03/02/2023





**Effets du traitement par Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor chez les patients ayant la mucoviscidose et portant des mutations autres que F508del**

**Titre simplifié:**

Les effets de Trikafta/Kaftrio chez les personnes atteintes de mucoviscidose ayant d’autres mutations que la plus commune (F508del)

**Auteurs:**

Livnat G1,2, Dagan A3, Heching M4, Shmueli E5, Prais D5, 10, Yaacoby-Bianu K1,2, Stein N6, Mei-Zahav M5,10 , Gur M7,2, Cohen-Cymberknoh M8, Shteinberg M2,9

**Affiliations:**

1. Pediatric Pulmonology Unit and CF Center, Carmel Medical Center, Haifa, Israel
2. Technion- Israel institute of technology and the B. Rappaport Faculty of Medicine, Haifa, Israel
3. Pediatric Pulmonology Unit and CF Center, Sheba Medical Center-, Tel Aviv, Israel
4. Pulmonology Institute and CF center, Rabin Medical Center, Petach Tiqva, Israel
5. Pediatric Pulmonology Institute and CF center, Schneider Children’s Medical Center, Petach Tiqva, Israel
6. Dept of Community Medicine and Epidemiology, Carmel Medical Center, Haifa, Israel
7. Pediatric Pulmonology Institute and CF Center, Rambam Medical Center, Haifa, Israel
8. Pediatric Pulmonology Unit and CF Center, Hadassah Medical Center and Faculty of Medicine, The Hebrew University, Jerusalem, Israel
9. Pulmonology Institute and CF Center, Carmel Medical Center, Haifa, Israel
10. Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv.

**Quelle est la problématique de votre recherche ?**

La mucoviscidose peut être causée par plusieurs centaines de mutations dans le gène CFTR qui conduisent à une fonction anormale du canal CFTR. Trikafta (ou Kaftrio) a été testé sur des personnes portant la mutation la plus commune de la mucoviscidose appelée F508del. Notre étude apporte des résultats du traitement par Trikafta sur des personnes ayant la mucoviscidose mais portant d’autres mutations que F508del.

**Pourquoi est-ce important ?**

Selon des études de laboratoire, plusieurs des mutations causant la mucoviscidose pourraient être corrigées par Trikafta. Du fait que ces mutations soient très rares, les essais cliniques (qui testent les effets des traitements sur un groupe de personnes) ont été réalisés uniquement sur des patients portant la mutation la plus commune, F508del. Les essais cliniques n’ont pas été réalisés sur des personnes portant d’autres mutations que F508del, et donc les effets réels de ce traitement sur les personnes ayant la mucoviscidose ne sont pas connus. Certains pays acceptent d’autoriser et de payer pour ce traitement uniquement s’il a été prouvé qu’il était bénéfique pour les patients (par exemple par les essais cliniques).

**Quels sont les travaux réalisés ?**

En Israël, Trikafta est fourni aux patients s’ils portent des mutations pour lesquelles il a été montré par des études en laboratoire que le traitement apportait une amélioration, et cela même si aucun essai clinique n’a été réalisé pour ces mutations. Nous avons invité tous les centres de la mucoviscidose (équivalent CRCM) d’Israël à rapporter leurs expériences de traitements de personnes ayant d’autres mutations que F508del. Nous avons demandé d’inclure les patients qui étaient traités avec Trikafta pendant au moins 3 mois et dont étaient documentés le test de la sueur, la fonction pulmonaire, le poids et le besoin en traitements antibiotiques avant le début du traitement par Trikafta et après 3-6 mois de traitements.

**Quels sont les résultats ?**

Seize personnes ayant la mucoviscidose ont été traitées avec Trikafta. Huit n’avaient reçu aucun traitement spécifique à la mucoviscidose (appelés modulateurs) préalablement, les huit restants sont passés de Kalydeko ou Symdeko (Symkevi) à Trikafta. Chez les huit patients sans traitement précédent, il y a eu des améliorations significatives pour le test de la sueur et le besoin en antibiotiques par rapport à avant le traitement Trikafta : durant le traitement, les patients n’ont pas montré de phase d’exacerbation alors que la plupart des patients présentaient 1,5 phases d’exacerbations dans l’année précédant le début du traitement. La fonction pulmonaire s’est également améliorée passant d’une moyenne de 66,3% à 72,4%. Les patients qui étaient précédemment traités par Kalydeko ou Symdeko n’ont pas montrés plus d’améliorations sous Trikafta.

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

Nous avons montré que pour des personnes ayant la mucoviscidose et portant certaines mutations rares autres que F508del, le traitement par Trikafta apportent des effets bénéfiques importants. Cela pourrait ne pas être transposable à tous les patients car seulement certains patients, ayant des mutations spécifiques autorisées à recevoir Trikafta, ont pu être traités. Les patients qui recevaient déjà d’autres traitements par modulateurs pourraient bénéficier d’un changement pour Trikafta. Cependant à cause du faible nombre de patients concernés, les patients dans notre étude pourraient ne pas avoir montré d’amélioration par malchance, et d’autres pourraient voir des améliorations grâce au traitement.

**Quelles sont les perspectives ?**

Il y a d’autres mutations qui pourraient bénéficier de Trikafta et d’autres modulateurs existants ou qui seront disponible dans le futur. Nous suggérons que lorsque les essais cliniques ne peuvent pas être menés, les informations des traitements des patients doivent être collectées et analysées.

**Lien vers le manuscript original sur PubMed :**

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36372699/