

19/01/2024



Caractérisation des mutations de CFTR chez les personnes atteintes de mucoviscidose et d'une maladie hépatique sévère qui ne sont pas éligibles aux modulateurs de CFTR

Titre grand public : Modulateurs de la CFTR : une nouvelle approche thérapeutique mais pas pour tous les patients atteints de mucoviscidose

Auteurs :

Carla Colombo^{1,2}, Grant A Ramm³, Anders Lindblad⁴, Fabiola Corti¹, Luigi Porcaro¹, Federico Alghisi⁵, Irina Asherova⁶, Helen Evans⁷, Nataliya Kashirskaya⁸, Elena Kondratyeva⁸, Peter J Lewindon⁹, Isabelle de Monestrol¹⁰, Mark Oliver¹¹, Chee Y. Ooi¹², Rita Padoan¹³, Sahana Shankar¹¹ and Gianfranco Alicandro^{1,2}

Affiliations :

¹ IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy

² Università degli Studi di Milano, Department of Pathophysiology and Transplantation, Milan, Italy

³ QIMR Berghofer Medical Research Institute, Brisbane, Australia

⁴ Queen Silvia Children's Hospital, Gothenburg, Sweden

⁵ Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Rome, Italy

⁶ City Children's Hospital N1, Yaroslavl, Russia

⁷ Starship Children's Health, Auckland, New Zealand

⁸ Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Centre for Medical Genetics», Moscow, Russia

⁹ Queensland Children's Hospital, Brisbane, Australia

¹⁰ Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

¹¹ Royal Children's Hospital, Melbourne, Australia

¹² Sydney Children's Hospital & School of Women's and Children's Health, Medicine, University of New South Wales, Sydney, Australia

¹³ ASST Spedali Civili Brescia, Brescia, Italy

Quelle est la problématique de votre recherche ?

Les modulateurs du CFTR ont eu un impact considérable sur les maladies pulmonaires chez les personnes atteintes de mucoviscidose et l'admissibilité à un tel traitement est basée sur le type de mutations du gène CFTR qu'elles portent. Cependant, les effets des modulateurs sur les atteintes

hépatiques sont limités. Les modulateurs CFTR peuvent réduire, voire empêcher, leurs développements et progressions, mais il faudra du temps pour le démontrer.

Pourquoi est-ce important ?

La maladie hépatique liée à la mucoviscidose est une complication fréquente qui peut évoluer vers une hypertension portale avec ou sans cirrhose dans 5 à 10 % des cas. Au stade avancé, elle est associée à un déclin de la fonction pulmonaire et à une détérioration de l'état nutritionnel. Entre-temps, il reste un besoin thérapeutique non satisfait pour les personnes atteintes de mucoviscidose porteuses de mutations non éligibles au traitement par Modulateurs CFTR, en particulier pour celles atteintes d'une maladie hépatique avancée, qui est souvent associée à un pronostic plus sombre et à une survie réduite.

Quels sont les travaux réalisés ?

Notre objectif était donc de quantifier ce besoin non satisfait dans un grand groupe de 1591 personnes atteintes de mucoviscidose précédemment inscrites à une étude internationale rétrospective de 11 centres (en Europe, en Russie, en Australie et en Nouvelle-Zélande) pour caractériser le développement et la progression des pathologies hépatiques liées à la mucoviscidose (Colombo C et al., J Cyst Fibros 2022 ; 21 :220-6). Ces patients avaient été suivis depuis la naissance jusqu'à l'âge médian de 15 ans et une atteinte hépatique sévère s'était développée chez 171 de ces personnes. Une analyse plus poussée de l'éligibilité génétique à l'Elexacaftor, au Tezacaftor, à l'Ivacaftor (ETI) et à l'Ivacaftor (IVA) en monothérapie a été réalisée chez les personnes atteintes de mucoviscidose qui avaient développé une atteinte hépatique sévère avec hypertension portale et chez celles qui ne l'avaient pas (1420 patients).

Quels sont les résultats ?

