

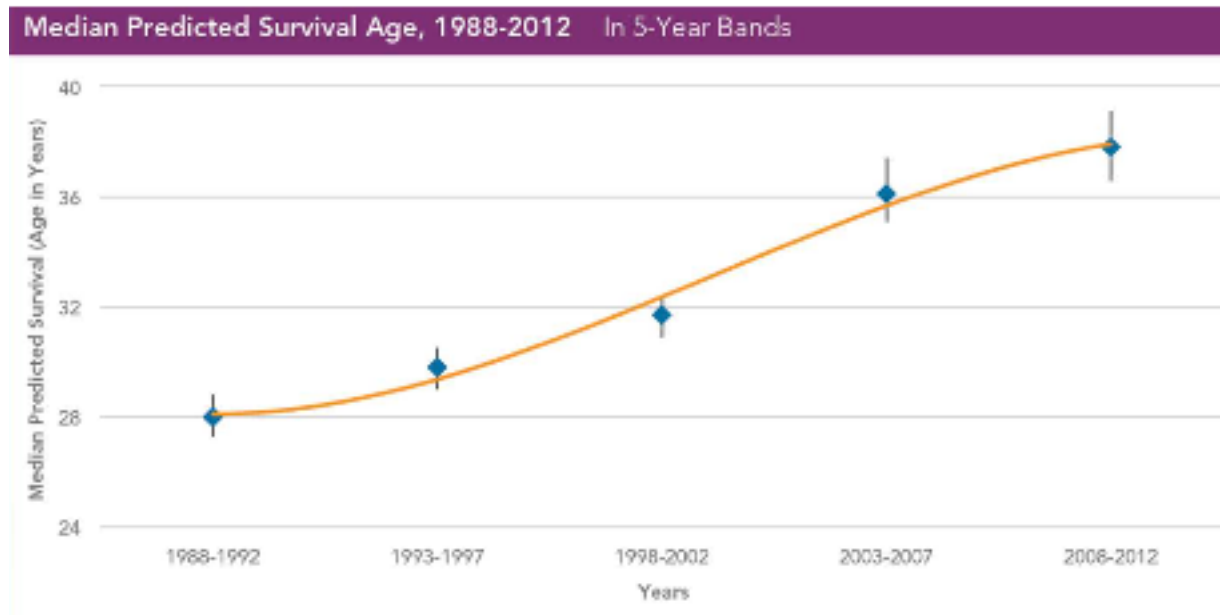
MUCOVISCIDOSE

D' une maladie de l' enfant à une pathologie adulte

Dr A.Mornand
Unité de pneumologie pédiatrique
Hôpitaux Universitaires Genève

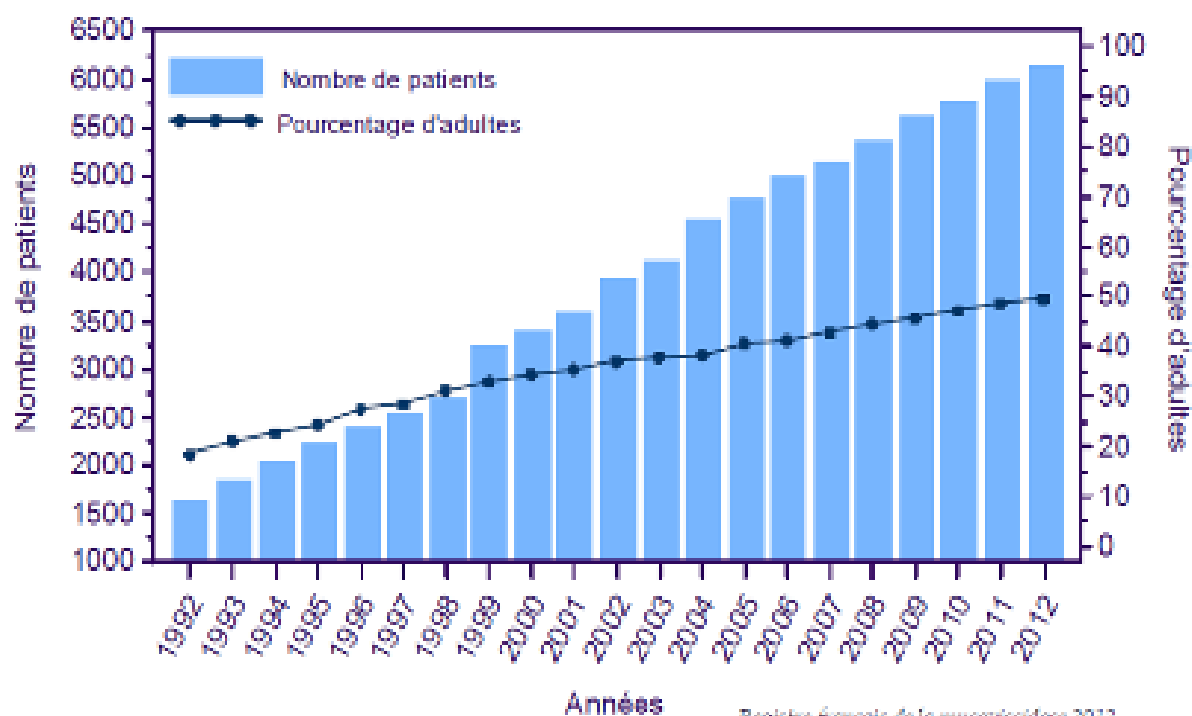
Amélioration de la survie

- 1960: \approx 5 ans
- 2010: \approx 40 ans
- Enfants nés en 2000: $>$ 50 ans



Amélioration de la survie

- ▶ ↑ proportion patients adultes
- ▶ ≥ 18 ans: 49,6%
- ▶ ≥ 40 ans: 7,6 %



Amélioration de la survie

- ▶ Facteurs responsables:

- ▶ Amélioration de la prise en charge clinique

- ▶ Intensification et standardisation des soins

- ▶ Centres spécialisés/équipe pluri disciplinaires

- ▶ Prise en charge plus précoce: dépistage néonatal

- ▶ Amélioration des traitements, ...

