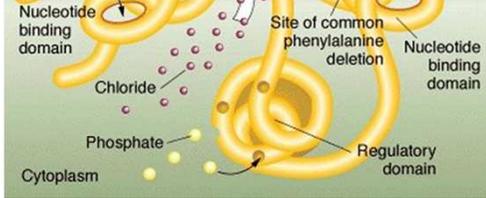




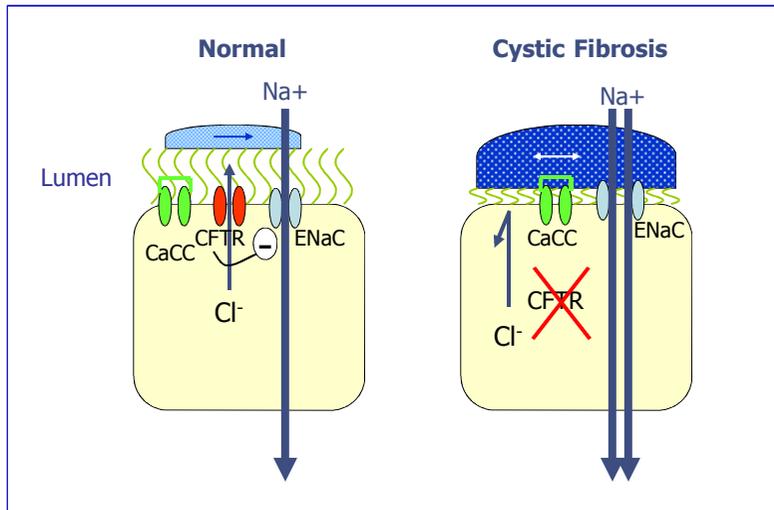
La mucoviscidose

- **Mutations du gène *CFTR***
(*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*)
anomalie des transports épithéliaux de chlorures et de sodium
- **La plus fréquente des maladies génétiques graves**
 - autosomique récessive
 - > 1800 mutations (F 508del 70% des allèles)
 - 1/4500 naissances
- **Suivi organisé depuis 2001 dans les 49 CRCM**
- **Dépistage néonatal systématique depuis 2002**



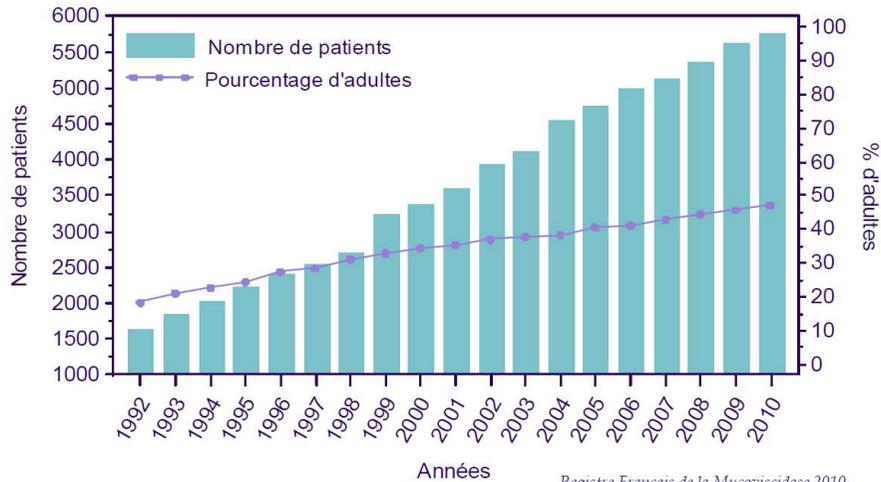
- canaux biliaires
- canaux déférents
- col utérin
- rein...

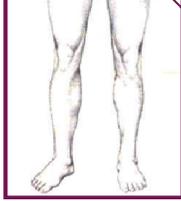
Protéine CFTR et voies aériennes



- **Nouveaux diagnostics:**
 - **131 enfants dépistés/diagnostiqués à la naissance**
 - **56 diagnostics tardifs**
- **Augmentation de la durée de vie**

Mucoviscidose: toujours plus d'adultes!!!





