ORPHEM
22 septembre 2016

Mucoviscidose et nouvelles thérapeutiques

Dr Nadine Desmazes-Dufeu
CRCM Marseille adulte
CdC Hypertension Pulmonaire
Centre de transplantation pulmonaire
Centre de maladies rares
Hôpital Nord
AP-HM
Marseille

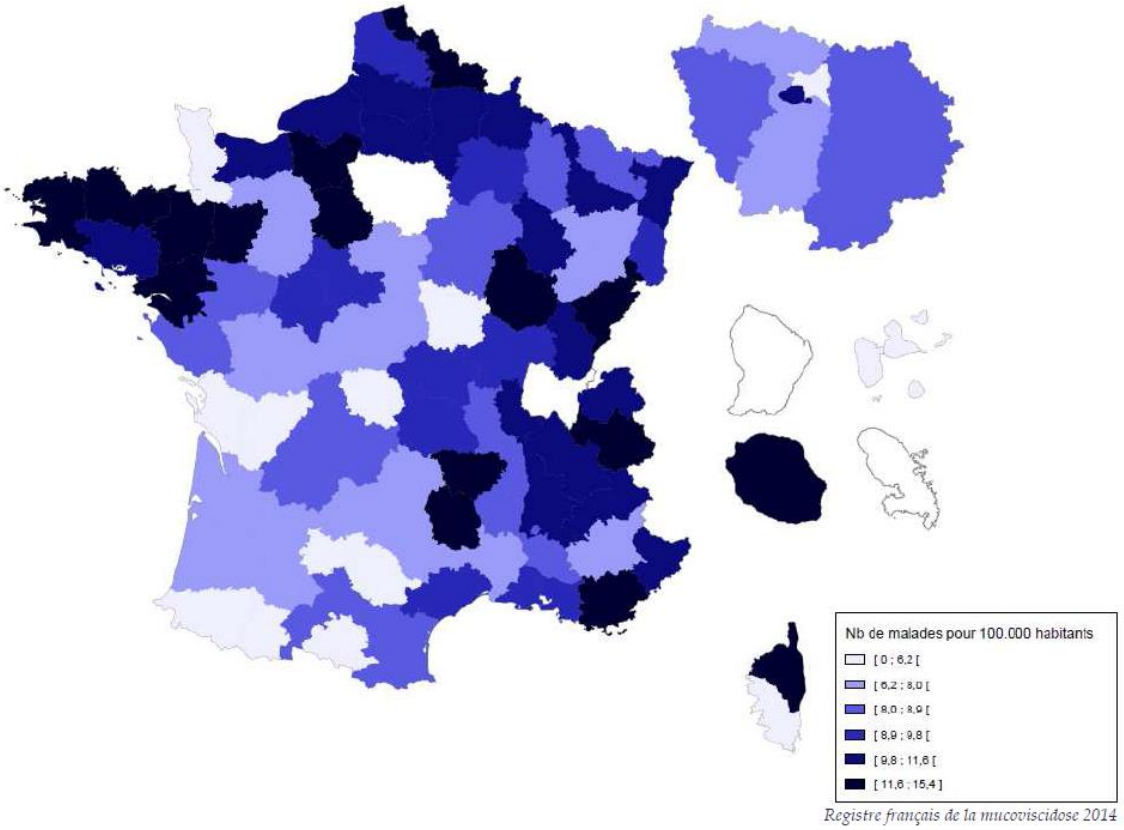
Filière MUCO | CFTR

Société Française de Mucoviscidose
Fédération des C.R.C.M

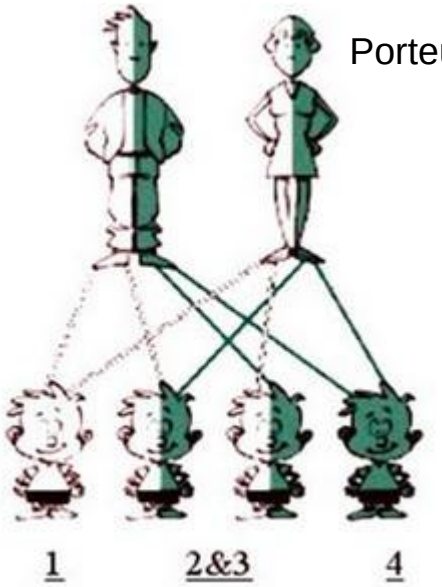
Assistance Publique Hôpitaux de Marseille

Données épidémiologiques

- **≠ 6000 patients**
- **1** enfant sur **2 à 3000 naissances** (300-400 NN/an)



Maladie génétique la plus fréquente en France



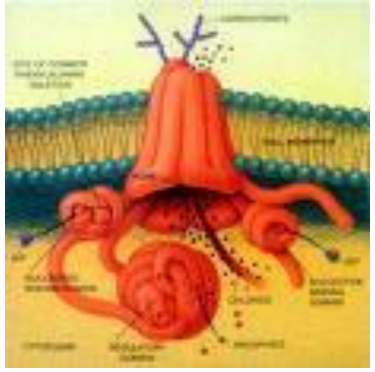
Transmission autosomique récessive

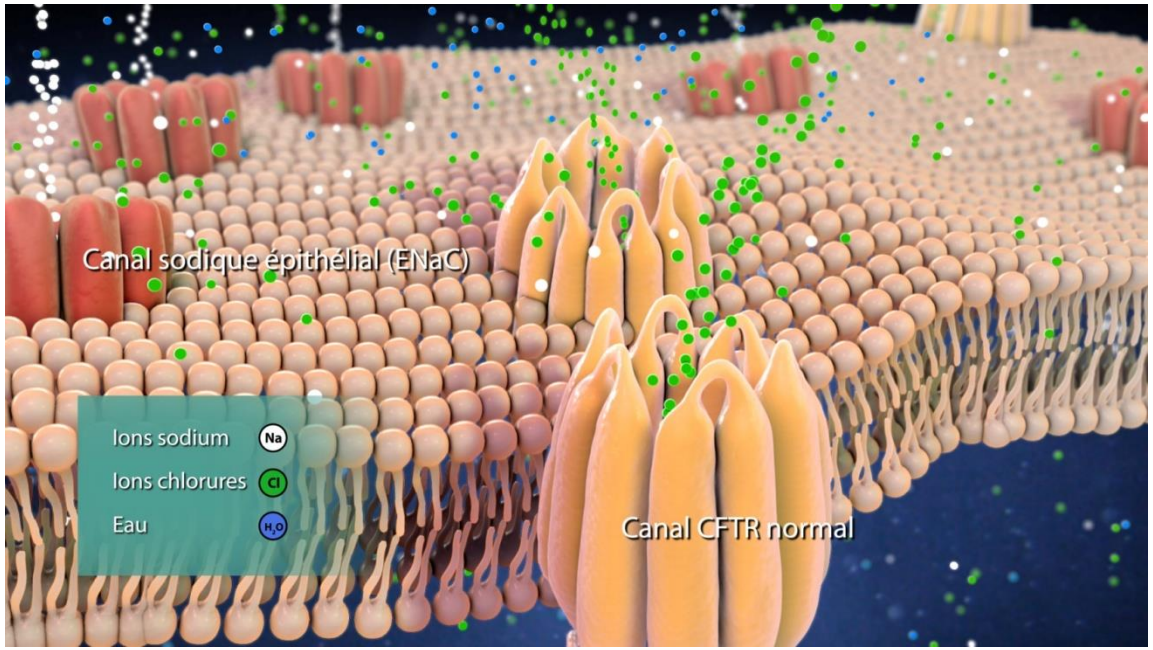
Découverte du gène CF

- **Chromosome 7**
- **27 exons et zones introniques**
- **+/-2000 mutations : cftr2.org**

LC Tsui, Science 1985

Gène CF code pour un canal anionique

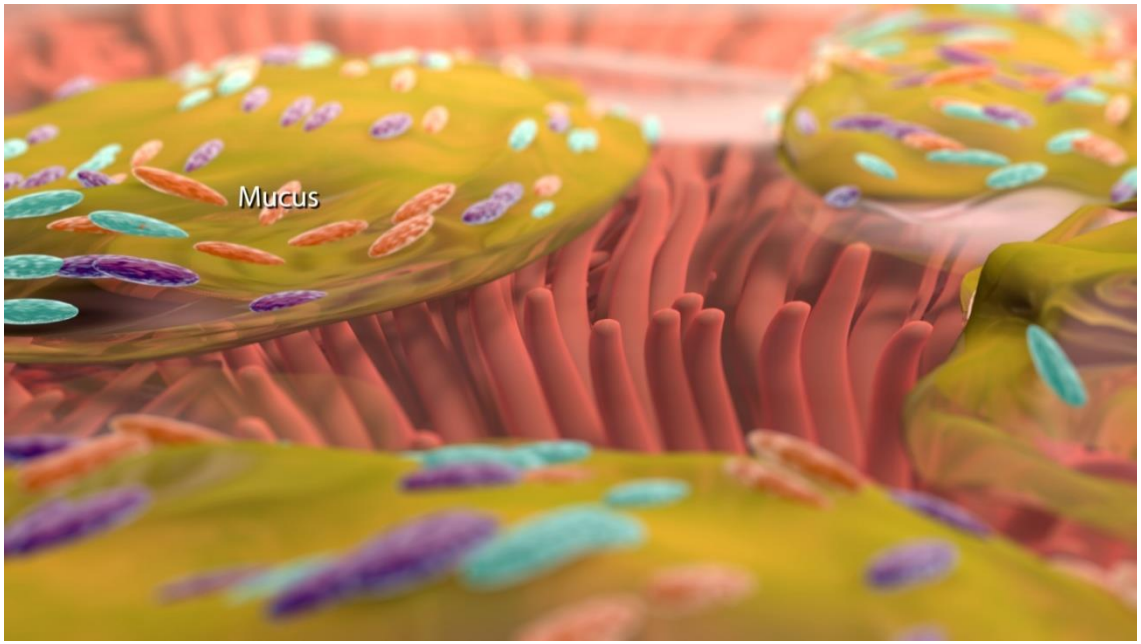




-régulé par AMP Cyclique
-échange entre cellule et environnement
-Cl, Bicar,I, Br, Thiocyanate
-favorise sécrétion d'eau