- ▶ MAIS... prix: adhésion toute la vie à un régime de soins lourds et complexes: **> 4 heures/jour.**



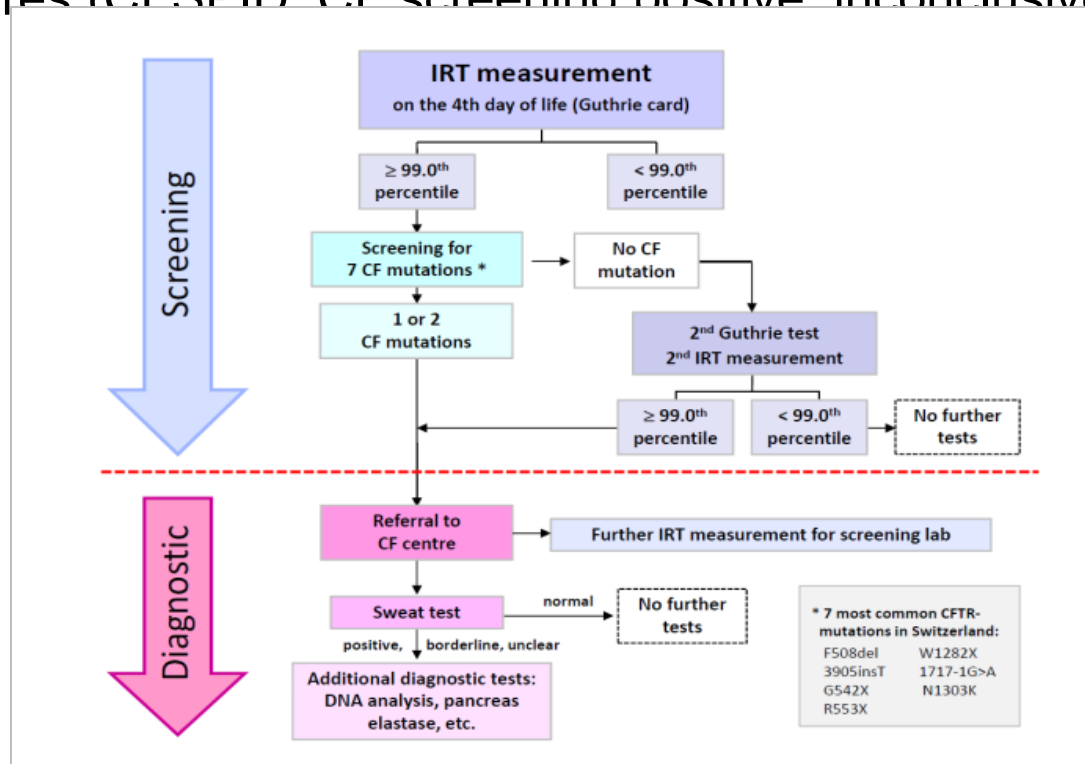
Plan

- ▶ Dépistage néonatal en Suisse
- ▶ Amélioration des traitements
- ▶ Nouveaux traitements



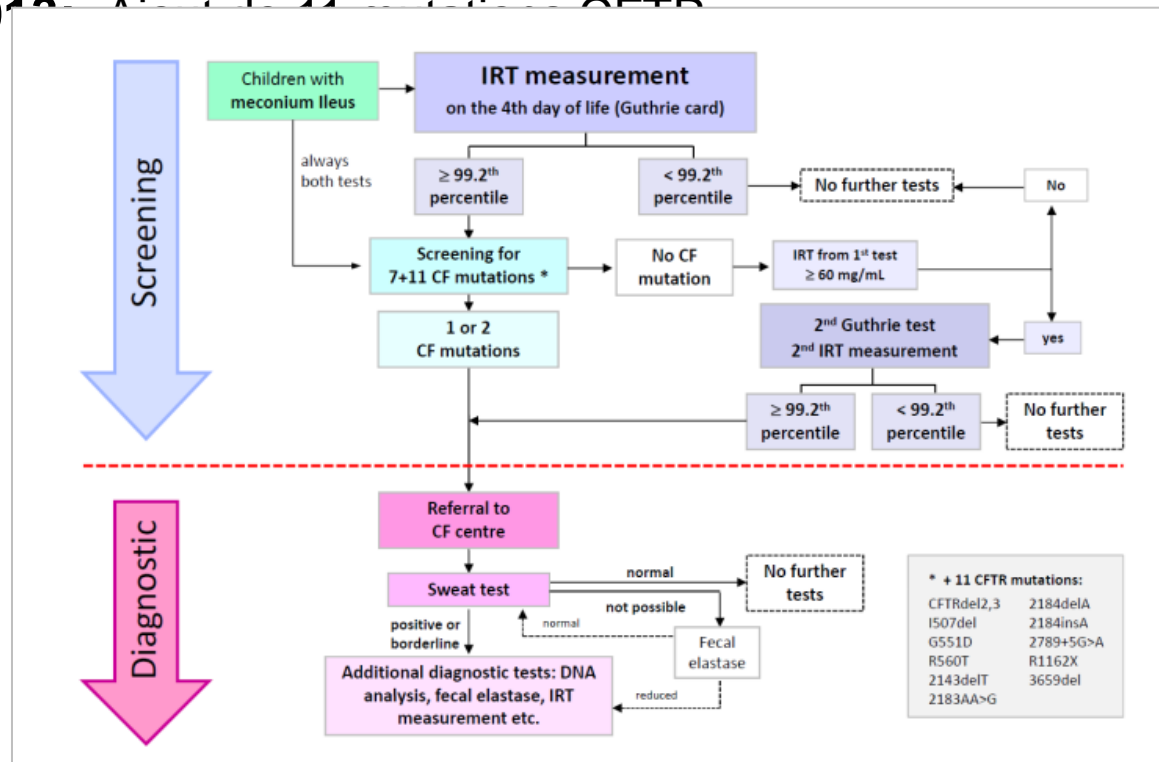
Dépistage néonatal CF en Suisse

- Introduction en janvier 2011: algorithme IRT-DNA-IRT (7 mutations CFTR)
- But: diagnostiquer tous les cas CF / éviter de détecter les cas intermédiaires (CESPID: CF screening positive, inconclusive, diagnosis)