FOIE : - cirrhose

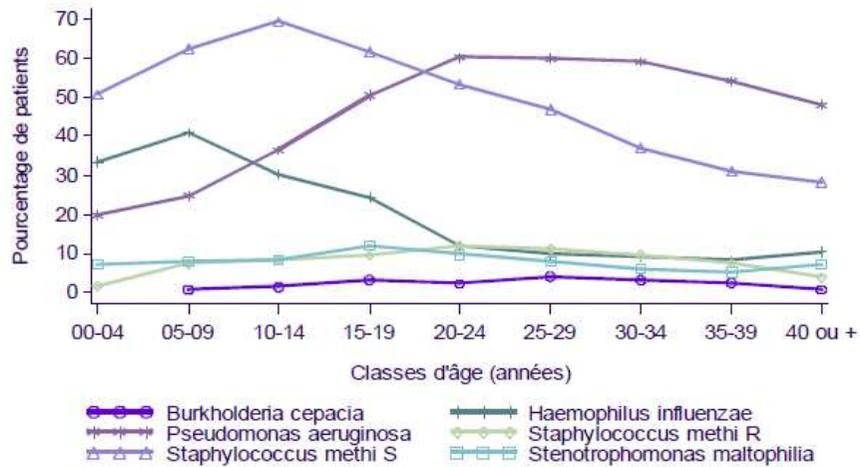
INTESTIN: - occlusion, ileus méconial

ORGANES DE LA REPRODUCTION

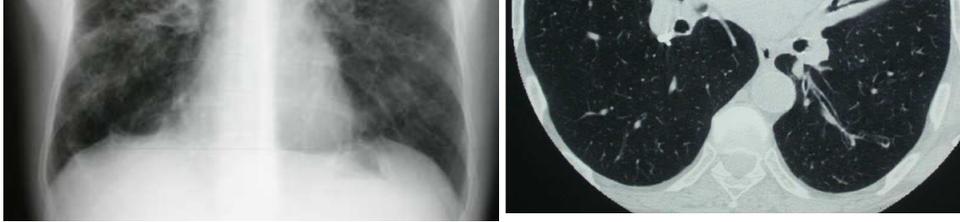
- agénésie des déférents
- glaire cervicale

Déshydratations aiguës (perte de sel)

Atteinte respiratoire: infection bactérienne chronique

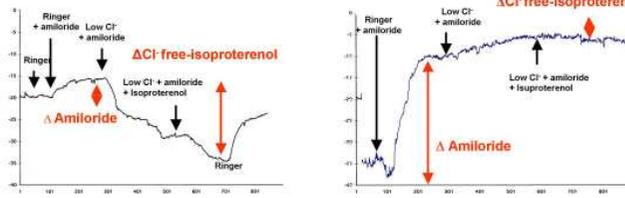


Registre Français de la Mucoviscidose 2010



Les outils du diagnostic

- Test de la sueur augmentation ions chlorure (et sodium)
>60 mmol/l d'ions chlorures dans la sueur
- Recherche de mutations du gène *CFTR*
- Différence de potentiel nasal transépithélial



Sermet-Gaudelus *et al.* *BMC Pediatrics* 2006 **6**:25

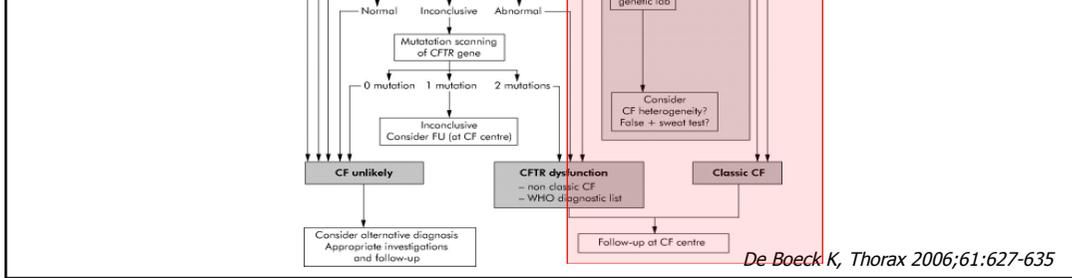
Critères diagnostiques de la mucoviscidose

Au moins une des caractéristiques suivantes :