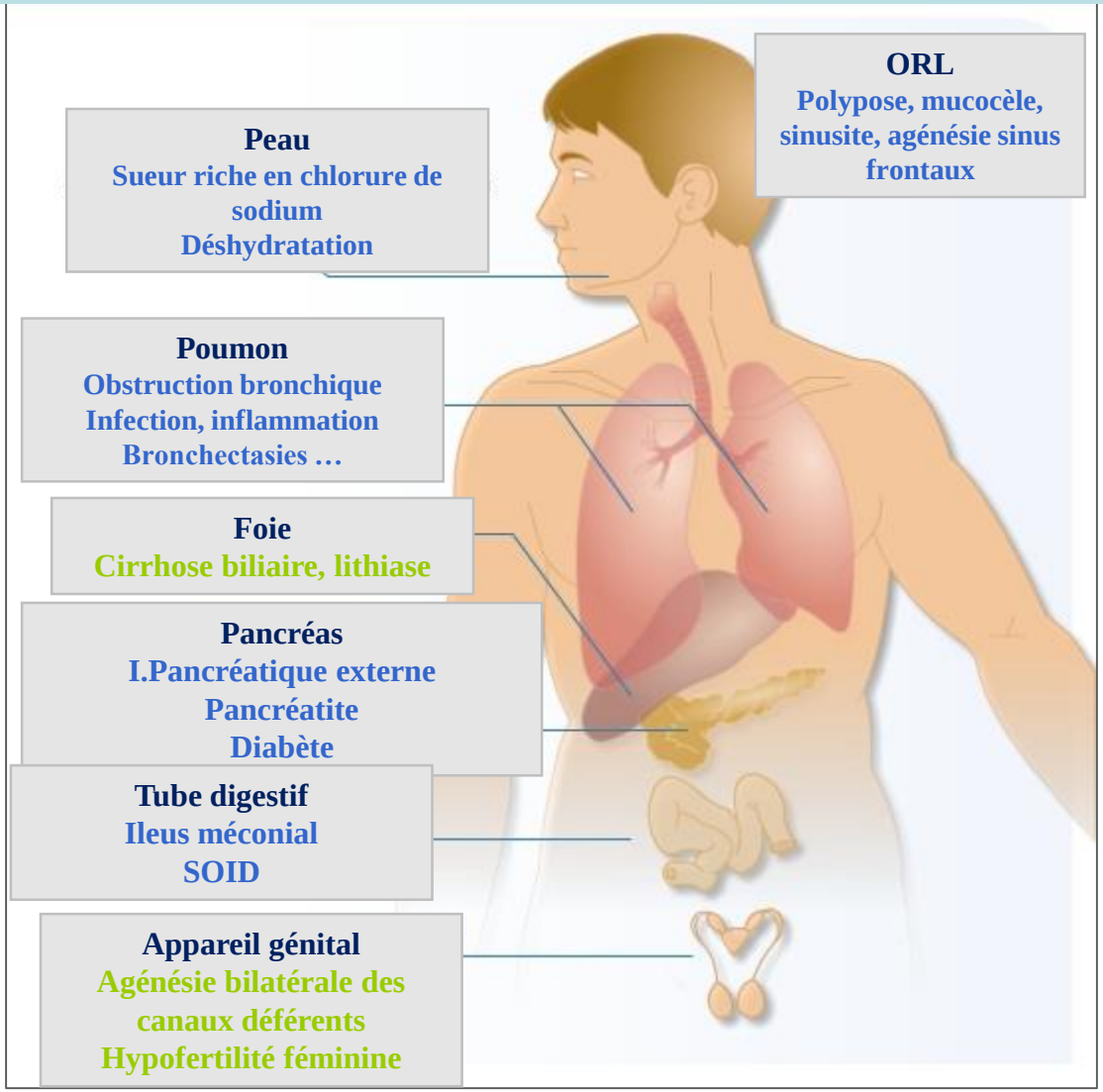
Riordan JR, Science 1989
Kerem B, Science 1989
Rommens JM, Science 1989
Zielinski J, Genomics, 1991

Modification de l’ensemble des sécrétions



-plus épaisses
-plus acides
-réduction des défenses anti-infectieuses

Atteinte multi-organe



Maladie qui ne se voit pas ?!!

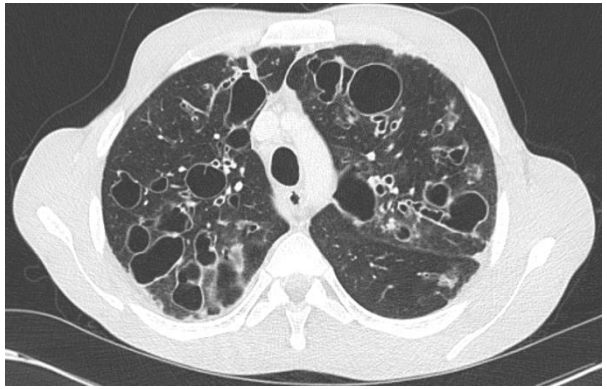
Manifestations cliniques

1- Atteinte respiratoire

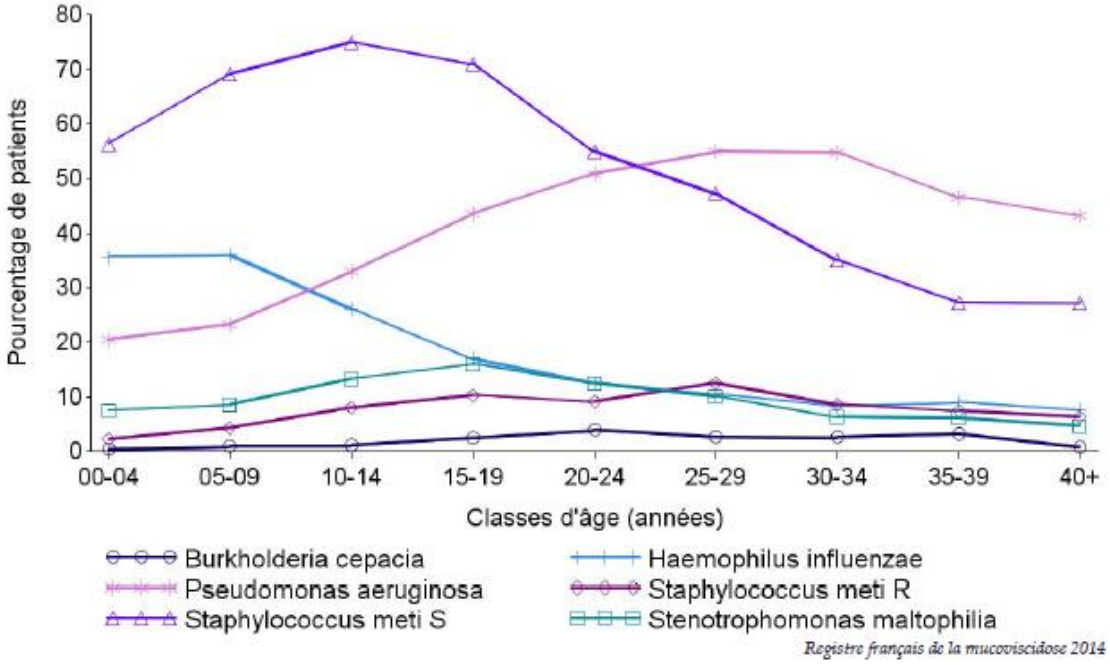
-**principale cause de morbidité et de mortalité**

-DDB et infection bronchique chronique à des germes variés: Staphylocoque doré, Pseudomonas aéruginosa (Pyocyanique), Cépacia, Achromobacter, aspergillus, …

-poussées de surinfection bronchique ou exacerbation



La colonisation bactérienne bronchique varie en fonction de l'âge



-ECBC +++ base Tt
-impact négatif du P.aeruginosa et autre BGN sur VEMS

Manifestations cliniques

1- Atteinte respiratoire

- **principale cause de morbidité et de mortalité**

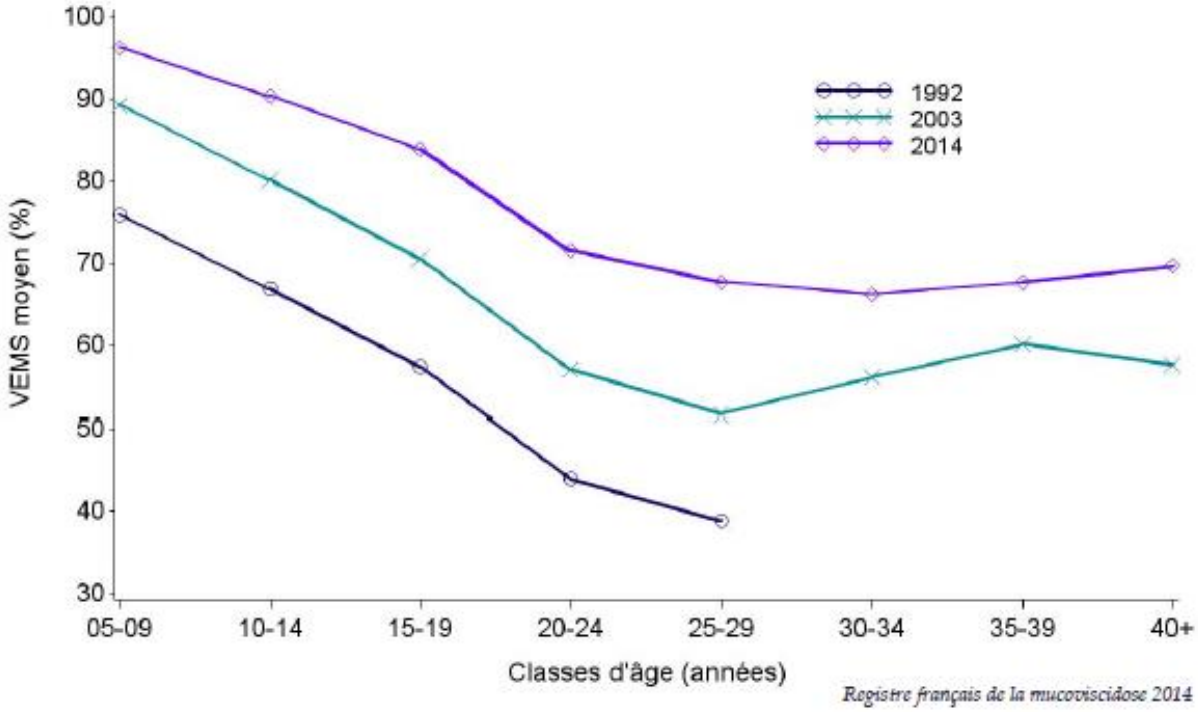
-DDB et infection bronchique chronique à des germes variés: Staphylocoque doré, Pseudomonas aéruginosa (Pyocyanique), Cépacia, Achromobacter, aspergillus, …

