and Biomedical Sciences of the University of Buffalo, NY, USA
- l. Division of Endocrinology & Diabetes, Children's Hospital of Philadelphia; Department of Pediatrics, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, PA, USA
- m. Department of Pediatrics, Washington University School of Medicine, Saint Louis, MO, USA
- n. Division of Respiratory Medicine, Department of Pediatrics, Translational Medicine, Hospital for Sick Children, University of Toronto, Canada

- o. Department of Epidemiology and Department of Pediatrics, University of Washington School of Medicine, Seattle, WA, USA
- p. Children's Hospital Colorado, University of Colorado School of Medicine, Aurora, CO, USA
- q. Department of Medicine and the Gregory Fleming James Cystic Fibrosis Research Center, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA
- r. Department of Pediatrics and the Gregory Fleming James Cystic Fibrosis Research Center, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA
- s. Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, MD, USA
- t. Department of Medicine and the Gregory Fleming James Cystic Fibrosis Research Center, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA
- u. Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Quelle est la problématique de votre recherche ?

Le traitement à Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) améliore la maladie pulmonaire chez les personnes atteintes de mucoviscidose présentant la mutation Phe508del. L'utilisation de ce traitement a permis une prise de poids chez de nombreux adultes. L'effet du traitement par l'ETI sur la maladie gastro-intestinale, qui peut survenir très tôt dans la vie, est mal connu. Nous voulions mieux comprendre l'impact de l'ETI sur les symptômes gastro-intestinaux chez les personnes atteintes de mucoviscidose, en étudiant l'insuffisance pancréatique et l'inflammation intestinale.

Pourquoi est-ce important ?

La mucoviscidose (CF) affecte de nombreux organes, notamment les poumons et le tractus gastro-intestinal. Les personnes atteintes de mucoviscidose peuvent présenter une insuffisance pancréatique, des sécrétions intestinales sèches, des mouvements anormaux des intestins et/ou une inflammation gastro-intestinale chronique. 80 % des personnes atteintes de mucoviscidose souffrent de certains symptômes comme des douleurs abdominales, ballonnements, selles anormales, constipation et des reflux gastro-œsophagiens. Ces problèmes ont un impact sur la qualité de vie et le maintien d'une nutrition optimale.

Quels sont les travaux réalisés ?

Nous avons demandé aux patients atteints de mucoviscidose de signaler leurs symptômes gastro-intestinaux avant de commencer l'ETI et après 6 mois de traitement. Afin de mesurer l'évolution des symptômes gastro-intestinaux, nous avons utilisé des questionnaires standardisés sur les symptômes gastro-intestinaux (Patient-Reported Outcome Measures (PROMs)). Nous avons également réalisé deux tests de selles avant et 6 mois après le début du traitement. La calprotectine fécale est largement utilisée pour déterminer la présence d'une inflammation intestinale. L'élastase-1 fécale est un test de dépistage de l'insuffisance pancréatique.

Quels sont les résultats ?

Les participants à l'étude étaient âgés de plus de 12 ans et le traitement par l'ETI avait été initié pour des raisons cliniques. Notamment, plusieurs symptômes gastro-intestinaux, dont les ballonnements, les douleurs supérieures et abdominales, la satiété après les repas qui, au début de l'étude, étaient plus fréquemment retrouvés chez les patients les plus âgés.

Les symptômes gastro-intestinaux ont été signalés plus fréquemment par les femmes que par les hommes. Après 6 mois d'ETI, on a constaté une certaine amélioration de la plupart des symptômes gastro-intestinaux, mais l'effet était très faible et peu susceptible d'être perceptible par l'individu.

Au début de l'étude, les niveaux de calprotectine fécale de tous les participants étaient légèrement élevés, 50 % des participants présentant des valeurs anormales. Après 6 mois de traitement, les niveaux se sont améliorés de plus de 60 points ; seuls 17% des participants à 6 mois présentaient un niveau anormal de calprotectine fécale.

Au départ de l'étude, le dosage de l'élastase-1 fécale était normale ($>200 \mu\text{g/g}$) pour seulement 2 participants, et indicatif d'une insuffisance pancréatique légère/modérée (≥ 100 et $\leq 200 \mu\text{g/g}$) pour 2 participants ; les autres participants présentaient les signes d'insuffisance pancréatique complète. Après 6 mois de traitement par l'ETI, aucune évolution des dosages de l'élastase-1 fécale n'a été mise en évidence chez 99 patients.

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

Après 6 mois d'ETI, les symptômes gastro-intestinaux se sont améliorés modestement. L'ETI a permis de réduire les signes d'inflammation intestinale mais en revanche n'a pas amélioré l'insuffisance pancréatique installée de longue date. La réduction de l'inflammation intestinale peut améliorer l'absorption des aliments, augmentant ainsi les chances d'une bonne prise de poids. Mais le traitement par l'ETI n'améliore peut-être pas les symptômes gastro-intestinaux ou l'insuffisance pancréatique chez les adultes atteints de mucoviscidose.

Quelles sont les perspectives ?

Les études planifiées et en cours sur le traitement à l'ETI chez les plus jeunes enfants, pourraient démontrer un plus grand impact sur les symptômes gastro-intestinaux et la fonction pancréatique. Alors que les personnes atteintes de mucoviscidose vivent plus longtemps grâce au traitement par ETI, les symptômes gastro-intestinaux continueront d'être une source de morbidité, soulignant la nécessité de suivre régulièrement les maladies gastro-intestinales.

Lien vers le manuscrit original sur PubMed :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36280527/>