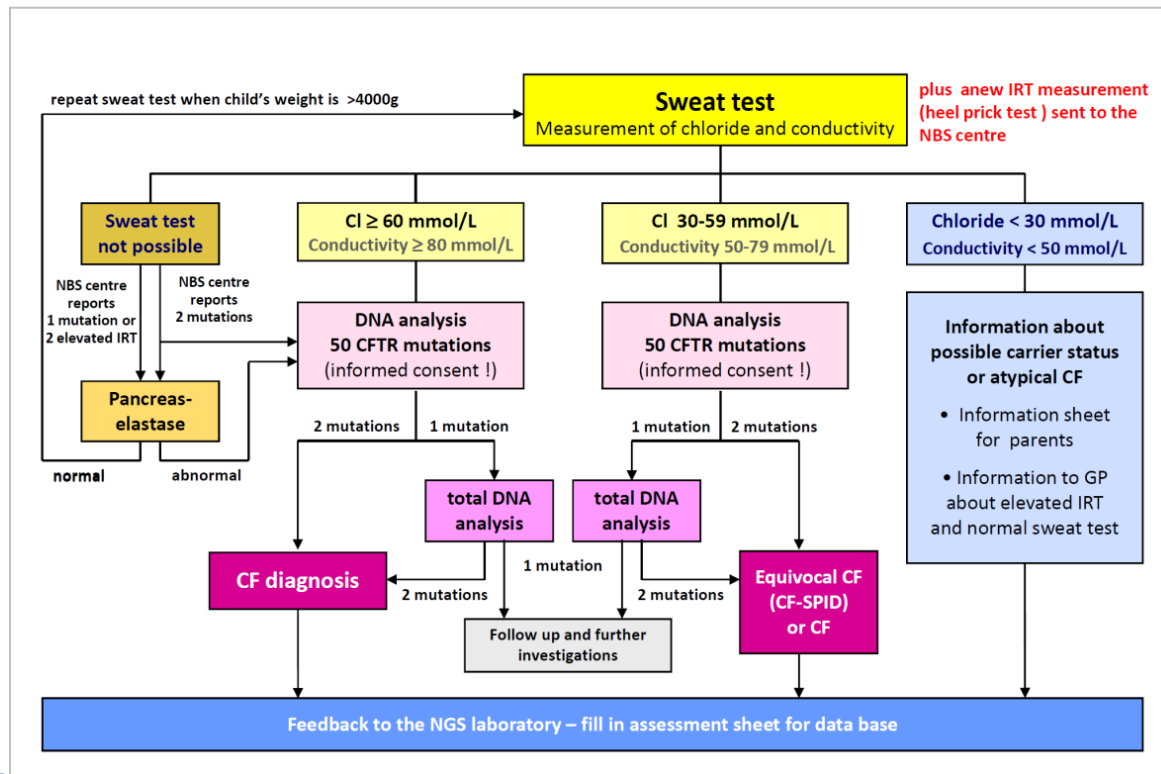
Dépistage néonatal CF en Suisse

- **Mai 2011:** modification du cut-off de l'IRT (de P 99.0 à P 99.2)
2nd IRT seulement si 1^{ere} IRT > 60ng/ml et aucune mutation CFTR retrouvée
- **Juillet 2012:** Ajout d'un 2nd IRT si 1^{er} IRT > 60ng/ml et aucune mutation CFTR retrouvée

