



Année 2023/2024

N°

**Thèse**  
Pour le  
**DOCTORAT EN MEDECINE**  
Diplôme d'État  
par  
**Noémie BELARD**  
Née le 05/10/1995 à Aurillac (15)

---

**CARACTERISATIONS DES PATIENTS ATTEINTS DE  
MUCOVISCIDOSE N'AMELIORANT PAS LEUR VEMS SOUS  
TRITHERAPIE MODULATRICE DE CFTR**

---

Présentée et soutenue publiquement le **31 octobre 2024** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Sylvain MARCHAND ADAM, Pneumologie, Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury :

Professeur Laurent PLANTIER, Physiologie, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Julie MANKIKIAN, Pneumologie, PH, CHU – Tours

Docteur Thomas FLAMENT, Pneumologie, PH, CHU – Tours

Docteur Laurent COTTE, Pneumologie – Châteauroux

**Directeur de thèse : Docteur Julie MANKIKIAN, Pneumologie- PH, CHU – Tours**

## RESUME

---

**Introduction :** la trithérapie modulatrice du CFTR par ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR (ETI) marque une avancée majeure dans la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose (MV). Néanmoins certains patients, bien que présentant un profil mutationnel justifiant la prescription de cette trithérapie ne montrent pas d'amélioration significative de leur VEMS. Cette étude vise à évaluer l'efficacité globale du traitement par ETI des patients suivis au CRCM adulte du CHRU de Tours dans des conditions de vie réelle, et à analyser plus spécifiquement la sous population de patients dits « non répondeurs » en termes de VEMS.

**Méthodes :** il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective menée au CRCM adulte du CHRU de Tours couvrant une période d'inclusion s'étendant de décembre 2019 à janvier 2022. Nous avons recueilli, chez tous les patients éligibles à l'ETI, les données démographiques, cliniques, spirométriques et pléthysmographiques, ainsi que les données nutritionnelles sur les 12 mois précédant (M0) et les 12 mois suivant (M12) la mise sous ETI. Nous avons comparé les caractéristiques des patients dits « non répondeurs » en termes de VEMS (variation < 5%) à celles des patients dits « répondeurs » (gain VEMS  $\geq$  5%). Les résultats sont exprimés en médianes (25%-75%).

**Résultats :** les 63 patients inclus avaient un âge médian de 26 ans (22-32), étaient à 73% homozygotes Phe508del (n=46). A l'initiation de l'ETI, le chlore sudoral (CS) était de 98mmol/L (87-103), le VEMS de 49% (36-68), le VR/CPT de 47% (36-53), et l'IMC de 20,5 kg/m<sup>2</sup> (18,8-22,6). Entre M0 et M12, les patients ont présenté une réduction significative de 56 mmol/l du CS (p< 0,001), un gain de 23% de VEMS (p< 0,001), une diminution de 10% du VR/CPT (p< 0,001), et un gain de 1,5kg/m<sup>2</sup> d'IMC (p < 0,001). Le VEMS à M0 était corrélé à la variation de VR/CPT sur 12 mois (p<0,005; cor: 0,41) et à la variation de l'IMC sur 12 mois (p< 0,001 ; cor : -0,41). Les caractéristiques à M0 des 8 patients « non répondeurs » (13%) n'étaient pas différentes de celles des patients « répondeurs » à l'exception d'une CPT significativement plus basse (105% contre 117%, p=0,032). À M12, ils présentaient une amélioration significativement moins importante de leur VR/CPT par rapport aux patients répondeurs (-1% contre -6%, p=0,003) et de VR (-8% contre -29%, p=0,03). Les améliorations des autres paramètres (amélioration du CS, CPT et de l'IMC) n'étaient pas différentes entre les 2 groupes.

**Conclusion :** cette étude en vie réelle retrouve l'efficacité attendue de l'ETI chez les patients atteints de MV. Le VEMS seul ne suffit pas toujours à refléter pleinement les bénéfices de l'ETI. L'amélioration d'autres paramètres que fonctionnels tels que le CS ou l'IMC suggère l'importance d'utiliser des critères composites pour évaluer l'efficacité de l'ETI.