-poussées de surinfection bronchique

-complications : hémoptysies, pneumothorax

- évolution vers l'insuffisance respiratoire [mesure régulière du souffle (VEMS)]

Évolution de la fonction respiratoire (VEMS)



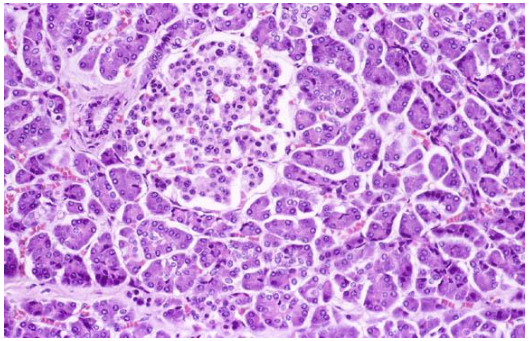
Traitements à visée respiratoire

- kinésithérapie respiratoire quotidienne
- antibiotiques (aérosols, per os, cures IV)
- rhDNase (pulmozyme®), serum salé hypertonique
- bronchodilatateurs
- azithromycine
- oxygénothérapie, VNI
- transplantation pulmonaire

Manifestations cliniques

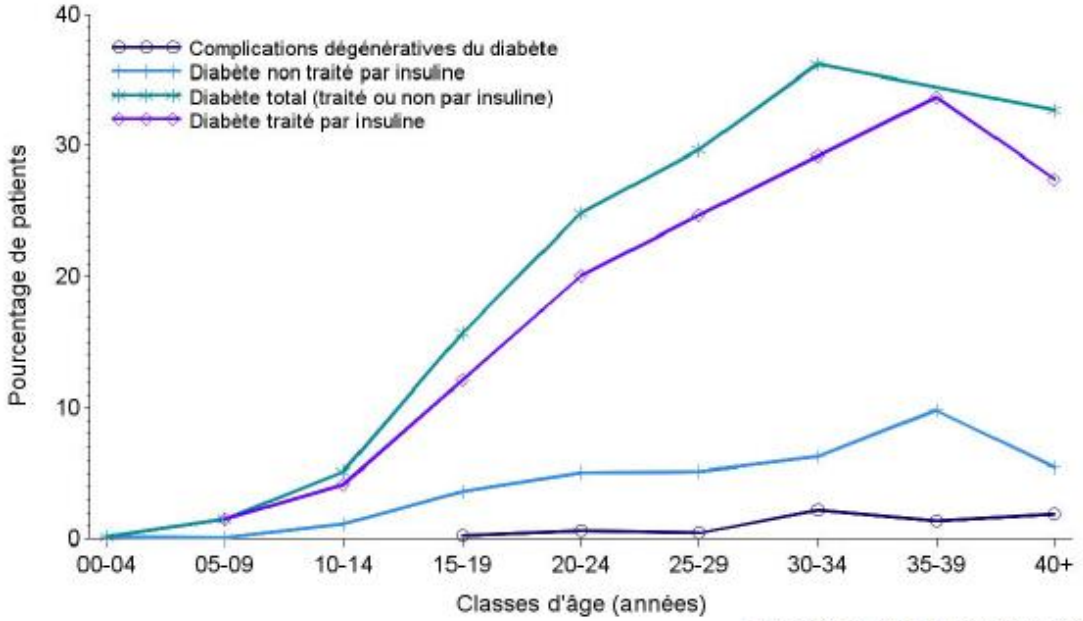
2- Atteinte digestive

- iléus méconial, SOID
- **insuffisance pancréatique exocrine *(85 %)***
- pancréatite aiguë (si suffisance pancréatique)
- cirrhose hépatique *(7%)*
- reflux gastro-oesophagien
-diabète



% de patients atteints de diabète selon l'âge

Pourcentages par rapport à l'effectif de chaque classe d'âge.

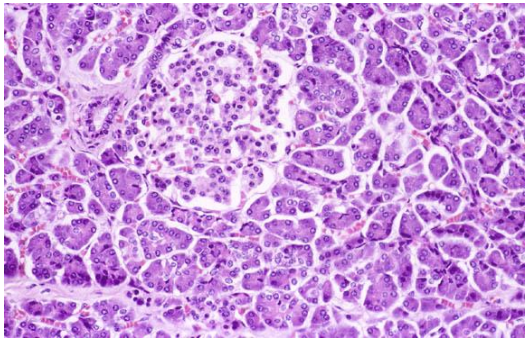


Registre français de la mucoviscidose 2014

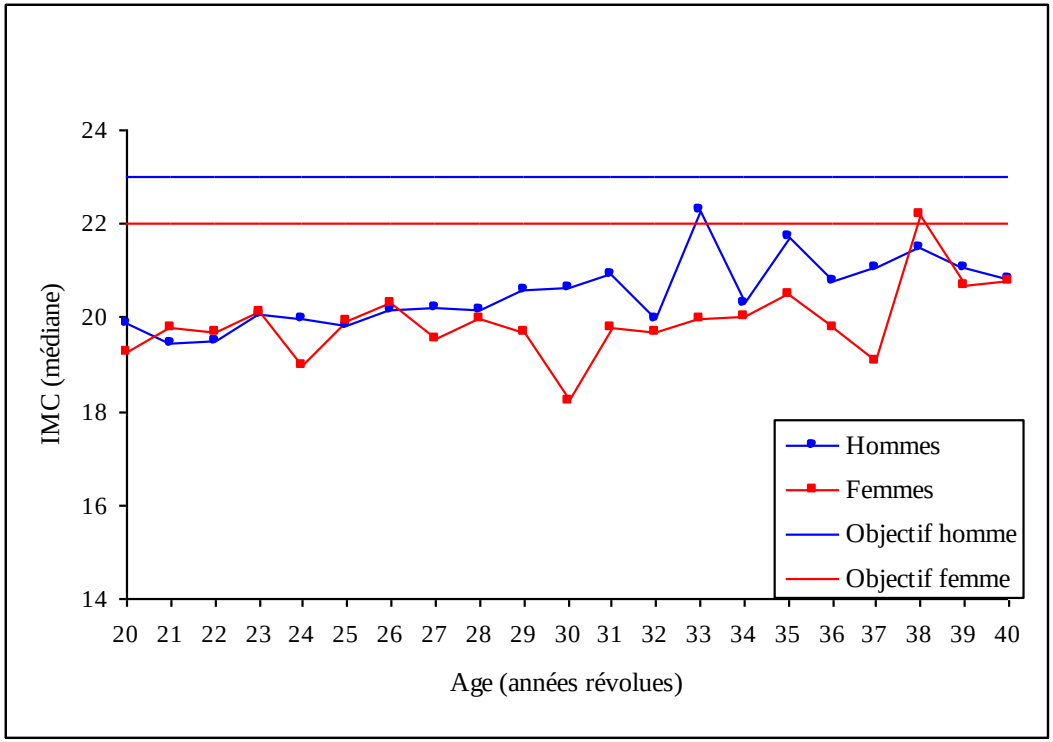
Manifestations cliniques

2- Atteinte digestive

- iléus méconial, SOID
- **insuffisance pancréatique exocrine *(85 %)***
- pancréatite aiguë (si suffisance pancréatique)
- cirrhose hépatique *(7%)*
- reflux gastro-oesophagien
-diabète
-Troubles nutritionnels