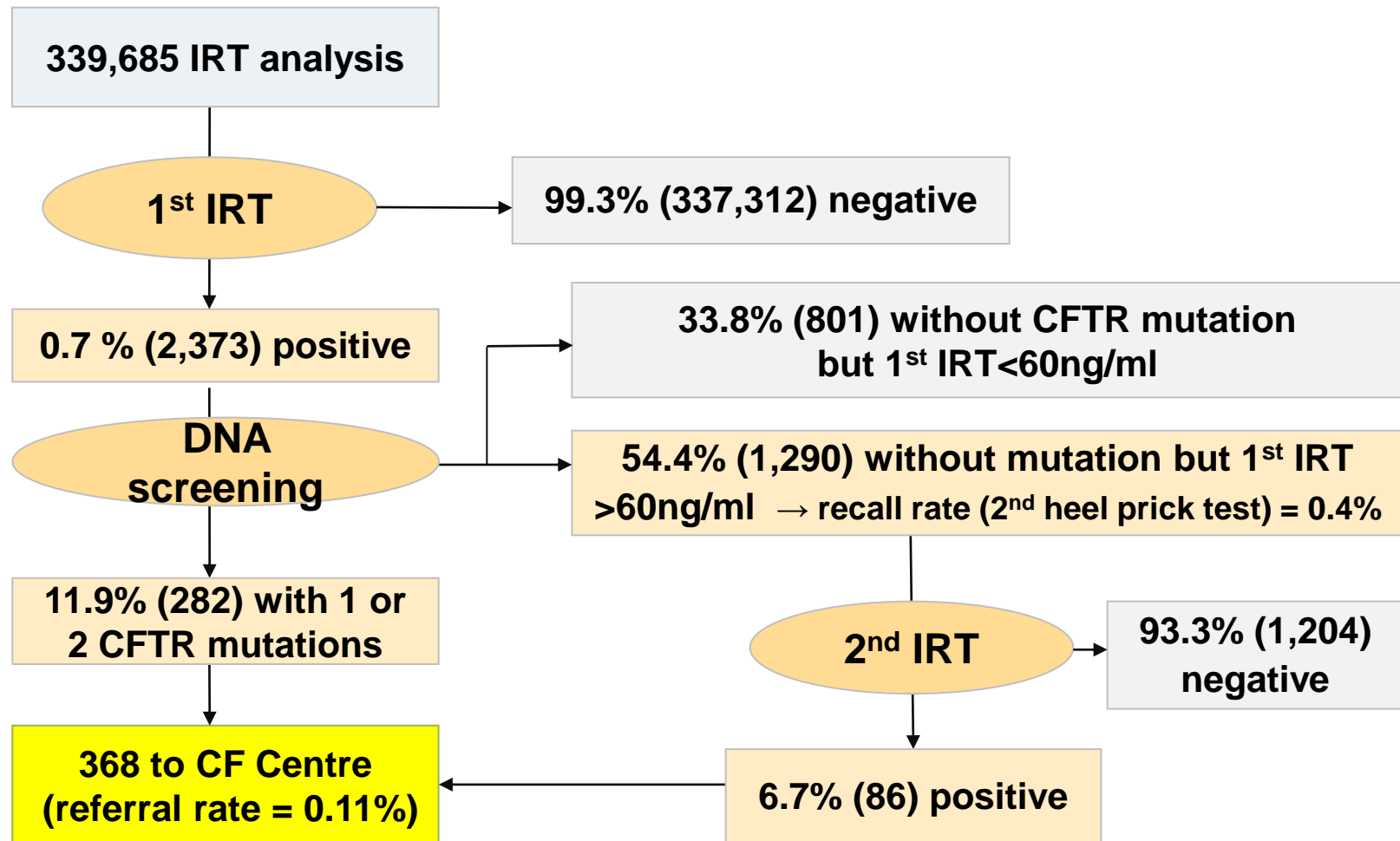


Dépistage néonatal CF en Suisse

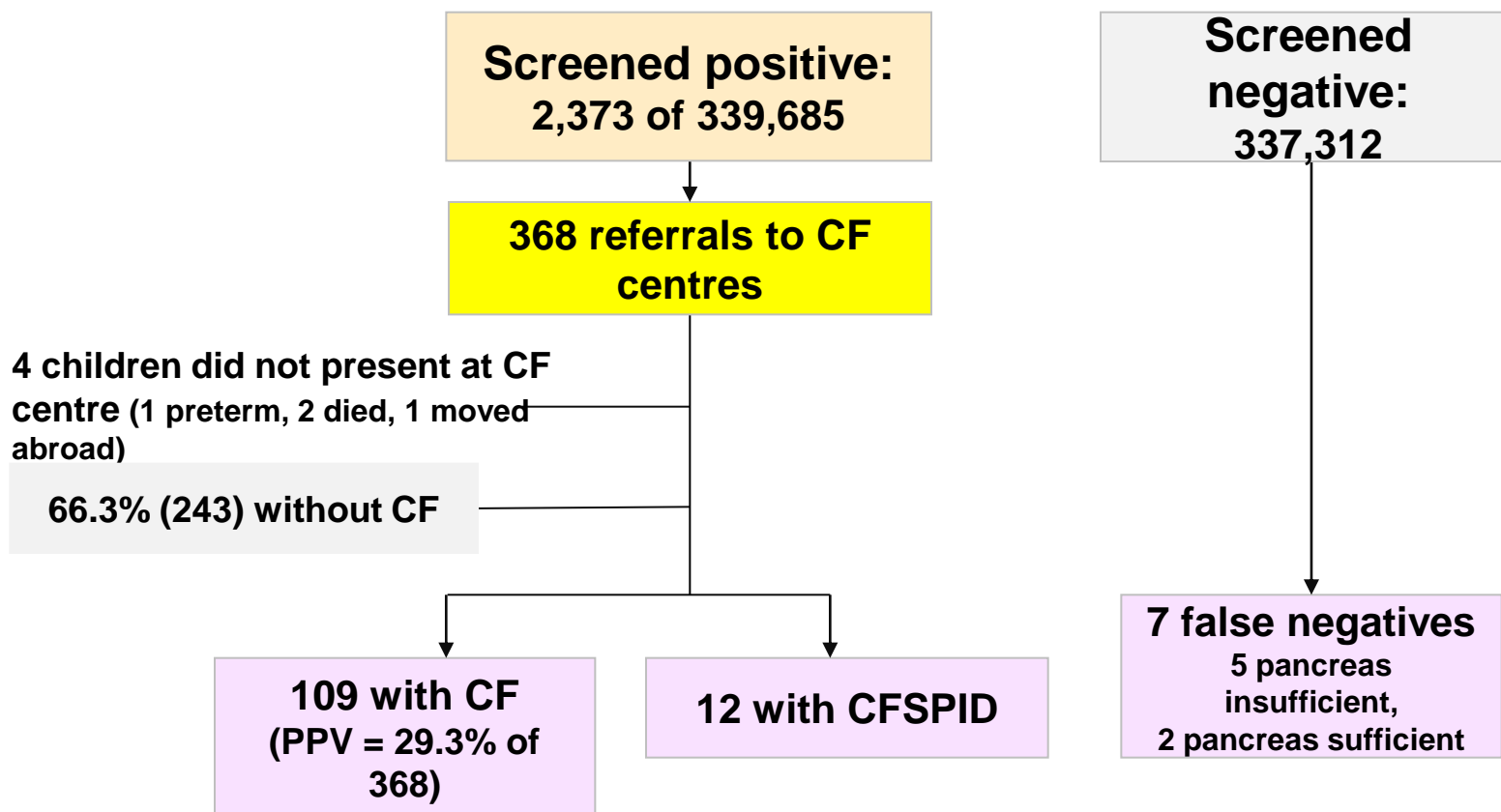
- **2011:** Extended DNA analysis only when the sweat test (ST) positive
- **2012:** Extended DNA analysis for all, also when ST not possible
- **2013:** ST not possible → faecal elastase (FE) measured →
FE normal → ST repeated when the child's weight >4kg



Dépistage néonatal: résultats 2011-2014



Dépistage néonatal: résultats 2011-2014



Type of CF	Births 2011-2014	CF diagnoses	Incidence
CF + CFSPID	339,685	128	1:2,654 children 38 :100,000 person-years
CF only	339,685	116	1:2,928 children 34 :100,000 person-years

Amélioration de la prise en charge

► 8 centres en Suisse

Basel, Zurich, Bern, Lausanne, Geneva
Lucerne, Aarau, St Gallen.

► Equipe pluri disciplinaire

- Pneumologues
- Gastro-entérologues
- Diabétologues
- Généticiens
- ORL
- Infirmier(e)s
- Diététicienne
- Assistante sociale
- Physiothérapeute
- Pédopsychiatre/psychologue, ...



Amélioration de la prise en charge

▶ Prise en charge nutritionnelle

▶ Impact sur VEMS, morbidité, mortalité

- ▶ Poids à 4 ans → taille, fonctions pulmonaires, survie à 18 ans

Yen E et al, J Pediatr.2013;162(3):530-535

- ▶ BMI bas → probabilité 6x supérieure d'atteinte pulm. sévère

European CF patient registry 2012

▶ Apports recommandés:

- ▶ 110-200% apports recommandés pour l'âge

▶ Supports nutritionnels:

- ▶ Compléments nutritionnels oraux: 43% patients CF

- ▶ Gastrostomie: 11,4%

European CF patient registry 2012



Amélioration des traitements

▶ Clearance muco ciliaire

▶ Dornase Alfa (Pulmozyme®)

- ▶ ↗ fonctions pulmonaires, ↘ Fce exacerbations.
- ▶ 88% des enfants et 83% des adultes CF (CF Patient registry 2013).
- ▶ Mise en route précoce: ralentir déclin VEMS → < 5 ans.

▶ Sérum salé hypertonique

- ▶ 63% des patients > 6 ans
- ▶ Diminue fce exacerbations, améliore qualité de vie
- ▶ Études en cours à l'âge pré scolaire



Amélioration des traitements

▶ Clearance muco-ciliaire

▶ Mannitol

- ▶ 2x/jour, poudre sèche
- ▶ Efficacité prouvée chez l'adulte: ↗fonctions pulm,
↘exacerbations
- ▶ Poursuite des études chez les 6-17 ans

▶ Inhibiteurs Enac

- ▶ Enac suractivé en cas de CFTR défectueux → déshydratation mucus
- ▶ Essais cliniques de phase précoce
- ▶ Effet secondaire: hyperkaliémie



Amélioration des traitements

▶ Thérapies antibiotiques

▶ Tobramycine

- ▶ Ttt d'éradication: monothérapie suffisante, 28 jours.
- ▶ TOBI Podhaler®: poudre sèche.

