

De la survie à la qualité de vie: la mucoviscidose à l'heure des modulateurs

Corentin Stavart^{1,2}, Sophie Gohy^{2,3,4,5}, Silvia Berardis^{1,4,5}

1. Département de Pédiatrie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles

2. Pôle de Pneumologie, ORL et Dermatologie (LUNS), Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC), UCLouvain, Bruxelles

3. Département de Pneumologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles

4. Centre de Référence de la Mucoviscidose, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles

5. European Reference Network - Respiratory diseases (ERN-LUNG), Francfort, Allemagne



La mucoviscidose est une maladie génétique rare due à des variants du gène CFTR, codant un canal ionique régulant le transport du chlore à travers les épithéliums. Son dysfonctionnement entraîne une déshydratation des muqueuses, une inflammation chronique et des atteintes multisystémiques, principalement pulmonaires et digestives. Longtemps limitée à des approches symptomatiques, la prise en charge a été profondément transformée par l'arrivée des modulateurs du CFTR, qui ciblent directement la protéine mutée afin d'en restaurer la fonction. Ces traitements ont permis une amélioration majeure de la fonction respiratoire, de la qualité de vie et de la survie des patients, modifiant ainsi le pronostic de la maladie. L'allongement de l'espérance de vie a conduit au vieillissement de la population atteinte, s'accompagnant de complications nouvelles ou plus fréquentes. Cependant, tous les patients ne peuvent pas bénéficier des modulateurs, en raison de critères d'éligibilité stricts en Belgique et de la variabilité génotypique. Les recherches actuelles s'orientent vers des approches plus universelles, visant à corriger directement le défaut génétique et à rendre les traitements accessibles à l'ensemble des patients atteints.

Une maladie multisystémique

La mucoviscidose est une **maladie génétique autosomique récessive** causée par des mutations au sein du **gène CFTR** (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*). Ce gène code une protéine transmembranaire (canal CFTR) exprimée au pôle apical de cellules épithéliales, dont la fonction principale est d'assurer le transport d'anions, dont les ions chlorure, à travers les membranes cellulaires. Le canal CFTR participe également au transport de bicarbonates et module l'activité d'autres canaux, notamment le canal sodique épithélial (ENaC), contribuant ainsi à l'équilibre hydrosodé des sécrétions (1).

La perte ou l'altération de la fonction CFTR perturbe cet équilibre ionique, entraînant une déshydratation des muqueuses, une acidification du microenvironnement et une hyperviscosité des sécrétions. Cette cascade pathogénique favorise l'obstruction des canaux exocrines, altère la clairance mucociliaire, induit une inflammation neutrophilique persistante et augmente la susceptibilité aux infections bactériennes (2).

Tableau 1 ▼
Classes des variants CFTR.

Classe	Type de défauts	Fonction résiduelle
I	Ø Synthèse Ø ARNm Ø Protéine	Non
II	Ø Maturation	Non
III	Ø Activation	Non
IV	Conductance ↓	Oui
V	Défaut d'épissage Quantité ↓	Oui
VI	Stabilité ↓ Recyclage ↑	Oui

L'**atteinte pulmonaire** se manifeste par une bronchopathie suppurative chronique, évoluant vers des lésions structurelles irréversibles (bronchectasies) et, à terme, vers une insuffisance respiratoire. L'atteinte pancréatique exocrine, présente dès la naissance chez environ 85% des patients, entraîne une malabsorption, des carences en vitamines liposolubles et une dénutrition chronique. Ces deux atteintes conditionnent

l'évolution clinique et le pronostic vital des patients.

L'atteinte des glandes sudoripares se manifeste par un défaut de réabsorption du chlorure dans les canaux excréteurs, responsable d'une concentration anormalement élevée de sel dans la sueur. Le foie, les voies biliaires, l'intestin grêle, les sinus et les organes reproducteurs masculins peuvent également être touchés, conférant à la mucoviscidose son caractère **multisystémique**.

De la génétique à la clinique

Depuis le séquençage du gène CFTR en 1989, plus de 2.100 variants ont été identifiés, dont le plus fréquent est la délétion de la phénylalanine en position 508 (F508del), présente chez plus de 85% des patients belges (3). Ces variants peuvent être bénins, de signification clinique variable, pathogènes, ou encore de signification inconnue. C'est pourquoi aujourd'hui, le terme «variant» est préféré à celui de «mutation», afin de mieux refléter la diversité génétique sans connotation systématiquement pathologique.

mal conformée est reconnue et dégradée par le protéasome, un mécanisme physiologique de contrôle de qualité (6). Une fois intégrée à la membrane apicale, sa demi-vie est estimée à plusieurs heures, avec un recyclage dynamique physiologique (5) (**Figure 1**).