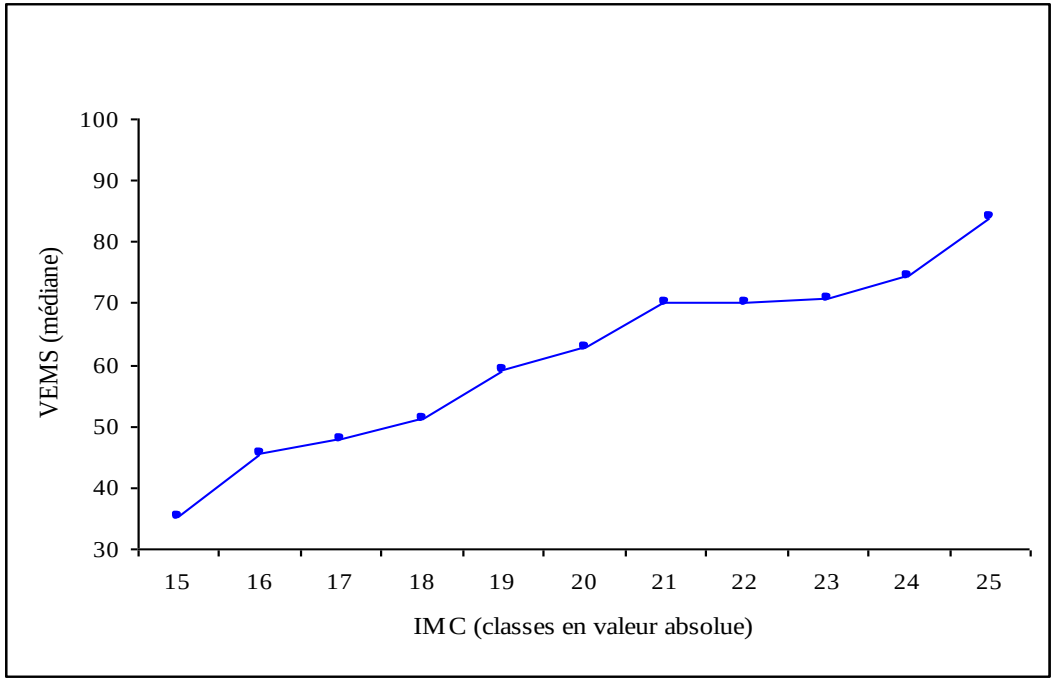


Indice de masse corporelle des patients de 20 à 40 ans



Registre français

Corrélation IMC et VEMS pour les patients de 20 à 40 ans



Registre français

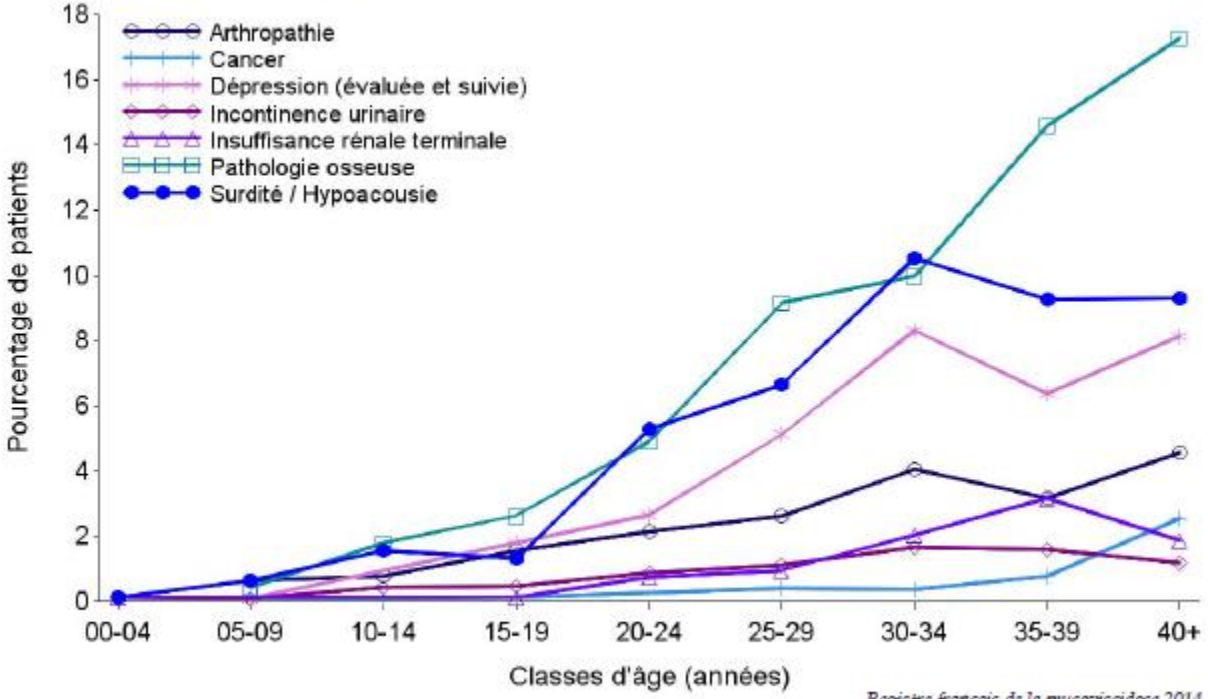
Traitements à visée digestive et nutritionnelle

- enzymes pancréatiques
- régime hypercalorique normo-lipidique (120% des AQR)
- suppléments diététiques
- nutrition entérale *(sonde gastrique, gastrostomie)*
- Vitamines ADEK, calcium
- acide ursodésoxycholique *si atteinte hépatique*
- traitement du diabète (cf!)

Manifestations cliniques

3- Autres manifestations cliniques

Pourcentages par rapport à l'effectif de chaque classe d'âge.



Registre français de la mucoviscidose 2014

Une prise en charge médicale et paramédicale lourde

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Ministère de la Santé et des Solidarités
Direction Générale de la Santé

Carte de soins et d'urgence
Emergency Healthcare Card

Mucoviscidose
Cystic fibrosis

La mucoviscidose est une maladie génétique. Ses manifestations, très variables d'un patient à l'autre, sont le plus souvent digestives et respiratoires. Son diagnostic repose sur le test sudoral (concentration exagérée de chlore et de sodium dans la sueur).

Cette carte est remplie et mise à jour par le médecin, en présence et avec l'accord du malade qui en est le propriétaire.
Ce document est confidentiel et soumis au secret médical.
Nul ne peut en exiger la communication sans autorisation du titulaire ou de son représentant légal.

- **Consultation trimestrielle au CRCM** (hors exacerbations)
- Pathologie prise en charge à **100% dans le cadre de l'ALD**

Docteur Dupont

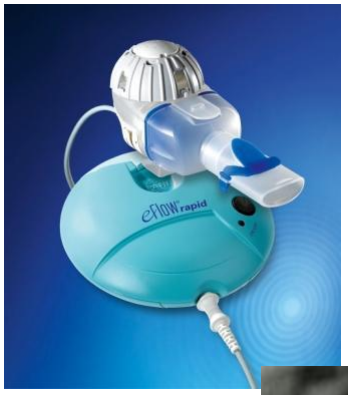
Mlle V., 20 ans

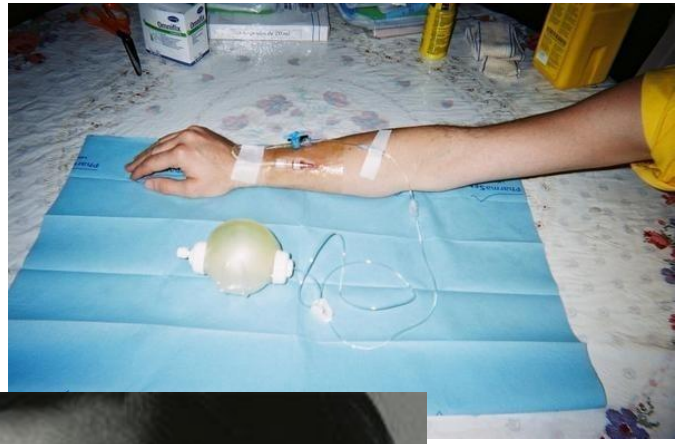
- supplémentation en sel
- supplémentation en vitamines A, D, E
- Créon (enzymes pancréatiques) avant chaque repas
- apports alimentaires suffisants (120% des AQR environ)
- traitement du reflux gastro- oesophagien
- Pulmozyme (fluidifiant) 1 aérosol/jour
- Symbicort ou Seretide
- Zithromax
- Tobi ou Colimycine (antibiotique inhalé)

Si exacerbation de l'infection pulmonaire : cure d'antibiotique IV pendant 14 jours

⇨ Prise médicamenteuse complétée par les **séances quotidiennes de kinésithérapie**

Jusqu'à 4h / jour de traitement !!!


eflow rapid



CRCM : structure de prise en charge globale de la maladie

Dépistage néonatal systématique depuis 2002 (France) :

TIR, test de la sueur, …

↓

Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose
(CRCM)

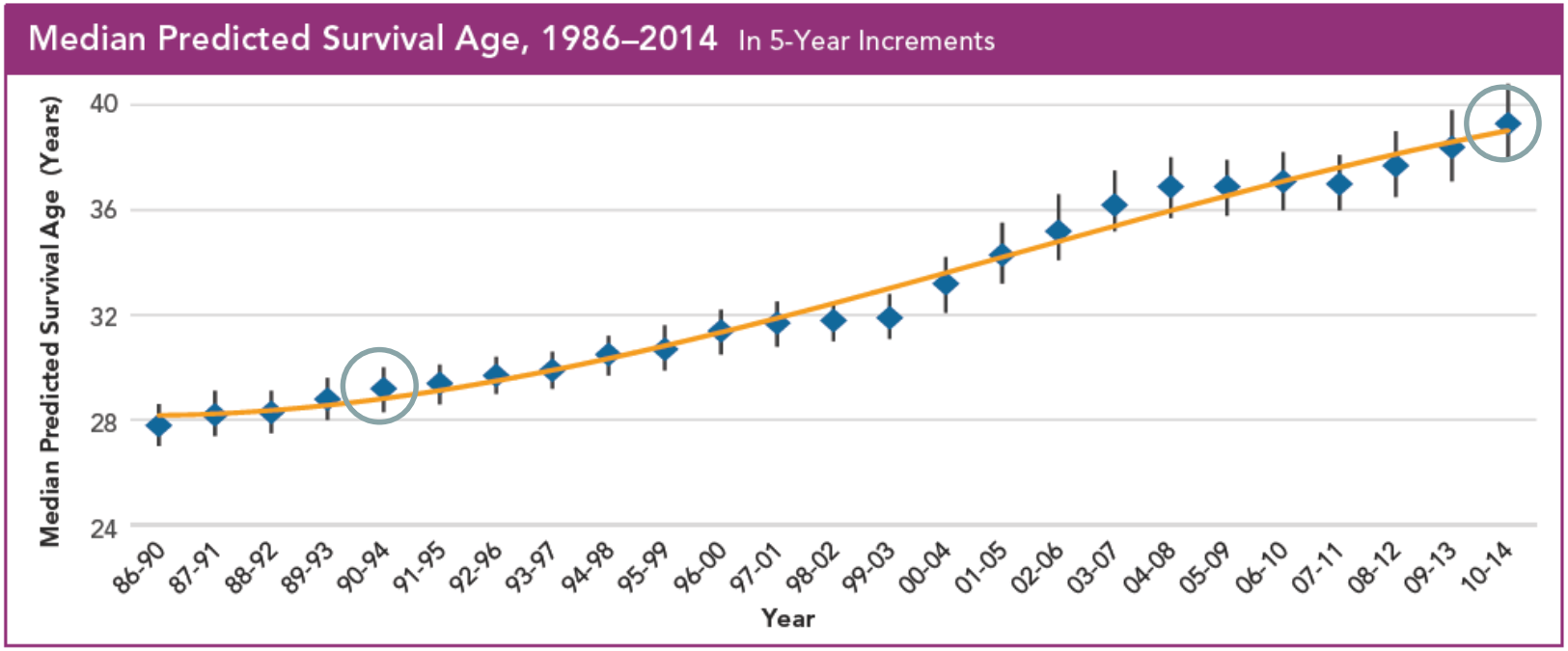
= centre **pluridisciplinaire** (Directive DHOS,circ 501, 2001)
très souvent localisé au sein de l'hôpital