▶ Aztreonam inhalé: Cayston®

▶ Colistine poudre sèche

- ▶ Colobreathe®

▶ Levofloxacin

▶ Amikacin

▶ Fosfomycin/Tobramycin

▶ Vancomycin



Amélioration des traitements

▶ Thérapies anti-inflammatoires

▶ Azithromycin

- ▶ Extension indication: > 6 ans, quelque soit le status vis à vis pseudo.
- ▶ ↑ susceptibilité des bactéries aux antibiotiques
- ▶ Limite la formation du biofilm
- ▶ Réduction de la réplication virale dans les cellules épithéliales bronchiques de patients CF
- ▶ Rôle dans la prévention du dev. des DDB chez l'enfant

▶ Ibuprofen

- ▶ ↘ progression de l'atteinte pulm chez les enfants
- ▶ Effets secondaires: ! rein
- ▶ Etude récente démontre une bonne tolérance rénale



Amélioration des traitements

▶ Thérapies anti-inflammatoires

▶ N-Acetylcystéine et Glutathion

- ▶ ➡ viscosité du mucus
- ▶ Pas d'efficacité prouvée PO ou nébulisé

▶ Alpha-1-Anti-Trypsin (aérosol)

- ▶ ➡ elastase neutrophilique dans sécrétions respiratoires

▶ Antagonistes des R CXCR2

- ▶ Inhibition du recrutement et de l'activation des neutrophiles dans les voies respiratoires de patients CF
- ▶ Etude phase II

▶ Inhibiteurs des leucotriènes

- ▶ Résultats mitigés
- ▶ Études en cours

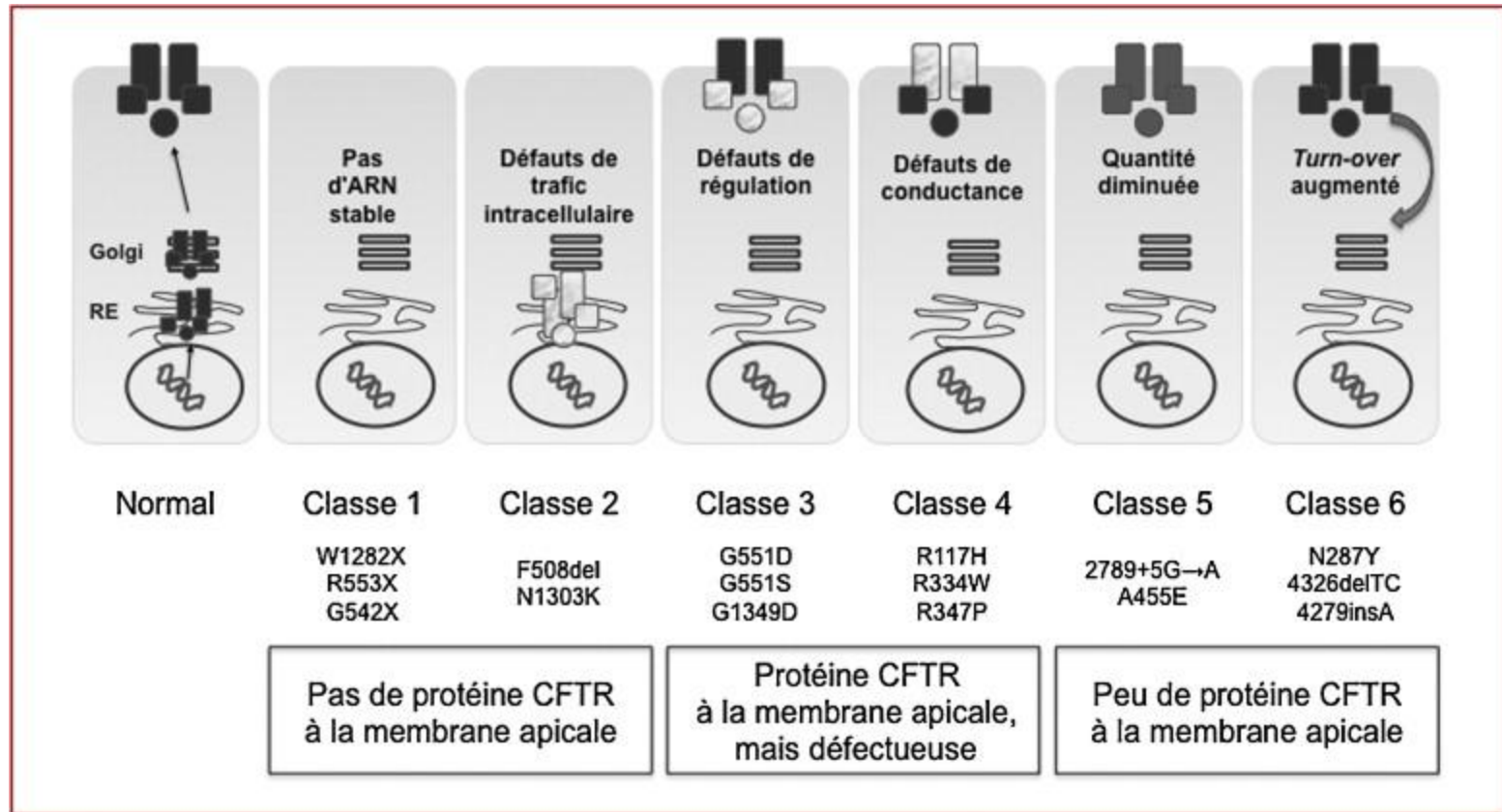


Nouveaux traitements

- ▶ But:
 - ▶ corriger la protéine CFTR elle-même
 - ▶ Réstituer la fonction du canal chlore
- ▶ Traitement personnalisé: selon la génotype ou type de dysfonctionnement de CFTR.



Différentes classes de mutations



12%

87%

5%

5%

5%

?

> 1900 mutations décrites (<http://www.genet.sickkids.on.ca/app>).