**Mots clés :** Mucoviscidose, trithérapie modulatrice de CFTR, spirométrie, pléthysmographie, distension thoracique

# ABSTRACT

---

**Introduction:** CFTR-modulating triple therapy with ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR (ETI) represents a major advance in the management of cystic fibrosis (CF) patients. Nevertheless, some patients, despite having a mutational profile justifying the prescription of this triple therapy, show no significant improvement in FEV1. The aim of this study is to assess the overall efficacy of ETI treatment in patients followed up at the adult CRCM of the CHRU de Tours under real-life conditions, and to analyze more specifically the sub-population of so-called “non-responders” in terms of FEV1.

**Methods:** This is a single-center retrospective study conducted at the adult CRCM of the CHRU de Tours covering an inclusion period extending from December 2019 to January 2022. We collected demographic, clinical, spirometric, plethysmographic and nutritional data from all patients eligible for ETI over the 12 months preceding (M0) and 12 months following (M12) initiation of ETI. We compared the characteristics of so-called “non-responders” in terms of FEV1 (variation < 5%) with those of so-called “responders” (FEV1 gain  $\geq$  5%). Results are expressed as medians (25%-75%).

**Results:** The 63 patients included were 26 years old (22-32 years), 73% homozygous for Phe508del (n=46). At ETI initiation, their sweat chloride (SC) was 98mmol/L (87-103), their FEV1 49% (36-68%), their RV/PTC 47% (36-53%), and their BMI 20.5 kg/m<sup>2</sup> (18.8-22.6 kg/m<sup>2</sup>). Between M0 and M12, patients showed a significant 56 mmol/l reduction in CS (p<0.001), a 23% gain in FEV1 (p<0.001), a 10% decrease in RV/PTC (p<0.001), and a 1.5kg/m<sup>2</sup> gain in BMI (p<0.001). FEV1 at M0 correlated with the change in RV/CPT over 12 months (p<0.005; cor: 0.41) and with the change in BMI over 12 months (p<0.001; cor: -0.41). The characteristics at M0 of the 8 “non-responder” patients (13%) were no different from those of the “responder” patients, with the exception of a significantly lower CPT (105% vs. 117%, p=0.032). At M12, they showed significantly less improvement in RV/CPT than responders (-1% vs. -6%, p=0.003) and RV (-8% vs. -29%, p=0.03). Improvements in other parameters (improvement in CS, CPT and BMI) did not differ between the 2 groups.

**Conclusion:** This real-life study demonstrates the expected efficacy of ETI in patients with VD. FEV1 alone does not always fully reflect the benefits of ETI. Improvements in non-functional parameters such as CS and BMI suggest the importance of using composite criteria to assess the efficacy of ETI.

**Keywords:** Cystic fibrosis, CFTR-modulating triple therapy, spirometry, plethysmography, chest distension

## UNIVERSITE DE TOURS FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

### DOYEN

Pr Denis ANGOULVANT

### VICE-DOYEN

Pr David BAKHOS

### ASSESEURS

Pr Philippe GATAULT, *Pédagogie*

Pr Caroline DIGUISTO, *Relations internationales*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, *Formation Médicale Continue*

Pr Hélène BLASCO, *Recherche*

Pr Pauline SAINT-MARTIN, *Vie étudiante*

### RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

\*\*\*\*\*

### DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

Pr Patrice DIOT – 2014-2024

### PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Patrice DIOT

Pr Luc FAVARD

Pr Bernard FOUQUET

Pr Yves GRUEL

Pr Frédéric PATAT

Pr Loïc VAILLANT

### PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – D. BABUTY – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – G. LORETTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