Selon la classe du variant, une fonction CFTR résiduelle peut être partiellement conservée ou totalement absente, ce qui correspond aux variants à fonction minimale (**Tableau 1**). Ce degré de fonction résiduelle influence directement la sévérité clinique de la maladie (7). Certains tissus, notamment au cours du développement embryonnaire, sont particulièrement sensibles à de faibles niveaux d'activité CFTR (8). La classe du variant conditionne également la réponse aux modulateurs de CFTR. La connaissance du profil génétique d'un patient est ainsi devenue un élément central de la prise en charge personnalisée.

Changement épidémiologique

Lors de sa première description en 1938, la mucoviscidose était une maladie pédiatrique avec une espérance de vie moyenne de 6 mois (9). Pendant des décennies, la prise en charge est restée essentiellement symptomatique, visant à limiter les complications respiratoires et digestives. Grâce à la mise en place du dépistage néonatal, aux progrès des soins multidisciplinaires spécialisés et, plus récemment, à l'introduction des modulateurs du CFTR, premiers traitements «fondamentaux» ciblant directement les anomalies de structure ou de fonction de la protéine CFTR, **l'espérance de vie dépasse aujourd'hui cinquante ans dans de nombreux pays** (10).

Cette évolution s'accompagne de nouveaux défis cliniques (**Figure 2**). Le vieillissement de la population atteinte expose à des **complications nouvelles ou plus fréquentes**, telles que l'ostéoporose, l'hypertension artérielle, les maladies cardiovasculaires, ou encore une augmentation du risque de cancers digestifs. Les questions liées à la fertilité, à la parentalité et à la ménopause concernent désormais l'ensemble des patients, nécessitant un accompagnement spécifique.

Par ailleurs, l'amélioration de l'état nutritionnel et les effets métaboliques des modulateurs du CFTR contribuent à l'émergence de complications comme l'obésité, le syndrome métabolique ou l'augmentation de diabète. À cela s'ajoutent les effets indésirables liés à certains traitements chroniques, notamment les antibiotiques pour le traitement des exacerbations, qui peuvent altérer la fonction rénale, hépatique ou auditive [10, 11].

Face à cette population vieillissante et aux effets à long terme des (nouveaux) traitements, le suivi doit intégrer le dépistage des comorbidités, la surveillance nutritionnelle (risque d'obésité ou de dénutrition) et une attention particulière à la santé mentale.

L'introduction des modulateurs du CFTR, premiers traitements «fondamentaux» ciblant directement les anomalies de structure ou de fonction de la protéine CFTR, l'espérance de vie dépasse aujourd'hui cinquante ans dans de nombreux pays.

Les modulateurs de CFTR

Les modulateurs de CFTR sont classés en cinq groupes selon leur mécanisme d'action: potentiateurs, correcteurs, amplificateurs, stabilisateurs, et translecteurs (**Figure 1**). À ce jour, seuls les potentiateurs et correcteurs sont disponibles en pratique clinique.

Les **potentiateurs** augmentent la probabilité d'ouverture du canal CFTR à la membrane apicale, améliorant sa régulation. Les **correcteurs**, quant à eux, facilitent le repliement et le transport intracellulaire de la protéine, permettant son expression membranaire. Il existe plusieurs types de correcteurs, qui se lient sur des sites distincts de la protéine CFTR [12] et agissent à différents niveaux du processus de maturation (**Figure 3**). Leur effet synergique permet une correction plus complète et efficace [12], en favorisant notamment l'échappement de la protéine au protéasome.

Figure 1 ▼

Dysfonctionnements du CFTR: classification mutationnelle et stratégies thérapeutiques.