Médecins*	**Infirmière***	**Kinésithérapeute***
Diététicien	**Psychologue**	**Assistante sociale**
Généticien	**Bactériologiste**	**Spécialistes ad hoc**

En France : 49 CRCM (21 pédiatriques, 12 adultes, 16 mixtes)

Structuration encouragée par les associations de patients

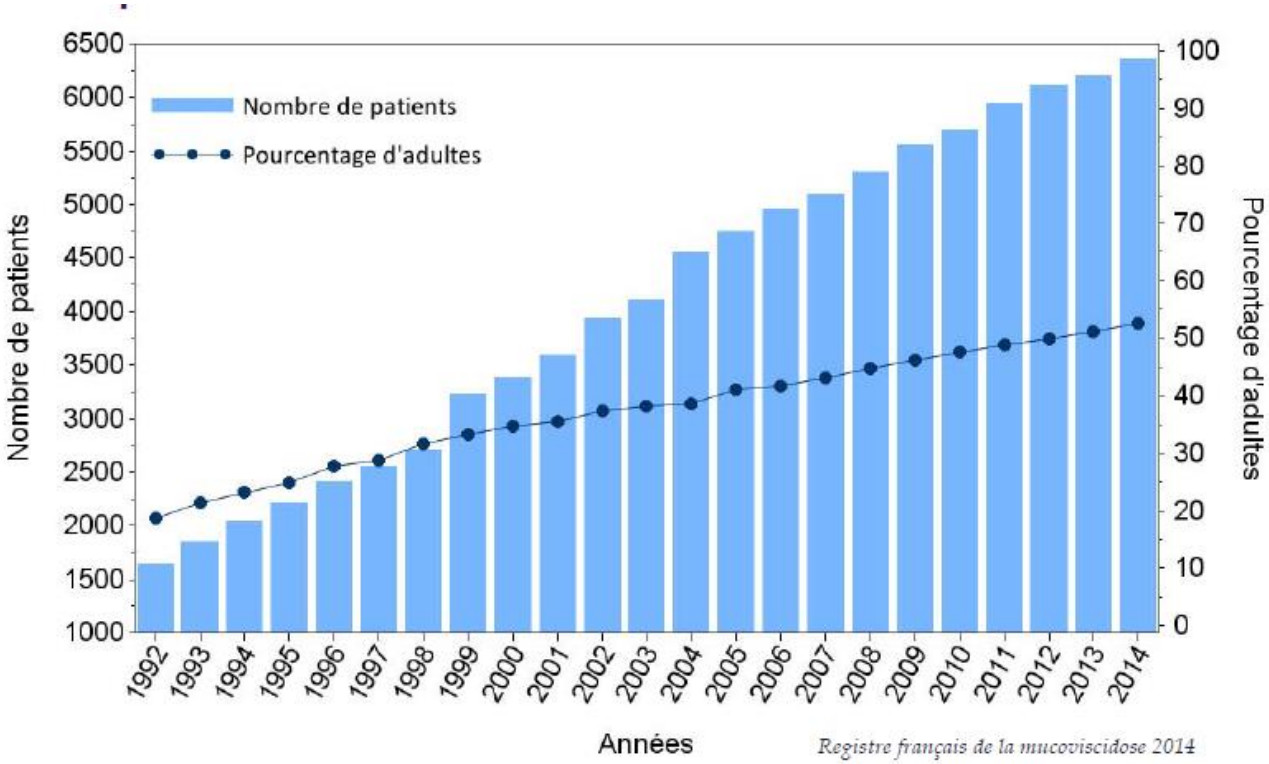
Médiane de survie prédite à 39,3 ans



Progression de l'espérance de vie à la naissance de 11 ans en 14 ans

CFF Registry USA 2014

Le % d'adultes est en hausse constante



>50%

Agir sur les facteurs génétiques

Optimiser les soins

Améliorer l'organisation de la prise en charge

Amélioration de le survie

Améliorer l'observance ETP

Retarder l'âge d'apparition des surinfections pulmonaires

Améliorer le statut nutritionnel

Agir sur l'environnement

Génotype pour les mutations les plus fréquentes en France

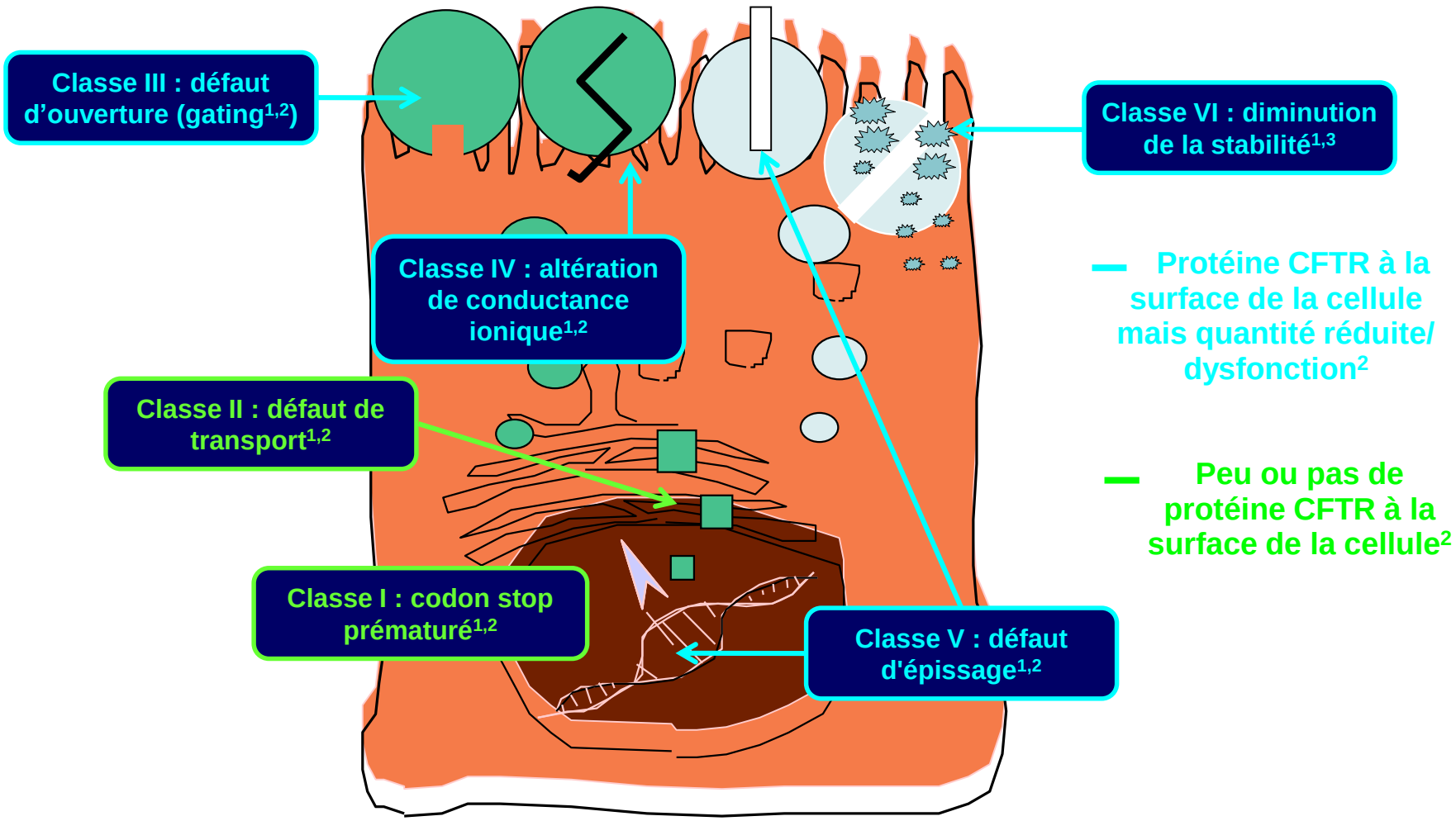
Tableau 7. Répartition des génotypes les plus fréquents

Génotypes	Nombre de patients	Proportion (en %)
F508del / F508del	2674	42.1 %
F508del / G542X	184	2.9 %
F508del / N1303K	131	2.1 %
F508del / 2789+5G->A	105	1.7 %
F508del / 1717-1G->A	95	1.5 %
F508del / R117H	80	1.3 %
F508del / R553X	64	1.0 %
F508del / G551D	59	0.9 %
F508del / 3272-26A->G	55	0.9 %
F508del / 3849+10kbC->T	55	0.9 %
F508del / L206W	46	0.7 %
F508del / D1152H	43	0.7 %
F508del / I507del	41	0.6 %
F508del / W1282X	39	0.6 %
F508del / R347P	38	0.6 %
F508del / Y122X	38	0.6 %
F508del / 2183AA->G	33	0.5 %
F508del / A455E	30	0.5 %
F508del / R1162X	30	0.5 %
F508del / Y1092X	24	0.4 %
F508del / 5T	23	0.4 %
F508del / S945L	23	0.4 %
F508del / 1078delT	22	0.3 %
F508del / 711+1G->T	22	0.3 %
F508del / G85E	22	0.3 %
N1303K / N1303K	22	0.3 %
F508del / 1811+1.6kbA->G	21	0.3 %
F508del / 3120+1G->A	21	0.3 %
F508del / 3659delC	21	0.3 %
F508del / E60X	20	0.3 %
G542X / G542X	20	0.3 %
F508del / S1251N	19	0.3 %
F508del / 394delTT	18	0.3 %
F508del / R334W	18	0.3 %
G542X / F508del	18	0.3 %
F508del / R347H	17	0.3 %
N1303K / F508del	17	0.3 %
F508del / W846X	16	0.3 %
711+1G->T / 711+1G->T	14	0.2 %
Y122X / Y122X	14	0.2 %
F508del / 621+1G->T	13	0.2 %
F508del / R1066C	13	0.2 %
F508del / 2184insA	12	0.2 %
F508del / R1070W	11	0.2 %
Autres génotypes *CFTR*	1741	27.4 %
Sous Total (génotypes renseignés)	6042	95.1 %
F508del / Non renseigné	101	1.6 %
Autre / Non renseigné	73	1.1 %
Non renseigné / Non renseigné	140	2.2 %
Sous Total (génotypes incomplets/non renseignés)	314	4.9 %
Total	6356	100.0 %