Approche théorique de la correction de la protéine CFTR

► Mutations de classes I et II

► Classe I

- Molécules court-circuitant les codons stop: Ataluren

► Classe II

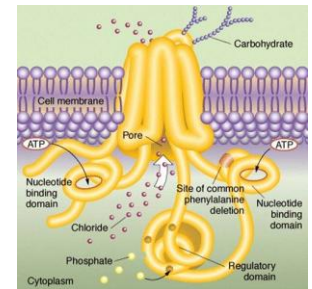
- Molécules permettant le trafic et l'expression de la prot. CFTR à la membrane: « **Correcteurs** »

► Mutations de classes III et IV

- Molécules ➔ fonctionnalité du canal: « **Potentiateurs** »

► Mutations de classes V et VI

- « **Correcteurs** »



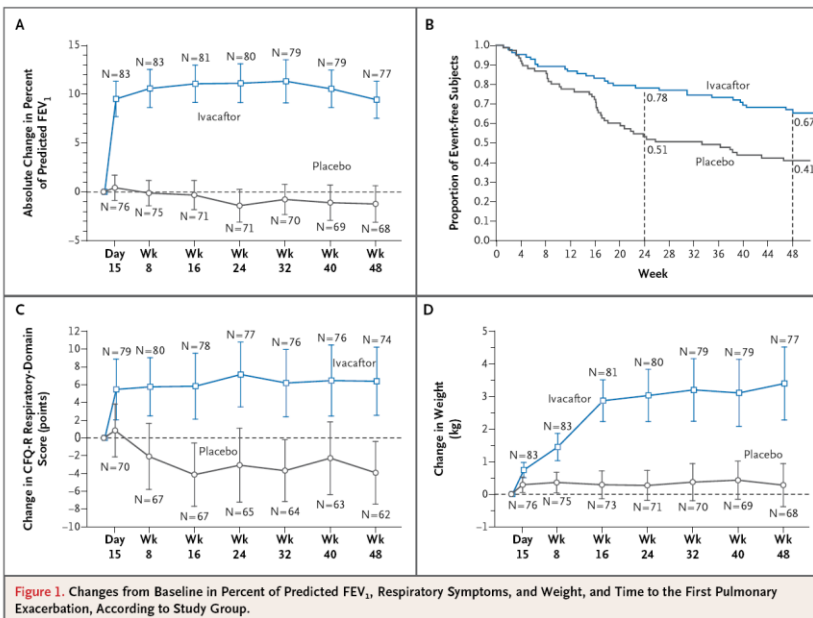
VX770-ivacaftor- Kalydeco®

- ▶ Augmente la probabilité d'ouverture du canal
- ▶ Effet prouvé études pré cliniques puis cliniques
- ▶ Mutation la plus fréquente de la classe III: G551D
- ▶ $\approx 4\%$ des patients dans le monde



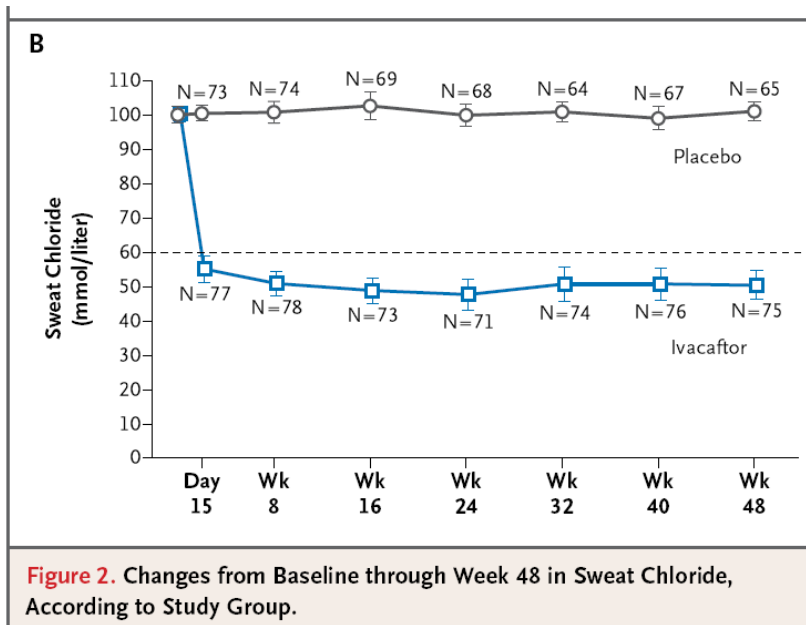
VX770-ivacaftor- Kalydeco®

- ▶ Patients > 12 ans
- ▶ Au moins 1 mutation G551D
- ▶ Gain de 10% sur le VEMS
- ▶ Efficacité dès 2s
- ▶ Gain pondéral (3kg)
- ▶ ➡ Symptômes resp.
- ▶ Diminution fce des exacerbations



Bonnie W. Ramsey et al, *N Engl J Med* 2011;365:1663-72

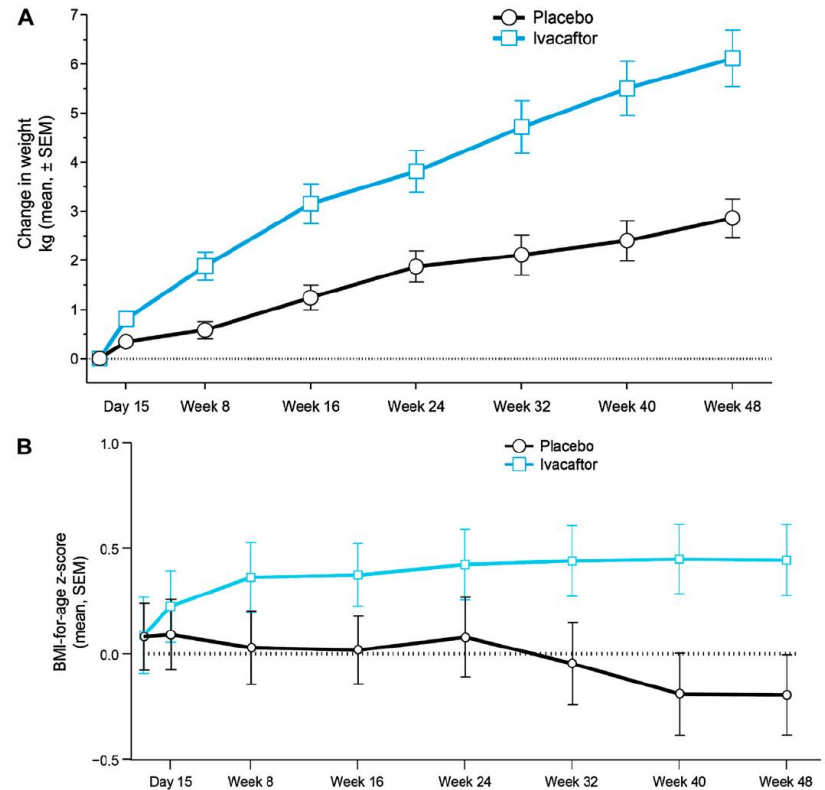
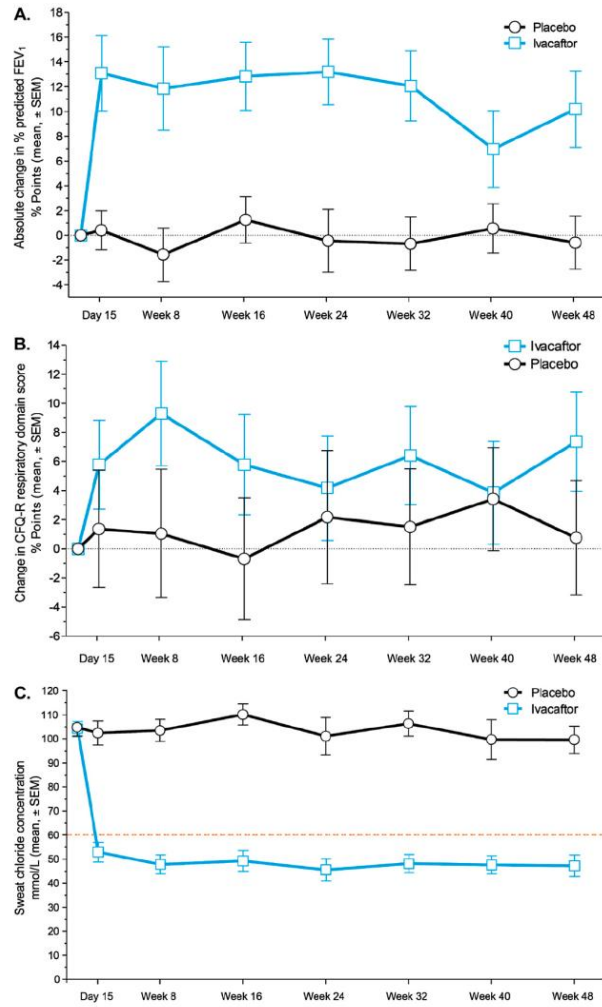
VX770-ivacaftor- Kalydeco®