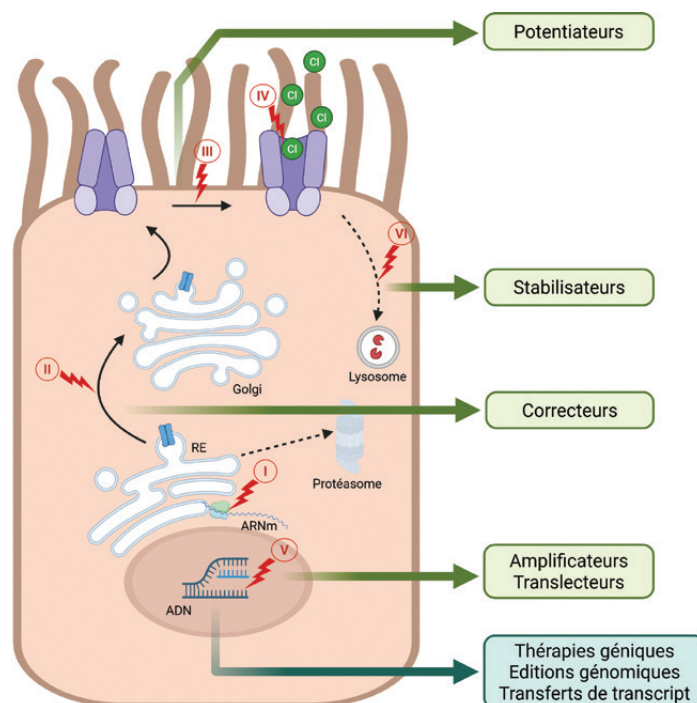


Figure 2 ▼

Impacts cliniques du vieillissement de la population atteinte et des modulateurs CFTR.

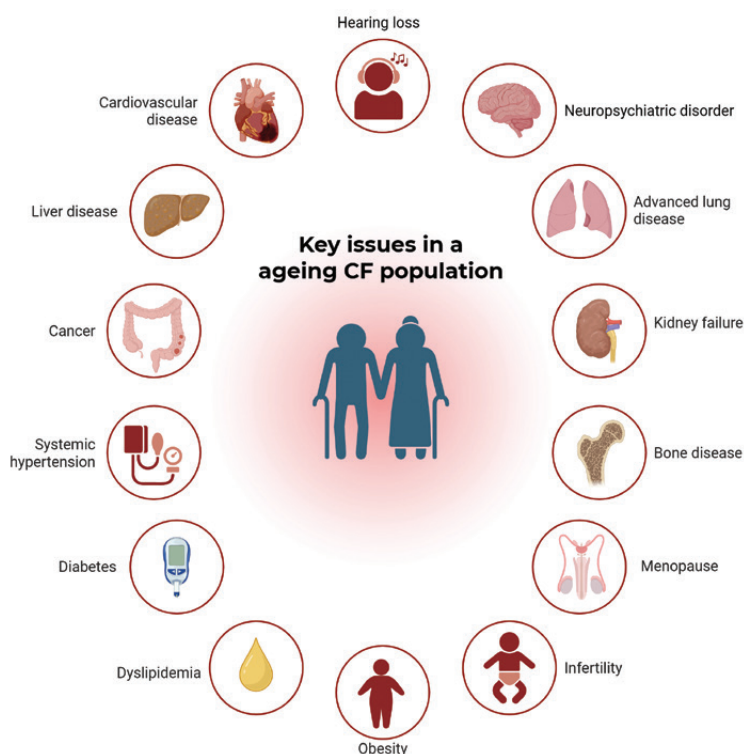
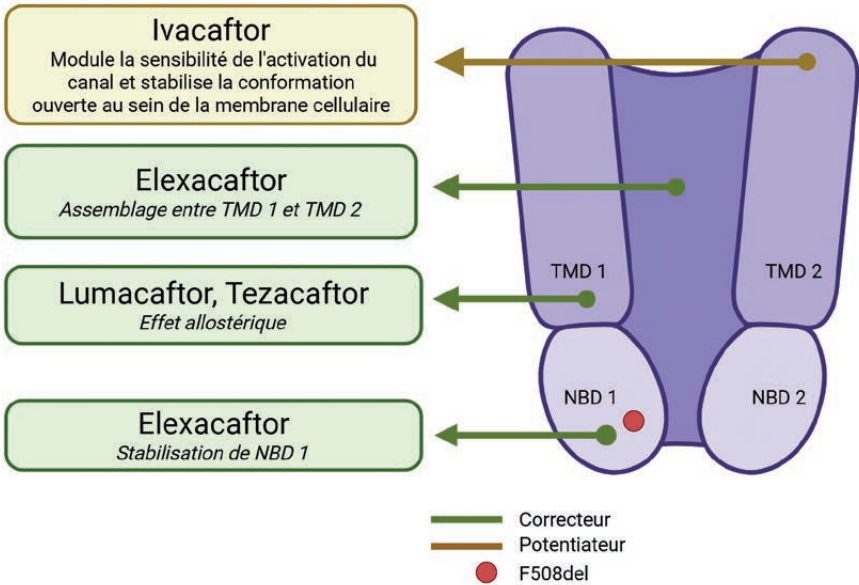


Figure 3 ▼
Sites de liaisons sur le canal CFTR des différents modulateurs disponibles en pratique clinique.