Registre français de la mucoviscidose 2014

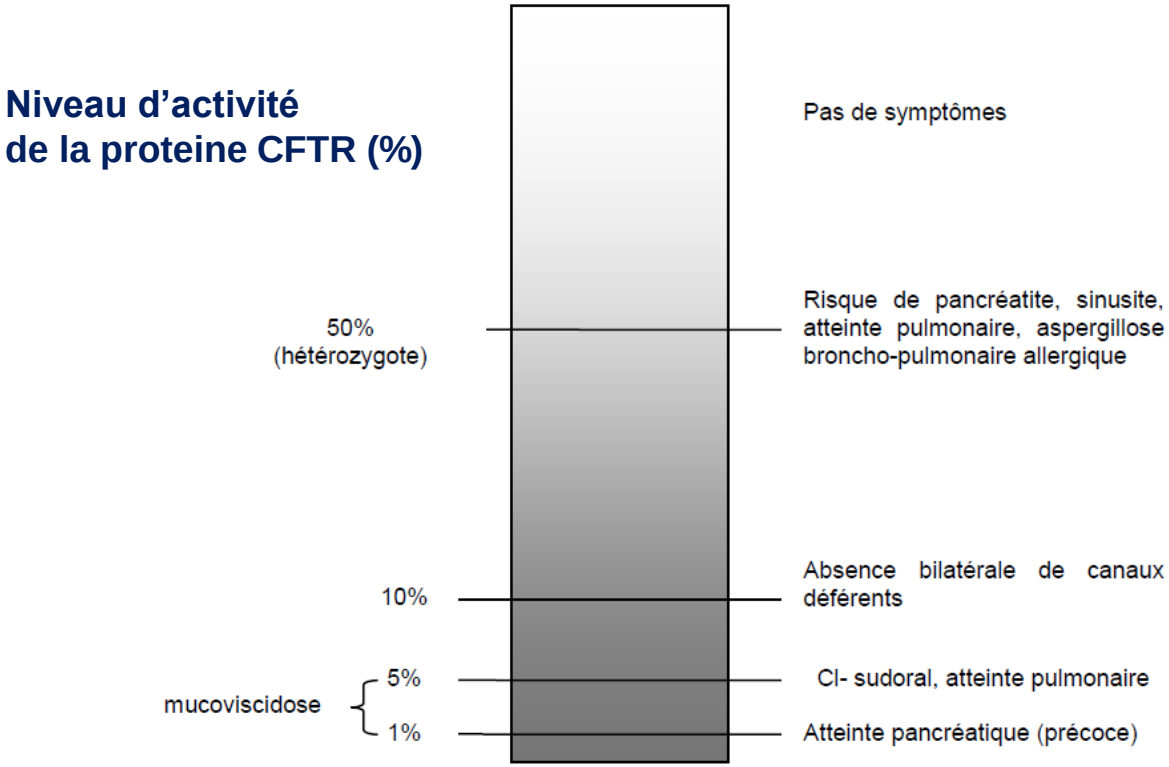
- 81% des patients en France porteur de F508del
- Génotype indispensable pour thérapie ciblée
- VI classes de mutation (phénotype/génotype)

Conséquences moléculaires des mutations *CFTR*



1. Adapté d'après Wilschanski M, Durie PR. *Gut*. 2007;56(8):1153-1163.
2. MacDonald KD, et al. *Pediatr Drugs*. 2007;9(1):1-10.
3. Rowe SM, et al. *N Engl J Med.* 2005;352(19):1992-2001.

Phénotype de la maladie dépend du fonctionnement qualitatif et quantitatif de la protéine CFTR



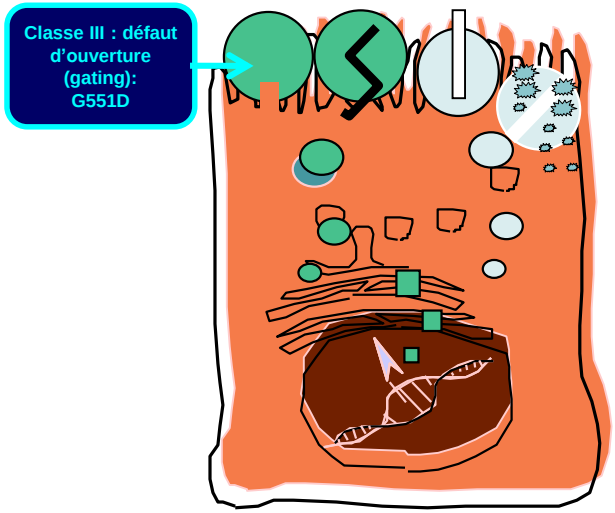
Davis PB, AJRCCM 2006

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 NOVEMBER 3, 2011 VOL. 365 NO. 18

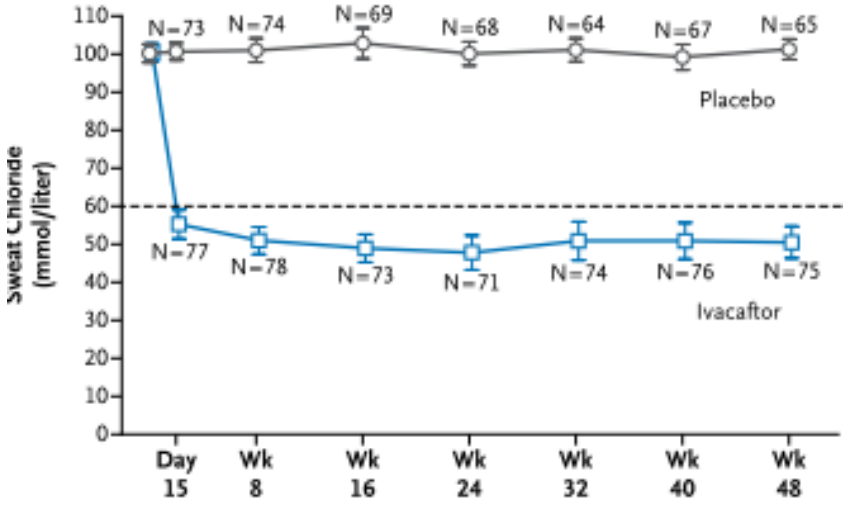
A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the *G551D* Mutation

Bonnie W. Ramsey, M.D., Jane Davies, M.D., M.B., Ch.B., N. Gerard McElvaney, M.D., Elizabeth Tullis, M.D., Scott C. Bell, M.B., B.S., M.D., Pavel Dřevínek, M.D., Matthias Griese, M.D., Edward F. McKone, M.D., Claire E. Wainwright, M.D., M.B., B.S., Michael W. Konstan, M.D., Richard Moss, M.D., Felix Ratjen, M.D., Ph.D., Isabelle Sermet-Gaudelus, M.D., Ph.D., Steven M. Rowe, M.D., M.S.P.H., Qunming Dong, Ph.D., Sally Rodriguez, Ph.D., Karl Yen, M.D., Claudia Ordoñez, M.D., and J. Stuart Elborn, M.D., for the VX08-770-102 Study Group*

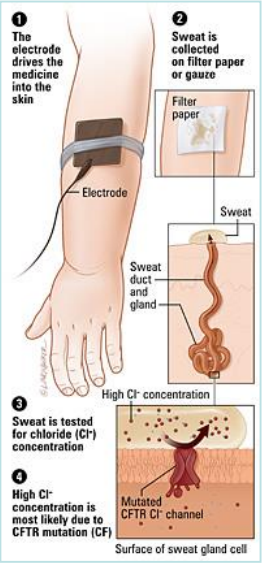


- Vx 770, Ivacaftor
- Etude randomisée en double aveugle
- Vx770 (150mgx2) vs placebo
- 161 patients porteurs au moins d'une mutation G551D
- VEMS 40 à 90%

Correction du dysfonctionnement du canal CFTR

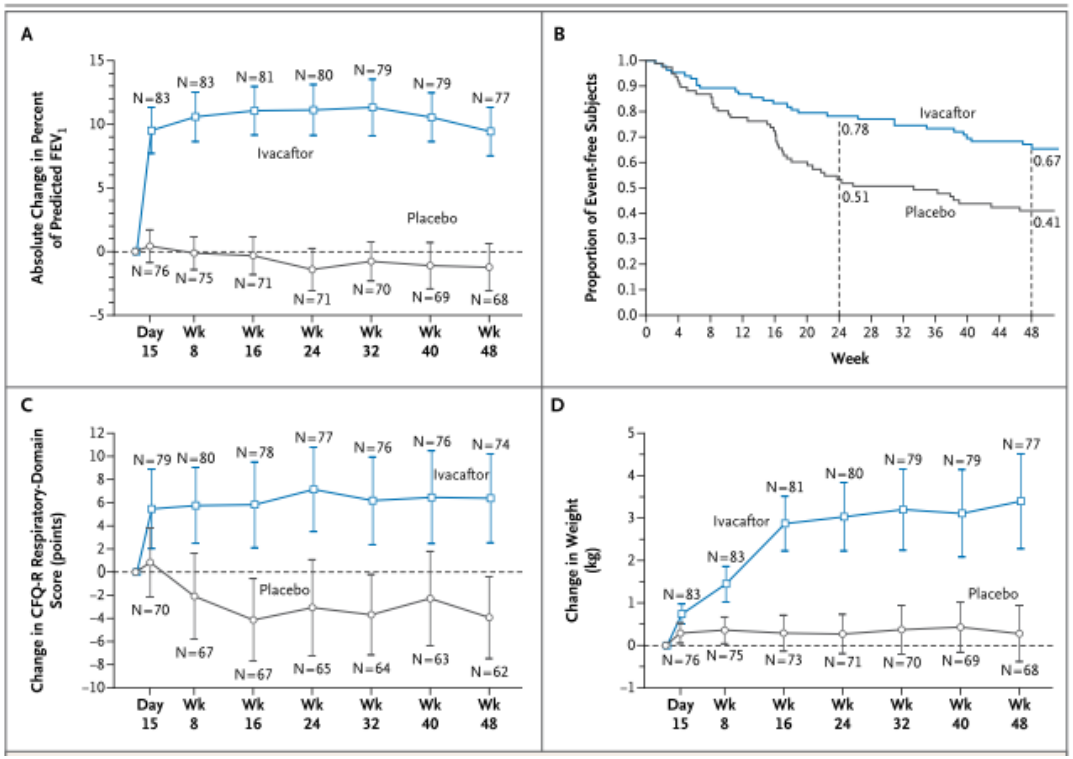


Normalisation du test de la sueur



Ramsey BW, NEJM, 2011

Amélioration clinique rapide



- Amélioration du VEMS
- Réduction des exacerbations bronchiques
- Amélioration de la QDV
- Amélioration du poids