► Normalisation du test de la sueur

Bonnie W. Ramsey et al, *N Engl J Med* 2011;365:1663-72

VX770-ivacaftor- Kalydeco®: 6-11 ans



Jane C.Davies et al, Am J Respir Crit Care Med 2013;187:1219-1225

VX770-ivacaftor- Kalydeco®: à long terme

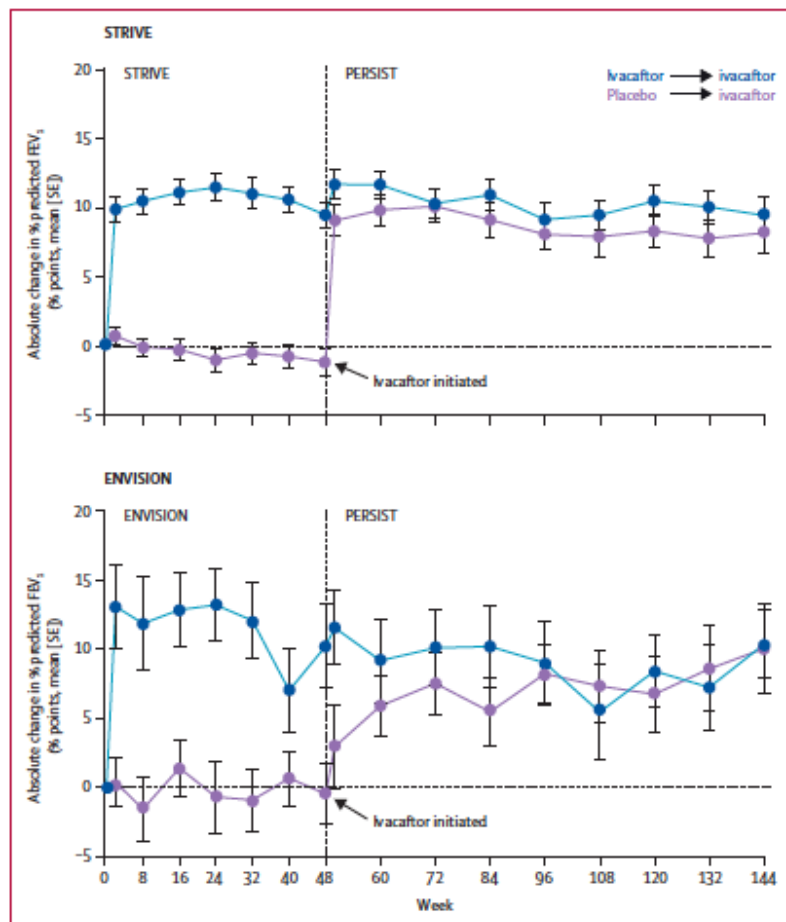


Figure 2: Mean absolute change from baseline in % predicted FEV₁ in patients rolled over into PERSIST
Observed (raw) mean changes from baseline in STRIVE or ENVISION; changes in % predicted FEV₁ were plotted at all timepoints. Changes were measured from baseline of either STRIVE or ENVISION (most recent measurement before first dose of Ivacaftor). FEV₁ = forced expiratory volume in 1 sec.

