

23/08/2024



Problèmes de comportement et de sommeil après l'initiation de l'elixacaftor-tezacaftor-ivacaftor chez les enfants d'âge préscolaire atteints de mucoviscidose

Titre grand public : Kaftrio 2/5 ans : des troubles du comportement et du sommeil observés chez certains enfants au début du traitement

Auteurs :

I Sermet-Gaudelus¹, Sihem Benaboud², Stéphanie Bui³, Tiphaine Bihouée⁴, Sophie Gautier⁵ ; MODUL-CF study group

Affiliations :

¹INSERM U1151, Université Paris Cité, Paris, France; Centre de Référence Maladies Rares Mucoviscidose et Maladies Apparentées, Hôpital Necker Enfants malades, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Groupe Hospitalier Paris Centre, Paris 75015, France; INSERM U1151, Institut Necker Enfants Malades, Paris, France; European Rare Disease Network-Lung, Frankfurt, Germany

²Service de Pharmacologie Clinique, Hôpital Cochin, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Groupe Hospitalier Paris Centre, Paris, France; Unité de Recherche Clinique Necker Cochin, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France

³Centre de Ressources et de Compétence pour la Mucoviscidose, Centre Hospitalier Universitaire, Bordeaux, France

⁴Centre de Ressources et de Compétence pour la Mucoviscidose, Centre Hospitalier Universitaire, Nantes, France

⁵Centre de Pharmacovigilance Regional, Centre Hospitalier Universitaire, Lille, France

Quelle est la problématique de votre recherche ?

Depuis la fin 2023, les enfants âgés de 2 à 5 ans ayant au moins une mutation F508del peuvent bénéficier de Kaftrio dans le cadre d'un accès précoce, avant même que l'agence européenne du médicament ait autorisé en Europe l'extension de son utilisation à cette classe d'âge. La France est donc le seul pays au sein de l'Union Européenne où cet accès est possible.

Pourquoi est-ce important ?

Les enfants de 2 à 5 ans peuvent bénéficier beaucoup des modulateurs de CFTR car la mise en place précoce permettrait de prévenir l'installation des séquelles. Ceci reste à démontrer mais est plausible.

En revanche, il convient de surveiller des effets secondaires particuliers car chez ces jeunes enfants certains organes sont encore en développement comme le poumon et le cerveau.

Quels sont les travaux réalisés ?

L'évolution de près de 200 enfants a été rapportée par les pédiatres, dans le cadre de l'étude en vraie vie ModulCF qui recueille l'évolution des enfants traités et en particulier les effets secondaires. La médiane de concentration en chlorure dans la sueur diminue de 89 à 34 mmol/L après un mois de traitement, ce qui confirme l'impact de Kaftrio chez ces patients. Le recueil des événements cliniques est en cours. Les effets secondaires ont été recueillis à 1 et 3 mois.

Quels sont les résultats ?

47 % des patients présentaient des changements soudains de comportement anormaux d'après les parents pendant le 1^{er} mois de traitement. Il s'agissait principalement de : troubles du sommeil (49%), trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (33%), irritabilité (17%), troubles de l'humeur (12%). Seuls 15 % de ces patients présentaient de tels troubles avant l'initiation du traitement. Chez quatre enfants pour lesquels la dose de Kaftrio a été diminuée et deux enfants qui ont arrêté Kaftrio, on a observé une disparition immédiate des symptômes. Il n'y avait pas de différence dans les taux sanguins de Kaftrio entre les enfants ayant présenté des troubles du comportement ou du sommeil et ceux qui n'avaient pas eu de tels effets, ce qui permettait d'éliminer un surdosage.

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

Ces troubles avaient totalement disparu après 3 mois de traitement chez 38% des patients. Il est donc vraisemblable que ces troubles sont transitoires chez la plupart des enfants. Le suivi ultérieur (en particulier à 6 mois) permettra de confirmer ou non cette hypothèse.

Quelles sont les perspectives ?

Il n'y a pas d'explication claire à ce phénomène. L'une des hypothèses est que Kaftrio active la protéine CFTR notamment dans des régions impliquées dans la régulation du sommeil, des émotions et des apprentissages, et que le rétablissement du transport des ions chlorures ait un effet de stimulation cérébrale, vraisemblablement transitoire, le temps que les choses se rééquilibrent.

Lien vers le manuscrit original sur PubMed : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38950554/>