Pour un résultat optimal, ces modulateurs sont généralement associés. Plusieurs thérapies combinées sont aujourd’hui disponibles, avec des modalités de remboursement spécifiques, conditionnées par le génotype du patient (**Tableau 2**). La trithérapie elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) constitue actuellement le standard thérapeutique. Depuis février 2025, elle est remboursée en Belgique pour les enfants à partir de 2 ans, et des études sont en cours pour abaisser encore cette limite d’âge [ClinicalTrials.gov: NCT05882357, NCT02725567].

Les **effets secondaires** les plus fréquemment rapportés sous modulateurs de CFTR

incluent de nombreuses interactions médicamenteuses, des troubles digestifs (diarrhées, douleurs abdominales), une élévation des transaminases, des éruptions cutanées, des céphalées, de l’hypertension artérielle, ainsi que des troubles neuropsychologiques (insomnie, troubles de la concentrations, anxiété, dépression) [2].

Les études récentes confirment les **bénéfices cliniques spectaculaires et durables** observés dès les premières évaluations [13, 14]: amélioration significative de la fonction respiratoires, réduction des exacerbations pulmonaires, prise de poids, meilleure qualité de vie et diminution des hospitalisa-

tions. Chez certains nourrissons traités très précocement, une restauration partielle de la fonction pancréatique a également été décrite [15]. Toutefois, l’utilisation de ces molécules pendant la grossesse soulève encore des interrogations, tant sur la sécurité materno-fœtale que sur leur éventuelle influence sur le dépistage néonatal, qui pourrait être faussé par un traitement in utero précoce. D’autres pistes explorent aussi leur rôle potentiel dans le développement embryonnaire du pancréas ou la prévention de l’iléus méconial chez les fœtus atteints.

Perspectives

Malgré les avancées majeures apportées par les modulateurs de CFTR, **certains patients restent inéligibles à ces traitements en raison de leur génotype**. Ainsi, les patients non porteurs de la mutation F508del ne peuvent actuellement pas bénéficier du traitement par ETI. En France, des programmes compassionnels ont permis d’administrer ce traitement à ces patients, avec des résultats encourageants: plus de 50% d’entre eux ont montré une réponse clinique favorable [16].

Pour élargir l’accès aux traitements, plusieurs axes de recherche sont en cours.

Tableau 2 ▼
Modulateurs et critères de remboursement en Belgique.

Modulateur	Génotype éligible	Âge minimal
Kalydeco® Ivacaftor	Variant type III§	4 mois
Orkambi® Lumacaftor + Ivacaftor	F508del/F508del	2 ans
Symkevi® Tezacaftor + Ivacaftor	F508del/F508del F508del/FR§§	6 ans
Kaftrio® Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor	F508del/-	2 ans

§ Liste de 9 mutations «gating».
 §§ Liste de 14 mutations avec fonction résiduelle. FR: fonction résiduelle.

De nouvelles générations de modulateurs

sont en développement, comme le deutivacaftor, un dérivé de l'ivacaftor offrant une meilleure stabilité métabolique. Cette propriété diminue le risque d'interactions médicamenteuses et pourrait élargir l'indication à des patients présentant une insuffisance hépatique. Associé à deux correcteurs, il permet une administration unique quotidienne [17]. En parallèle, de nouveaux types de modulateurs sont à l'étude: les **amplificateurs**, qui augmentent la quantité d'ARNm CFTR disponible, les **stabilisateurs**, qui prolongent la demi-vie de la protéine CFTR à la membrane apicale en limitant son recyclage prématuré, et les **translecteurs**, qui contournent les codons stop prématurés des mutations non-sens de la classe Ib.

D'autres approches thérapeutiques sont également explorées. La **thérapie génique** vise à introduire une copie fonctionnelle du gène CFTR tandis que l'édition génomique vise à corriger directement les mutations. Le transfert de transcrit, quant à lui, consiste à fournir aux cellules de l'ARN messager codant pour une protéine CFTR fonctionnelle. Par ailleurs, certains chercheurs

Take-home messages

- La trithérapie révolutionnaire de modulateurs CFTR (ETI) améliore significativement la fonction respiratoire, la qualité de vie et l'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose, entraînant un vieillissement progressif de la population atteinte et l'émergence de nouvelles complications associées.
- Ces trois molécules se lient à des sites distincts de la protéine dysfonctionnelle, permettant une meilleure probabilité d'ouverture et une meilleure maturation du canal CFTR.
- Malheureusement, certains patients ne sont pas éligibles ou ont un génotype incompatible avec ces traitements, ce qui nécessite de poursuivre la recherche de nouvelles armes thérapeutiques.

se concentrent sur le ciblage de canaux ioniques alternatifs (ENaC, CaCC), afin de restaurer l'équilibre ionique dans les cellules épithéliales.