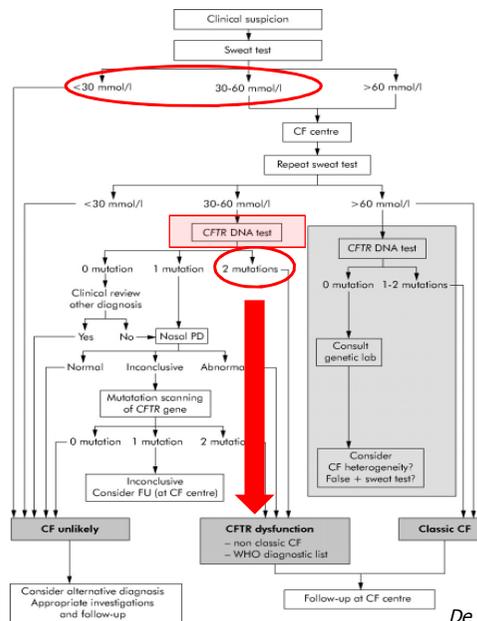
- Une ou plusieurs manifestations cliniques évocatrices de mucoviscidose
- Présence d'un cas de mucoviscidose dans la fratrie

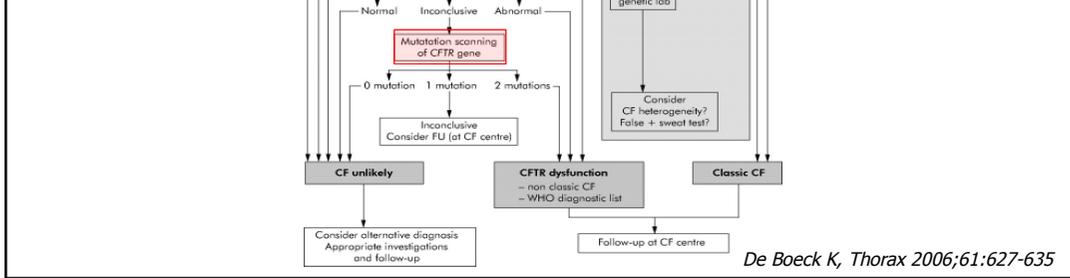
et

- Test de la sueur positif (>60 mmol/l) à deux reprises
- **ou**
- Identification de deux mutations « disease causing » du gène *CFTR*
- **ou**
- Différence de potentiel nasal transépithélial évocatrice de mucoviscidose