D'après les mutations du CFTR, 13 % (N = 184/1420) des personnes atteintes de mucoviscidose sans pathologie hépatique et 11 % (N = 19/171) de celles atteintes d'une atteinte hépatique sévère n'étaient pas admissibles à un traitement par ETI ou IVA. Parmi les 19 personnes non admissibles avec atteinte hépatique sévère, nous avons identifié 20 variants génétiques (17 causant la mucoviscidose, 2 de signification incertaine, 1 ne causant pas la maladie) ; 13 sur 20 (65 %) donnant lieu à une protéine incomplète en raison du type de mutation génétique (codon stop ou insertion/délétion). Les 19 personnes non admissibles étaient porteuses d'au moins une mutation entraînant une perte complète de la fonction CFTR et 7/19 étaient porteuses de deux mutations de ce type.

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

Nos données indiquent qu'une proportion significative de personnes atteintes de mucoviscidose n'ont pas accès aux traitements par modulateurs CFTR actuellement disponibles en raison de leurs mutations spécifiques du gène CFTR et qu'elles demeurent donc à risque de développer une atteinte hépatique sévère. Même si le traitement par modulateurs CFTR s'avère efficace pour atténuer son développement, il reste un besoin non satisfait pour les patients non éligibles.

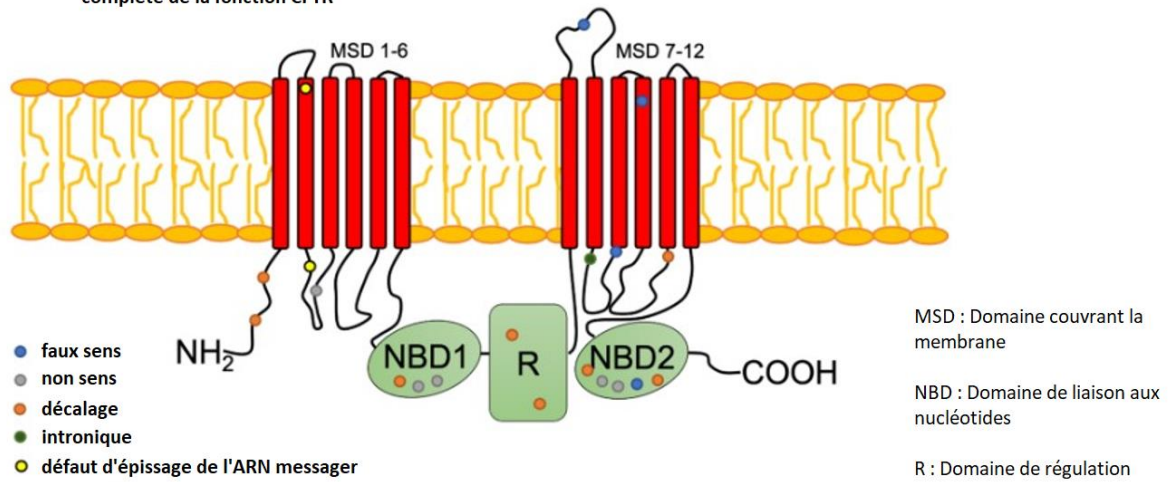
Quelles sont les perspectives ?

Malgré des avancées remarquables dans la compréhension des mécanismes de la maladie et la mise au point de traitements au cours des deux dernières décennies, il reste encore d'importants besoins non satisfaits pour les personnes atteintes de mucoviscidose, dont beaucoup impliquent des complications non pulmonaires, y compris l'atteinte hépatique sévère. Il existe un besoin évident de nouveaux traitements par modulateurs CFTR plus efficaces et/ou de stratégies thérapeutiques alternatives indépendantes des mutations pour couvrir ces besoins non satisfaits.

Dans une large étude rétrospective internationale, 171 patients ont développé des troubles hépatiques sévères.

19 d'entre eux étaient inéligibles aux modulateurs CFTR

Tous les patients inéligibles étaient porteurs d'au moins une mutation entraînant une perte complète de la fonction CFTR



Lien vers le manuscrit original sur PubMed :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36739240/>