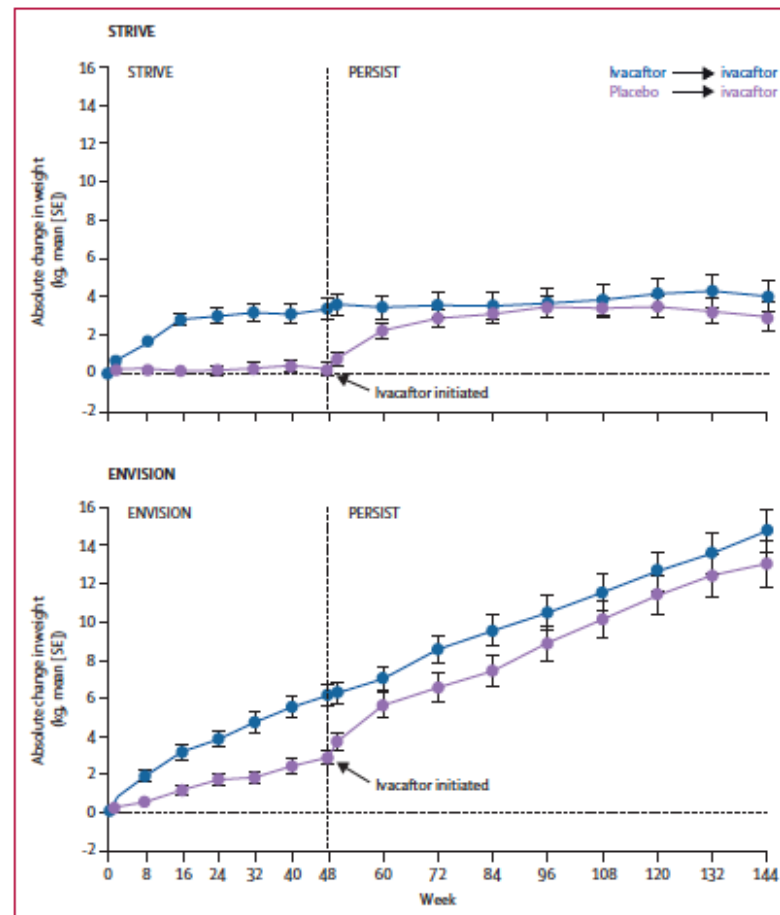


Figure 3: Mean absolute change from baseline in weight of patients rolled over into PERSIST
Observed (raw) mean changes from baseline in STRIVE or ENVISION; changes in weight are plotted at all timepoints. Changes are measured from baseline of either STRIVE or ENVISION (most recent measure before first dose of Ivacaftor).

VX770-ivacaftor- Kalydeco®

- ▶ Disponible depuis 2012 pour la mutation G551D
- ▶ Extension à 8 autres « gating » mutations
 - ▶ 2012 aux EU
 - ▶ 2015 en Europe
- ▶ Extension aux 2-5 ans en attente
- ▶ Europe: ≈125 enfants de 2 à 5 ans porteur d'une « gating mutation »



Mutation de classe II

▶ Mutation deltaF508:

- ▶ La plus fréquente
- ▶ $\approx 45\%$ homozygotes
- ▶ $\approx 90\%$ porteurs d'au moins une mutation deltaF508
- ▶ Défaut de repliement de la protéine → défaut de transport → réduction du taux de protéine à la membrane ET défaut d'ouverture du canal à la membrane



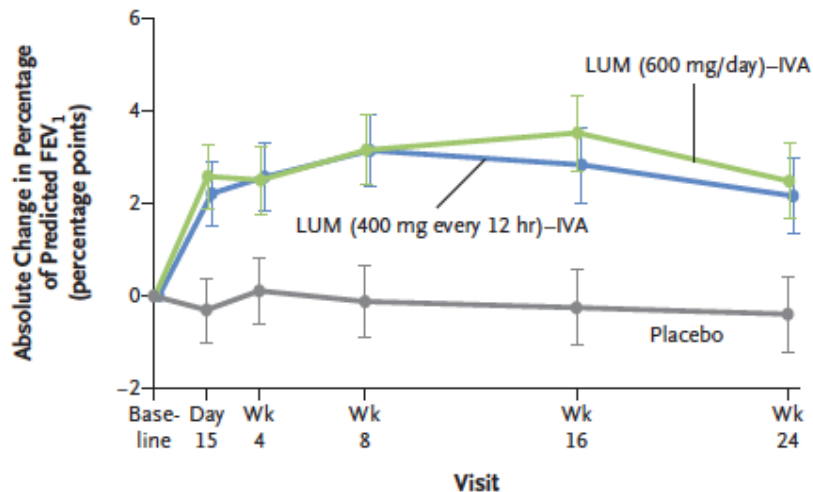
Mutation de classe II

- ▶ VX-809 (lumacaftor)
 - ▶ « Correcteur »
 - ▶ Permet à la protéine d'atteindre la membrane
 - ▶ Pas d'effet prouvé seul
- ▶ Mécanisme en 2 étapes
 - ▶ Correction du défaut de transport intracellulaire pour ↑ Taux de protéine à la membrane
 - ▶ ↑ fonctionnement de la protéine à la membrane

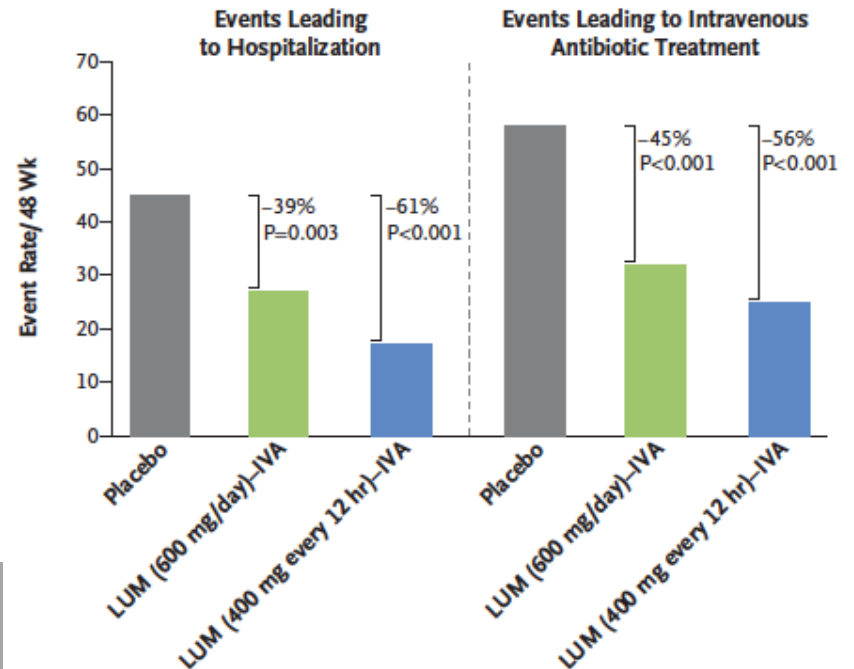


Lumacaftor/ivacaftor- Orkambi®

A Change from Baseline in Percentage of Predicted FEV₁



B Pulmonary Exacerbations through Wk 24



- Amélioration du VEMS de 2,6 à 4%
- Diminution des exacerbation de 30 à 39%

Lumacaftor/ivacaftor- Orkambi®

- ▶ Agence américaine du médicament (FDA):
 - ▶ Juillet 2015
 - ▶ Patients homozygotes deltaF508, > 12 ans
- ▶ Agence Européenne du Médicament (EMA)
- ▶ En cours:
 - ▶ Effet de la combinaison ivacaftor (VX-770)-lumacaftor (VX-880) chez les hétérozygotes
 - ▶ Nouvelle combinaison VX-770 + VX-661 pour les hétérozygotes: 2 essais cliniques en attente
 - ▶ Etudes chez l'enfant: en cours pour les enfants homozygotes de 6 à 11 ans



Conclusion

- ▶ Une autre population...
- ▶ D'autres horizons...
- ▶ Vers une médecine de plus en plus personnalisée
- ▶ Un avenir plus long et meilleur... mais... toujours au prix d'une charge de soins non négligeable