Maladie liée à CFTR : arbre diagnostique possible

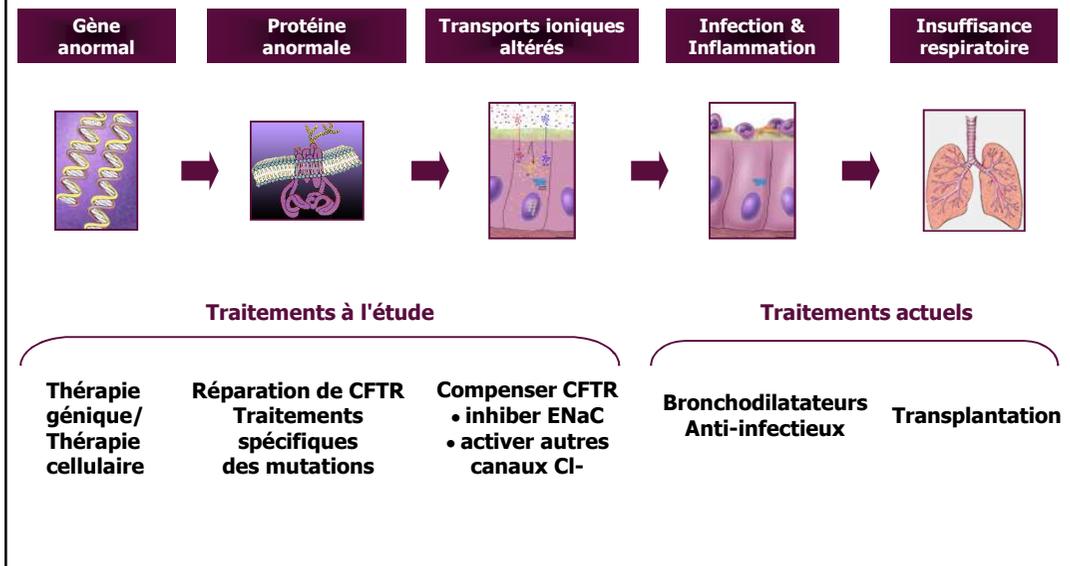


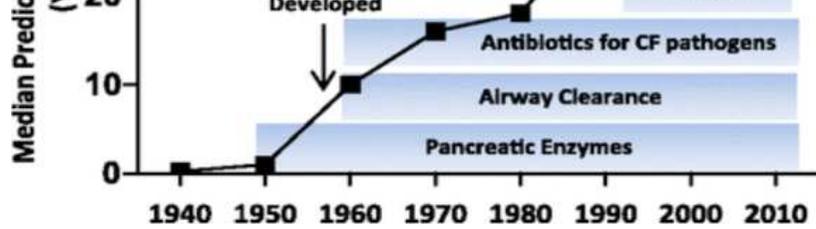


Intérêt du diagnostic de mucoviscidose

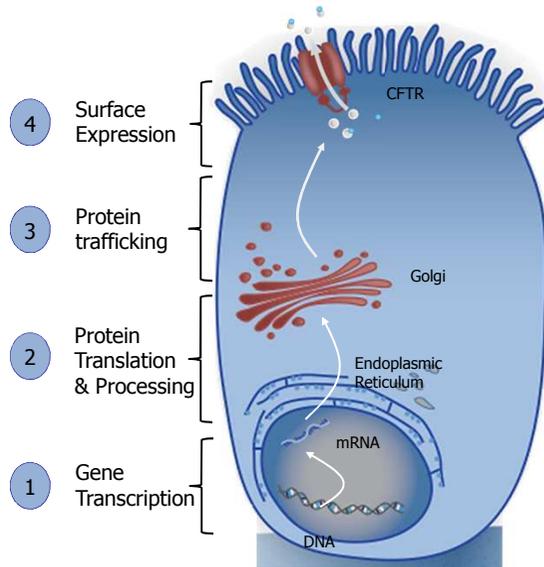
- Bénéfice thérapeutique individuel
- Enquête familiale
- Conseil génétique (projet parental)

Approches thérapeutiques pour l'atteinte respiratoire de la mucoviscidose

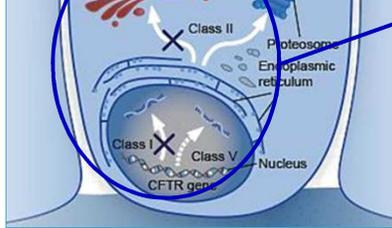




Synthèse et trafic intra-cellulaire de CFTR



POTENTIATEURS

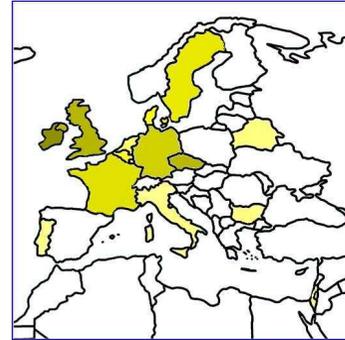
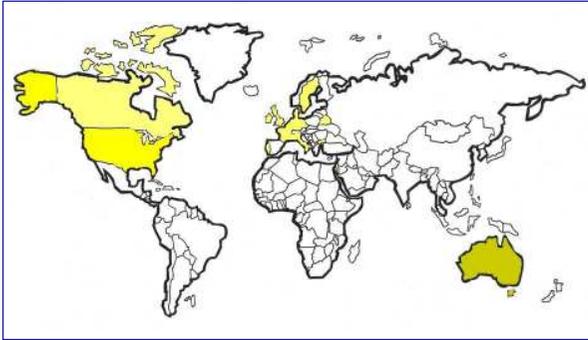