Ramsey BW, NEJM, 2011 (STRIVE)
Davies JC AJRCCM, 2013 (ENVISION)
McKone EF, Lancet RJ, 2014 (PERSIST)

- Kalydeco®, Ivacaftor Vx770
- medicament **potentiateur** de CFTR indiqué chez l'enfant de 6 ans et plus porteur d'au moins une mutation **G551D**
- ASMR II (important)
- AMM janvier 2013
- n=80 en France
- Prix 18508,17€/boite de 28j, **661€/j**
- Rétrocession hospitalière

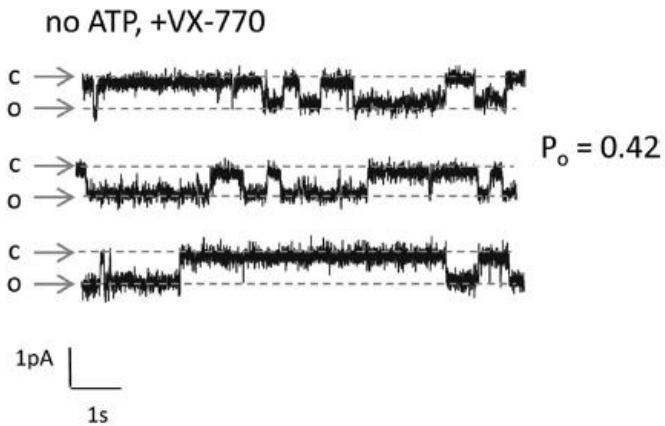
- Extension d'indication en mai 2015 aux autres **« gating mutation »**

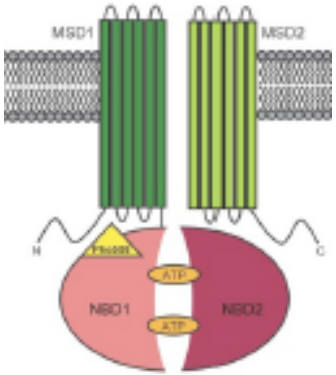
G551S
S1255P
G178R
S549N
S549R
G970R
G1244E
S1251N
G1349D

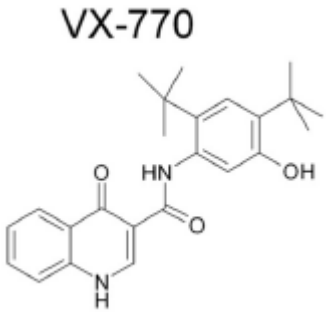
De Boeck K, JCysFibros, 2014

- **Kalydeco®, Ivacaftor Vx770**
- 150mgx2/j
- Repas riche en graisses (Taux x3)
- « inhibiteur faible » , substrat du CYP3A
- Adaptation poso si Cl Créat<30 mL/mn
- Adaptation de poso si Insuf Hépatique modérée (x1/j) sévère (1cp un jour sur deux)
- Eviter consommation d'inhibiteur enzymatique (pamplemousse, …)
- Surveiller ASAT-ALAT-Bili /3mois
- Bonne tolérance (douleur abdo, diahrée, vertiges, rash, céphalée, opacités du critallin)

Mécanisme d'action du potentiateur Vx770?







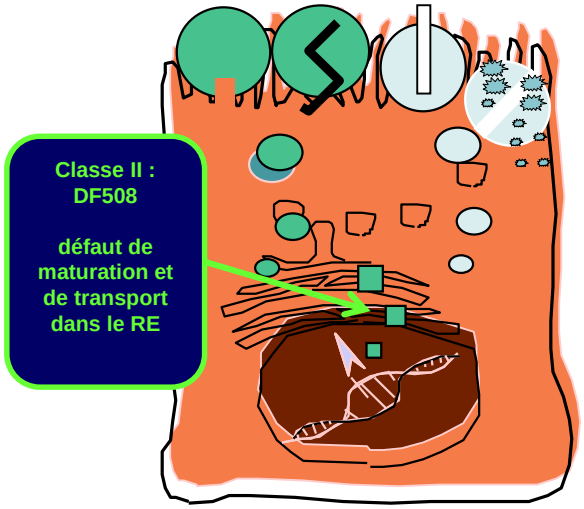
- Vx 770: hydrophobe
- Force l'ouverture du canal CFTR sans besoin d'ATP
- Action au niveau des domaines NBD1 et 2
- Induit un changement conformationnel avec maintien du canal CFTR ouvert

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

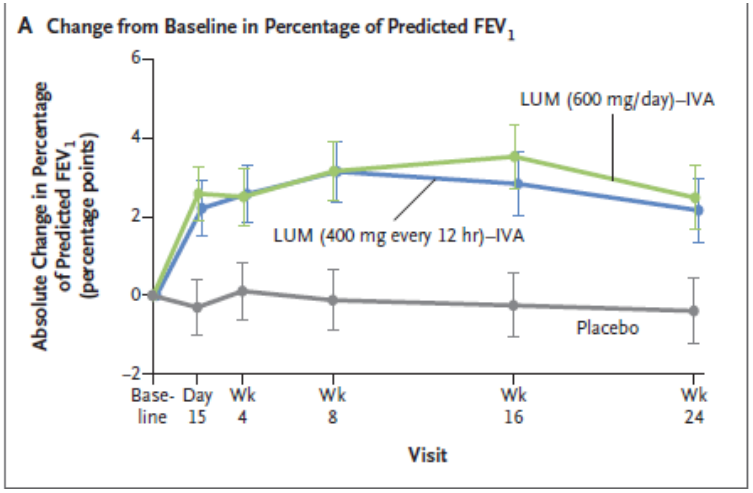
Lumacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del *CFTR*

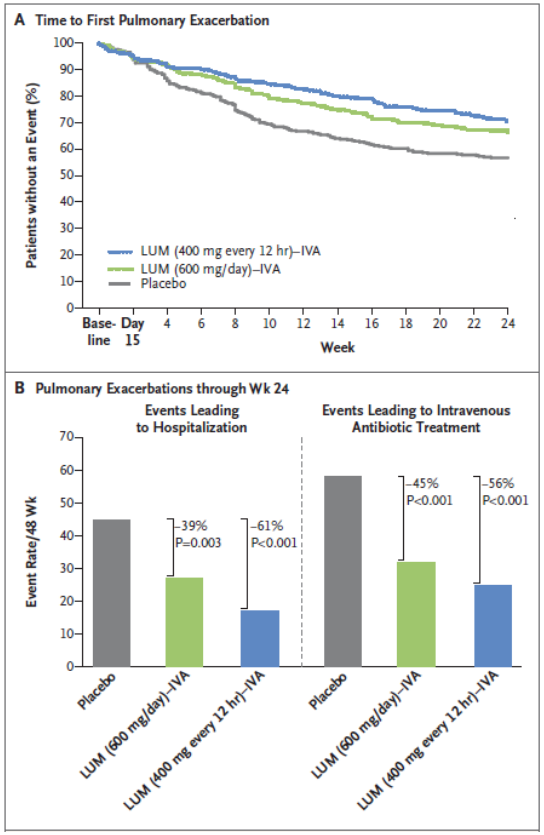
C.E. Wainwright, J.S. Elborn, B.W. Ramsey, G. Marigowda, X. Huang, M. Cipolli, C. Colombo, J.C. Davies, K. De Boeck, P.A. Flume, M.W. Konstan, S.A. McColley, K. McCoy, E.F. McKone, A. Munck, F. Ratjen, S.M. Rowe, D. Waltz, and M.P. Boyle, for the TRAFFIC and TRANSPORT Study Groups*



- Vx 809 Lumacaftor & Vx 770 Ivacaftor
- Etude randomisée en double aveugle
- 2 études réunies : TRANSPORT ET TRAFFIC
- Patients DF508 homozygote
- VEMS 40 à 90%
- 3 groupes :
  - -lumacaftor 600x1 + ivacaftor 250 x 2 (n=368)
  - -lumacaftor 400 x2 + ivacaftor 250 x 2 (n=369)
  - -placebo (n=371)
- 24 semaines

Faible amélioration du VEMS (+2,6%)
Réduction de 39% des exacerbations bronchiques



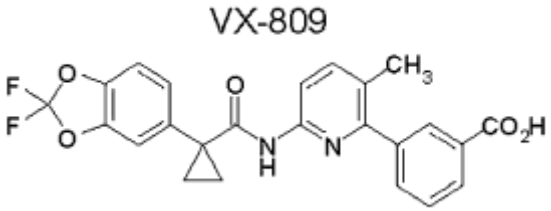


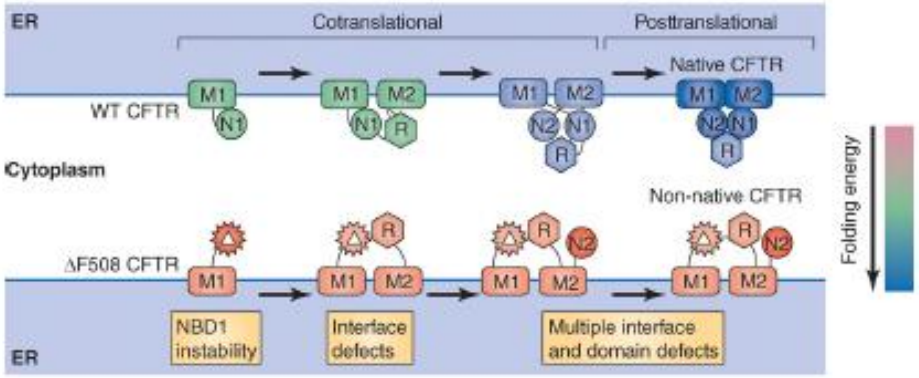
Wainwright CE, NEJM 2015 (TRAFIC & TRANSPORT)