Au-delà de la mucoviscidose, les modulateurs de CFTR pourraient trouver une application dans d'autres pathologies impliquant une dysfonction acquise de CFTR, comme certaines **pancréatites**, ou la **bronchopneumopathie chronique obstructive** [18,19]. Leur potentiel anti-inflammatoire, leur effet sur le transport ionique et leur action sur le

microbiote en font des candidats intéressants dans ces contextes.

À terme, ces traitements ciblés pourraient permettre une réduction significative de la charge thérapeutique symptomatique, améliorant encore davantage la qualité de vie des patients [20]. Toutefois, le coût extrêmement élevé des modulateurs constitue un enjeu majeur d'accessibilité. Des stratégies de réduction des prix ou le développement d'alternatives génériques seront indispensables pour garantir un accès équitable à ces innovations thérapeutiques.

Références

1. Saint-Criq V, Gray MA. Role of CFTR in epithelial physiology. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(1):93-115.
2. Grasemann H, Ratjen F. Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 2023;389(18):1693-1707.
3. Wanyama S, Van Humber N, Daneau G, et al. Annual Report Belgian Cystic Fibrosis Registry (BCFR-2022). *Sciensano.be*:2025.
4. Marson FAL, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Classification of CFTR mutation classes. *Lancet Respir Med*. 2016;4(8):e37-e38.
5. Pranke IM, Sermet-Gaudelus I. Biosynthesis of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014;52:26-38.
6. Amaral MD. CFTR and chaperones: processing and degradation. *J Mol Neurosci*. 2004;23(1-2):41-48.
7. McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2003;361(9370):1671-1676.
8. Rave-Harel N, Kerem E, Nissim-Rafinia M, et al. The molecular basis of partial penetrance of splicing mutations in cystic fibrosis. *Am J Hum Genet*. 1997;60(1):87-94.
9. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(5):475-482.
10. Burgel PR, Burnet E, Regard L, Martin C. The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: The Implications for Adult Care. *Chest*. 2023;163(1):89-99.
11. Sullivan LJ, Mingora CM, Flume PA. The Aging Patient with Cystic Fibrosis. *Drugs Aging*. 2025;42(6):513-525.
12. Fiedorczuk K, Chen J. Molecular structures reveal synergistic rescue of $\Delta 508$ CFTR by Trikafta modulators. *Science*. 2022;378(6617):284-290.
13. Tümmler B, Pallenberg ST, Ditttrich AM, et al. Progress of personalized medicine of cystic fibrosis in the times of efficient CFTR modulators. *Mol Cell Pediatr*. 2025;12(1):6.
14. Daines CL, Polineni D, Tullis E, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Adults and Adolescents with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele: A Phase 3, Open-Label Extension Study. *Am J Respir Crit Care Med*. Published online April 10, 2025.
15. McKay IR, Ooi CY. The Exocrine Pancreas in Cystic Fibrosis in the Era of CFTR Modulation: A Mini Review. *Front Pediatr*. 2022;10:914790.
16. Burgel PR, Sermet-Gaudelus I, Girodon E, et al. The expanded French compassionate programme for elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor use in people with cystic fibrosis without a F508del CFTR variant: a real-world study. *Lancet Respir Med*. 2024;12(11):e70.
17. Hoppe JE, Kasi AS, Pittman JE, et al. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor for children aged 6-11 years with cystic fibrosis [RIDGE LINE Trial VX21-121-105]: an analysis from a single-arm, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2025;13(3):e19.
18. Regard L, Burgel PR. CFTR Modulators for the Treatment of COPD: The Jury Is Still Out! *Am J Respir Crit Care Med*. Published online November 5, 2024.
19. Jiang J, Waidyaratne G, Mussad S, et al. Prevalence of CFTR Pathogenic Variants in Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2025;16(7):e00846.
20. Mayer-Hamblett N, Ratjen F, Russell R, et al. Discontinuation versus continuation of hypertonic saline or dornase alfa in modulator treated people with cystic fibrosis (SIMPLIFY): results from two parallel, multicentre, open-label, randomised, controlled, non-inferiority trials. *Lancet Respir Med*. 2023;11(4):329-40.