**à la surface
cellulaire**

**"READ-THROUGH AGENTS"
ou CORRECTEURS**

Lukacs & Durie, NEJM 2003; 349:1401-4

Patients porteurs de la mutation de classe 3 : G551D



Monde : 3-4%
Europe : 1,1%
Irlande : 7,6%
France : < 2%

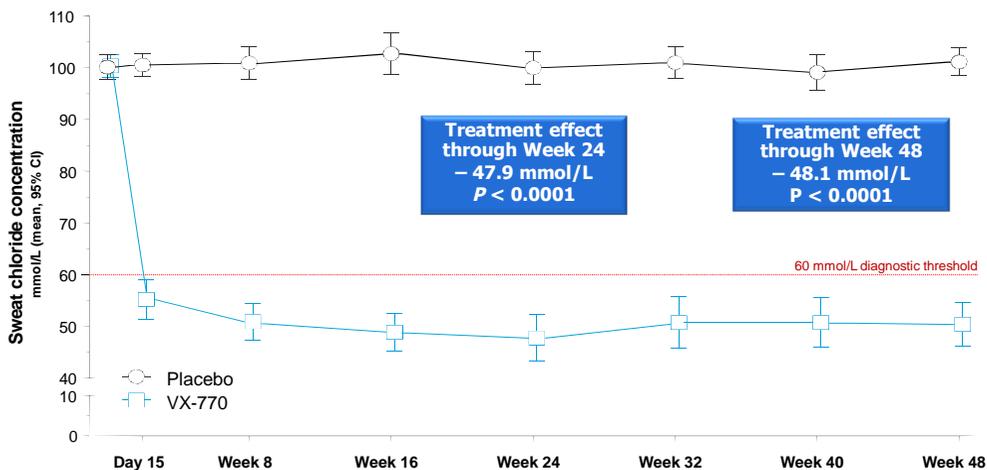
ECFS-Patient Registry 2009

Key Inclusion Criteria	
STRIVE (adolescents/adults)	ENVISION (children)
G551D on ≥ 1 CFTR allele	
≥ 12 years of age	6–11 years of age
FEV ₁ 40 - 90% predicted	FEV ₁ 40 - 105% predicted

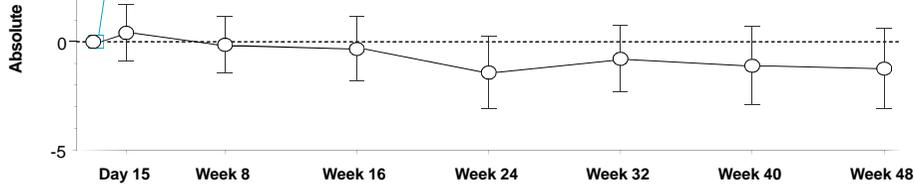
Ramsey BW, *N Engl J Med* 2011;365:1663-72

Davies JC, *ECFS*: June 2012

Effet de l'Ivacaftor (VX-770; kalydeco®) sur le test de la sueur

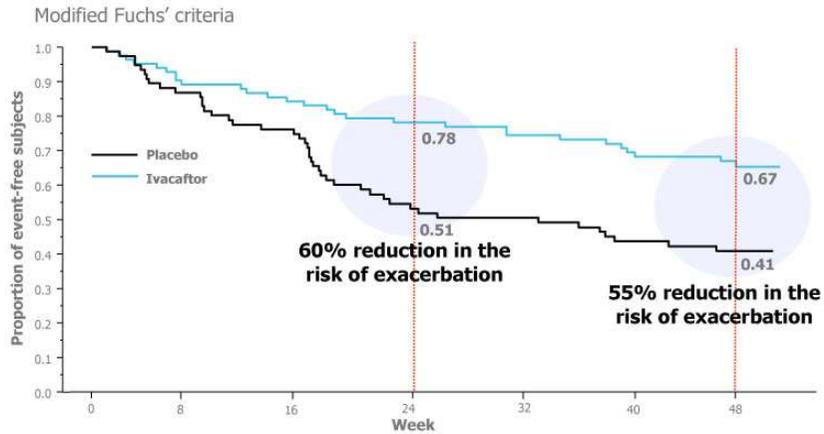


Ramsey BW, *N Engl J Med* 2011;365:1663-72



Ramsey BW, N Engl J Med 2011;365:1663-72

Effet de l'Ivacaftor (VX-770; kalydeco®) sur la fréquence des exacerbations



FDA approval: Jan 2012, AMM Europe : juil 2012, AMM France : 15 oct 2012

- La protéine F508del à la membrane a des défauts de type gating

L'Ivacaftor pourrait bénéficier à 10% des patients en Europe



ECFS-Patient Registry 2009

Defective synthesis Defective processing Defective Regulation Defective conductance Reduced synthesis

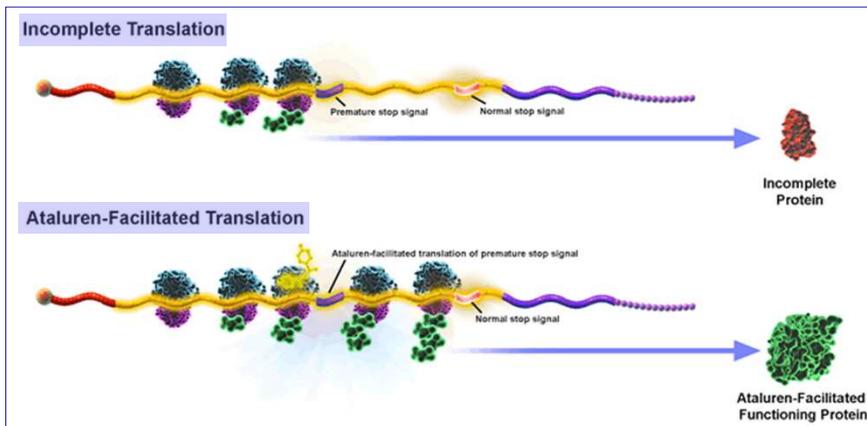
Quantité CFTR

Qualité CFTR

CFTR correctors
"Read-through" agents

Kalydeco®

Ataluren : correction des mutations non-sens

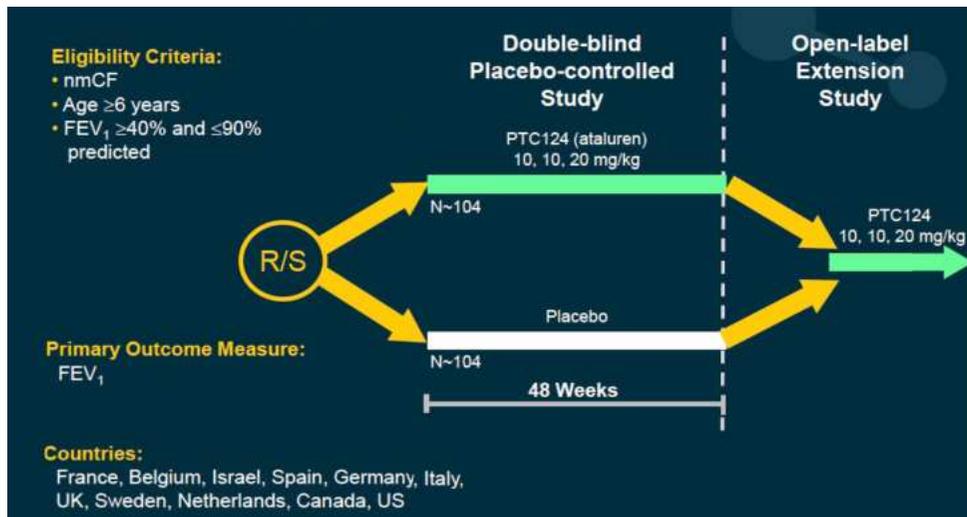


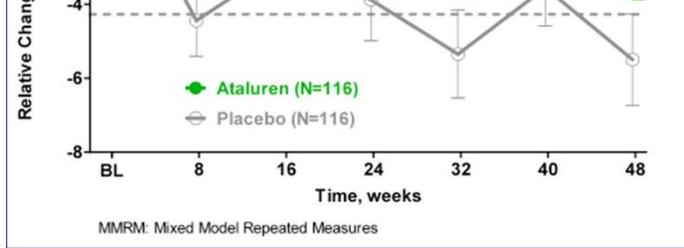
PTC 124 : ataluren : 3-[5-(2-fluorophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic acid

Monde et Europe : 10%
Israel : 45%
France : 15%

ECFS-Patient Registry 2009

Etude de phase 3 : ataluren (PTC 124)





Konstan, ECFC 2012

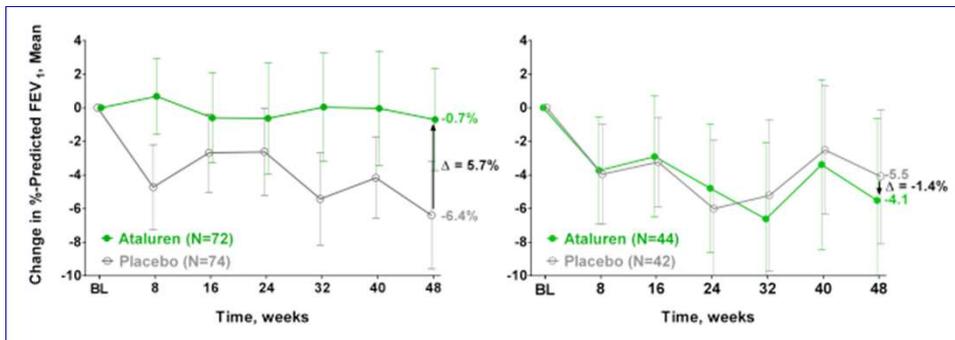
Analyse post-hoc chez les patients selon l'administration d'aminosides en aérosol