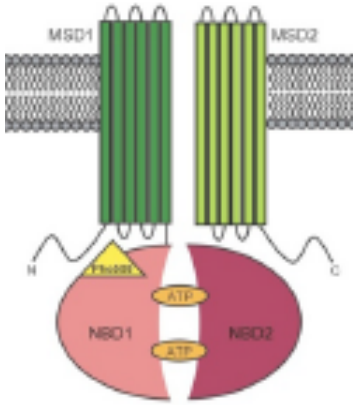
- **Orkambi®**
- medicament **correcteur** et **potentiateur** de CFTR indiqué chez l'enfant de 12 ans et plus, homozygote DF508
- ASMR IV (mineure)
- AMM mars 2016
- n=1500 en France
- Prix 17836€ /boite de 28j, **637€/j**
- Rétrocession hospitalière

- **Orkambi®,**
- **Lumacaftor Vx 809 et Ivacaftor Vx770**
- Vx809 (200mg)+Vx770 (125mg) 2cp x2/j
- Repas riche en graisses (Taux x2 à 3)
- Vx809 « inducteur puissant » et Vx770« inhibiteur faible » avec résultante inducteur du CYP3A (Contraception O!)
- ½ vie de 26h
- Elimination selle
- Adaptation poso si Cl Créat<30 mL/mn
- Adaptation de poso si Insuf Hépatique modérée (2cp-1cp/j) sévère (1cp-1cp/j)
- Eviter consommation d'inhibiteur enzymatique (azolé, pamplemousse, …), pas de modif poso si déjà sous Orkambi
- Surveiller ASAT-ALAT-Bili/3mois
- Tolérance (nausée, diahrée, opression thoracique, céphalée)

Mécanisme d'action du correcteur Vx809?



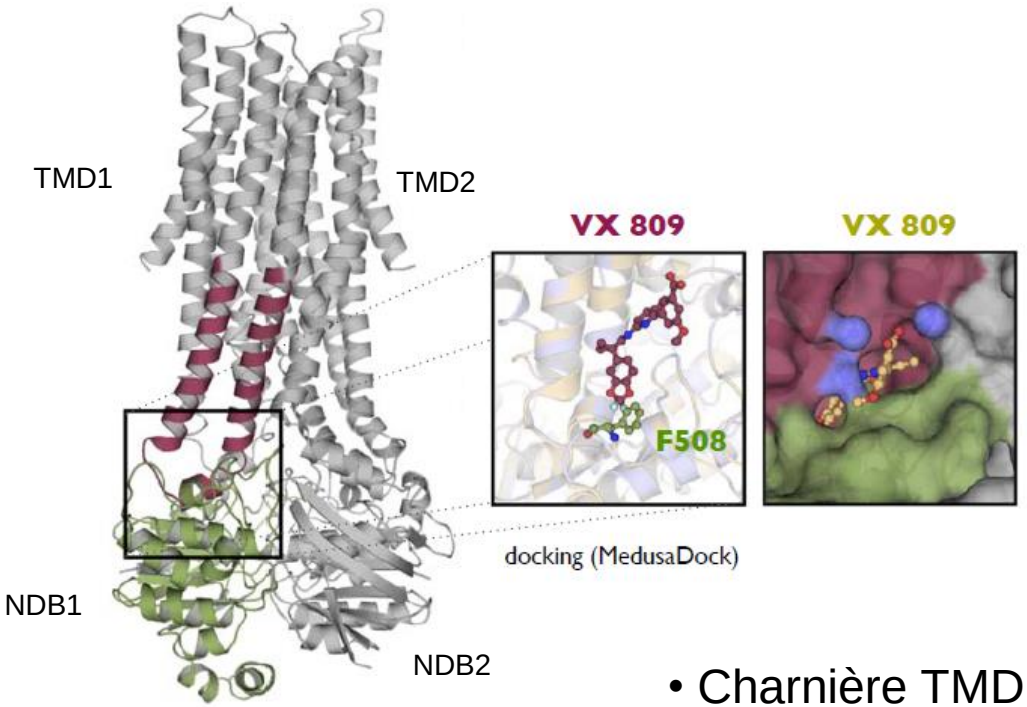


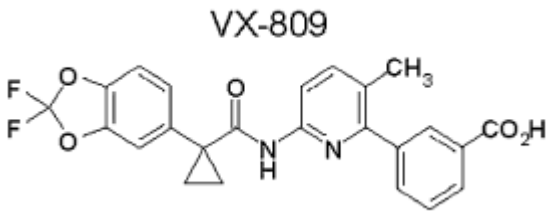


- Charnière entre TMD1 et NRD1 est la première à se former
- Initie le repliement correct de CFTR
- Si instable consomme plus d' énergie
- Vx 809 se lie à TMD1

Loo et al, 2013

Mécanisme d'action du correcteur Vx809 ?

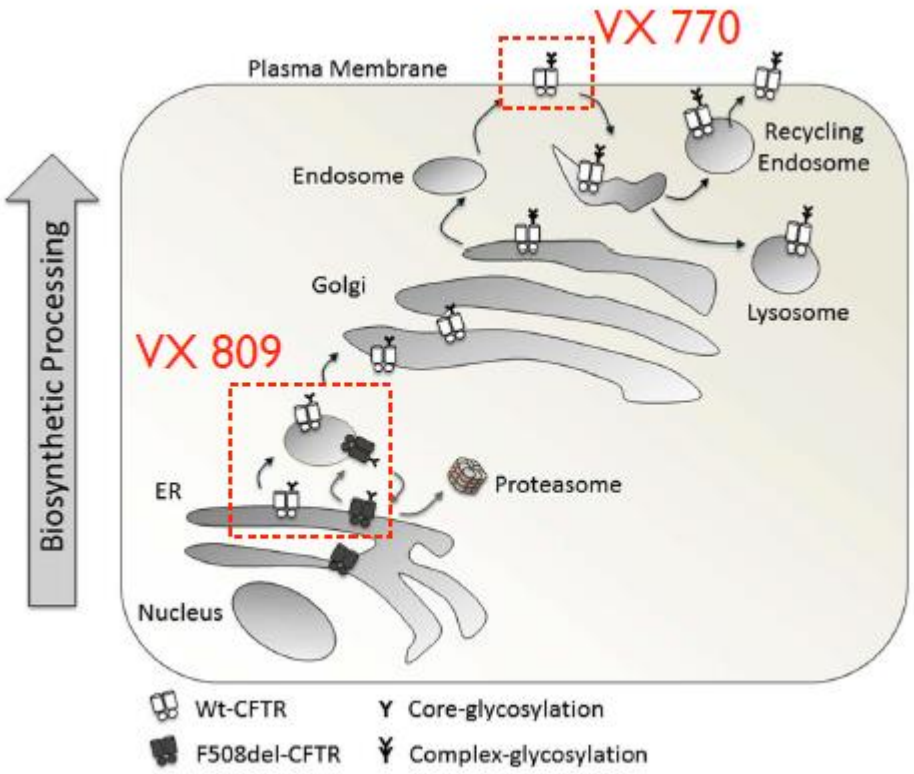


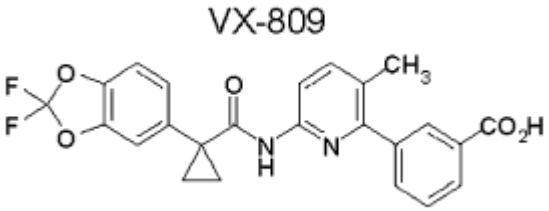


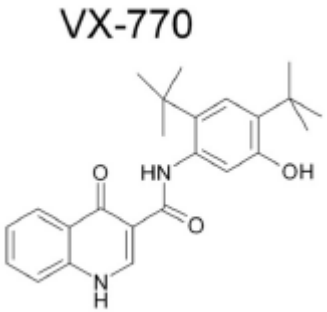
- Charnière TMD1-NDB1 stabilisée par interface hydrophobe
- Sans F508 interface trop faible
- Vx809 hydrophobe se patch et la restaure
- Vx809 n'augmente pas suffisamment les évènements d'ouverture pour un traitement

Lihua et al, 2013

Mécanisme d'action de Vx809+Vx770 ?



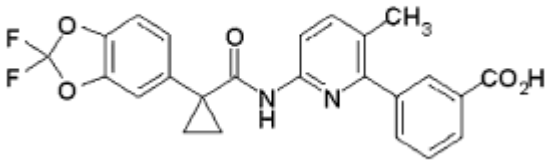




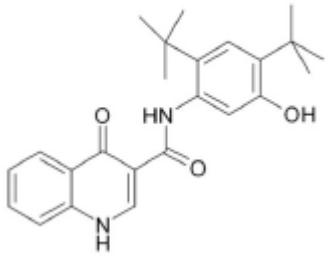
- Composés très hydrophobes
- Atteindre CFTR en « nageant » dans la cellule

Les limites actuelles de Kalydeco® et Orkambi®

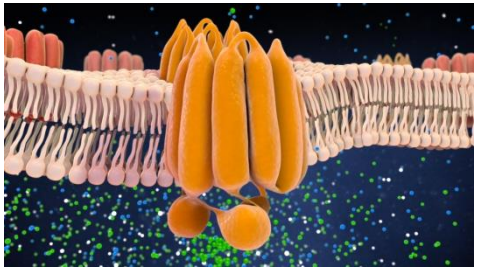
VX-809



VX-770



- Pas de données d'efficacité et de tolérance chez l'enfant
- Données limitées chez la femme enceinte
- Pas de donnée chez les patients greffés
- Pas de donnée chez les patients sévères (VEMS<40%)
- Quels effets à long terme?



Mucoviscidose et nouvelles thérapeutiques: Conclusion

- Premiers traitements « étiologiques »
- « Thérapies de la proteine CFTR » en route
- Ciblées sur le dysfonctionnement induit par l'anomalie génétique
- Efficacité variable
- Inocuité à long terme reste à établir
- Très couteux
- D'autres médicaments en essai actuellement:
  - BAY63-2521
  - GSK SB-656933
  - Miglustat
  - QBW251
  - PTC124
  - Vx661
  - …
- Espoirs de guérison…

Filière MUCO | CFTR

SOCIETE FRANCAISE DE LA MUCOVISCIDOSE

Fédération des C.R.C.M

VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE