

ORKAMBI



Un espoir thérapeutique majeur

C'est assurément une étape déterminante qui vient d'être franchie dans le traitement de la mucoviscidose (gène CFTR déficient). Les résultats de deux essais cliniques de phase III, ayant porté sur 1.108 patients âgés de plus de 12 ans, font état d'une amélioration notable sur le plan clinique. Ils représentent une avancée dans le traitement de cette maladie génétique qui affecte environ 6.000 personnes en France et au moins 70.000 individus dans le monde. En France, sa fréquence est de 1 sur 5.300 naissances.

On dénombre environ 1.800 mutations du gène CFTR. La mutation « Phe508del » reste la plus fréquente. En France, cette mutation est retrouvée chez 43% des sujets malades porteurs de deux copies du gène muté et chez plus de 80% des sujets porteurs d'une seule copie de la mutation.

L'association de deux molécules

Coordonné par des médecins australiens, les deux essais reposent sur une approche thérapeutique qui présente l'intérêt d'agir directement sur le défaut biologique de base lié au dysfonctionnement de CFTR. Le traitement consiste en l'association de deux molécules :

le lumacaftor (correctrice VX809) qui permet d'augmenter la quantité de CFTR à la surface de la cellule en prolongeant sa présence à ce niveau et l'ivacaftor (potentiatrice VX770) capable d'augmenter la probabilité d'ouverture du canal chlorure CFTR.

L'étude a débuté en 2012 et s'est terminée en juin 2014. Les données ont nécessité une analyse complexe, ce qui explique le délai d'attente dans la présentation des résultats. 136 patients, âgés de plus de 12 ans ont été recrutés. Le produit testé a été comparé à un placebo, ni les investigateurs ni les participants n'ont su lequel des deux produits était administré (essai en double aveugle). Chaque participant avait une chance sur deux de recevoir la thérapie testée.

Pendant 12 mois, les participants ont reçu une dose de produit en aérosol, soit la thérapie, soit le placebo. L'objectif de l'administration du produit actif inhalé est le transfert de gènes non mutés, directement dans les cellules de l'épithélium respiratoire des patients.

Les résultats montrent une amélioration de 3,7% en moyenne de la fonction respiratoire, mesurés par le VEMS (volume d'air expiré durant la première seconde au cours d'une expiration forcée). L'amélioration a été de 6,4% chez les patients ayant la fonction respiratoire la plus dégradée. Ces résultats sont représentatifs d'une étape intermédiaire du développement clinique (phase 2b) et ouvrent la voie pour des possibles études de phase 3, sur un nombre plus important de patients.

Afin d'obtenir une plus grande efficacité il faudra tester d'autres doses, d'autres fréquences d'administration du produit en fonction des patients et la combinaison avec une approche pharmacologique (thérapie de la protéine).

Sur la piste d'autres molécules

Même si les essais montrent que l'ivacaftor associé au lumacaftor a entraîné un réel bénéfice clinique, parfois qualifié de spectaculaire, ces données laissent toutefois à penser qu'« un traitement plus efficace pourrait nécessiter que ces deux molécules ne soient pas associées à des doses fixes, mais de manière personnalisée ». Surtout, l'ensemble de ces résultats cliniques et données de laboratoire incite à poursuivre le développement de molécules modulatrices de la protéine CFTR afin d'éviter ces interactions médicamenteuses.

Il apparaît que vingt-sept ans après la découverte (1989) du gène CFTR, les retombées de sa découverte commencent à réellement bénéficier aux patients souffrant de mucoviscidose. La meilleure connaissance des bases génétiques de la maladie, de son dysfonctionnement à l'échelle moléculaire et cellulaire, ainsi que l'avènement de techniques sophistiquées de criblage de molécules pouvant avoir un intérêt thérapeutique, portent enfin leurs fruits. Tout ceci confirme le dynamisme de la recherche et l'importance d'avancer parallèlement sur plusieurs pistes pour combattre efficacement la maladie et poursuivre l'objectif de la guérison.