Sans aminosides inhalés

Week 48 $\Delta = 5.7\%$
 $p = 0.008$

Avec aminosides inhalés

Week 48 $\Delta = -1.4\%$
 $p = 0.43$



Konstan, ECFC 2012

Defective synthesis Defective processing Defective Regulation Defective conductance Reduced synthesis

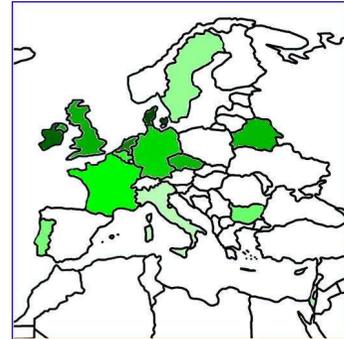
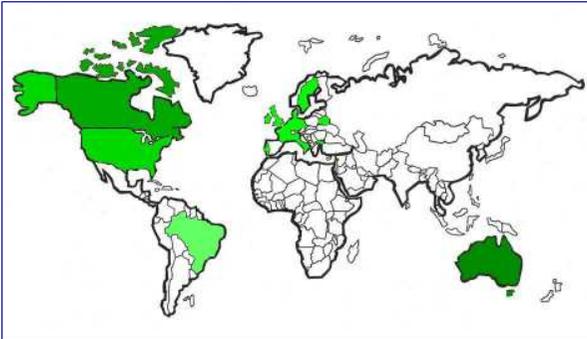
Quantité CFTR

Qualité CFTR

CFTR correctors
Ataluren?

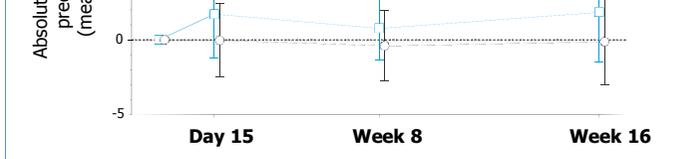
Kalydeco®

Patients porteurs de la mutation F508 del



Monde : 70%
Europe : 80%
France : 80%

*ECFS-Patient Registry 2009
Registre français 2009*



Flume, Chest 2012

Effet de VX-809 (Lumacaftor) et de l'Ivacaftor chez les patients F508del/F508del

82 patients homozygous *F508del-CFTR* mutation randomized:

- Lumacaftor/Lumacaftor+Ivacaftor
- Placebo

	Day 0-28 Lumacaftor (600 mg/j)
Sweat test (mmol/L)	- 5.91 (p<0.001) vs placebo : - 6.41 (p<0.001)
FEV1 (%pred)	-2.87% (NS) placebo group : - 0.89% (NS)

Boyle, NACFC oct 2012

Sweat test (mmol/L)	- 5.91 (p<0.001) vs placebo : - 6.41 (p<0.001)	- 2.82 (NS)
FEV1 (%pred)	-2.87% (NS) placebo group : - 0.89% (NS)	

Boyle, NACFC oct 2012

Effet de VX-809 (Lumacaftor) et de l'Ivacaftor chez les patients F508del/F508del

82 patients homozygous *F508del-CFTR* mutation randomized:

- Lumacaftor/Lumacaftor+Ivacaftor
- Placebo

	Day 0-28 Lumacaftor (600 mg/j)	Day 28-56 Lumacaftor (600 mg/j) + Ivacaftor (250mg x 2/j)
Sweat test (mmol/L)	- 5.91 (p<0.001) vs placebo : - 6.41 (p<0.001)	- 2.82 (NS)
FEV1 (%pred)	-2.87% (NS) placebo group : - 0.89% (NS)	+ 6.1% (p< 0.001) vs placebo : + 8.6% (p<0.001)

Boyle, NACFC oct 2012

- **Envoyer les patients dans les CRCM**
Test de la sueur, génétique, tests fonctionnels
- **Nouvelles thérapeutiques**

pierre-regis.burgel@cch.aphp.fr