|                                       |                                                                 |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| AMELOT Aymeric .....                  | Neurochirurgie                                                  |
| ANDRES Christian.....                 | Biochimie et biologie moléculaire                               |
| ANGOULVANT Denis .....                | Cardiologie                                                     |
| APETOH Lionel.....                    | Immunologie                                                     |
| AUDEMARD-VERGER Alexandra.....        | Médecine interne                                                |
| AUPART Michel.....                    | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire                        |
| BACLE Guillaume.....                  | Chirurgie orthopédique et traumatologique                       |
| BAKHOS David.....                     | Oto-rhino-laryngologie                                          |
| BALLON Nicolas.....                   | Psychiatrie ; addictologie                                      |
| BARILLOT Isabelle.....                | Cancérologie ; radiothérapie                                    |
| BARON Christophe.....                 | Immunologie                                                     |
| BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....        | Pharmacologie clinique                                          |
| BERHOUE Julien.....                   | Chirurgie orthopédique et traumatologique                       |
| BERNARD Anne .....                    | Cardiologie                                                     |
| BERNARD Louis .....                   | Maladies infectieuses et maladies tropicales                    |
| BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle ..... | Biologie cellulaire                                             |
| BLASCO Hélène.....                    | Biochimie et biologie moléculaire                               |
| BONNET-BRILHAULT Frédérique.....      | Physiologie                                                     |
| BOULOUIS Grégoire .....               | Radiologie et imagerie médicale                                 |
| BOURGUIGNON Thierry .....             | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire                        |
| BRILHAULT Jean.....                   | Chirurgie orthopédique et traumatologique                       |
| BRUNAUT Paul .....                    | Psychiatrie d'adultes, addictologie                             |
| BRUNEREAU Laurent.....                | Radiologie et imagerie médicale                                 |
| BRUYERE Franck.....                   | Urologie                                                        |
| BUCHLER Matthias.....                 | Néphrologie                                                     |
| CAILLE Agnès.....                     | Biostat., informatique médical et technologies de communication |
| CALAIS Gilles.....                    | Cancérologie, radiothérapie                                     |
| CAMUS Vincent.....                    | Psychiatrie d'adultes                                           |
| CORCIA Philippe.....                  | Neurologie                                                      |
| COTTIER Jean-Philippe.....            | Radiologie et imagerie médicale                                 |
| DEQUIN Pierre-François .....          | Thérapeutique                                                   |
| DESMIDT Thomas.....                   | Psychiatrie                                                     |
| DESOUBEAUX Guillaume .....            | Parasitologie et mycologie                                      |
| DESTRIEUX Christophe .....            | Anatomie                                                        |
| DI GUISTO Caroline.....               | Gynécologie obstétrique                                         |
| DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague.....   | Anatomie & cytologie pathologiques                              |
| DUCLUZEAU Pierre-Henri.....           | Endocrinologie, diabétologie, et nutrition                      |
| EHRMANN Stephan .....                 | Médecine intensive – réanimation                                |
| EL HAGE Wissam.....                   | Psychiatrie adultes                                             |
| ELKRIEF Laure .....                   | Hépatologie – gastroentérologie                                 |
| ESPITALIER Fabien.....                | Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence              |
| FAUCHIER Laurent.....                 | Cardiologie                                                     |
| FOUGERE Bertrand .....                | Gériatrie                                                       |
| FRANCOIS Patrick.....                 | Neurochirurgie                                                  |
| FROMONT-HANKARD Gaëlle.....           | Anatomie & cytologie pathologiques                              |
| GATAULT Philippe .....                | Néphrologie                                                     |
| GAUDY-GRAFFIN Catherine .....         | Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière                   |
| GOUPILLE Philippe.....                | Rhumatologie                                                    |
| GUERIF Fabrice.....                   | Biologie et médecine du développement et de la reproduction     |
| GUILLON Antoine .....                 | Médecine intensive – réanimation                                |
| GUILLON-GRAMMATICO Leslie .....       | Epidémiologie, économie de la santé et prévention               |
| GUYETANT Serge .....                  | Anatomie et cytologie pathologiques                             |
| GYAN Emmanuel .....                   | Hématologie, transfusion                                        |
| HALIMI Jean-Michel.....               | Thérapeutique                                                   |
| HANKARD Régis.....                    | Pédiatrie                                                       |
| HERAULT Olivier .....                 | Hématologie, transfusion                                        |
| HERBRETEAU Denis .....                | Radiologie et imagerie médicale                                 |
| HOURLIOUX Christophe .....            | Biologie cellulaire                                             |
| IVANES Fabrice .....                  | Physiologie                                                     |
| LABARTHE François.....                | Pédiatrie                                                       |
| LAFFON Marc .....                     | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence |
| LARDY Hubert .....                    | Chirurgie infantile                                             |
| LARIBI Saïd.....                      | Médecine d'urgence                                              |
| LARTIGUE Marie-Frédérique.....        | Bactériologie-virologie                                         |

|                               |                                                                 |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| LAURE Boris.....              | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie                       |
| LE NAIL Louis-Romée.....      | Cancérologie, radiothérapie                                     |
| LECOMTE Thierry.....          | Gastroentérologie, hépatologie                                  |
| LEFORT Bruno.....             | Pédiatrie                                                       |
| LEGRAS Antoine.....           | Chirurgie thoracique                                            |
| LEMAIGNEN Adrien.....         | Maladies infectieuses                                           |
| LESCANNE Emmanuel.....        | Oto-rhino-laryngologie                                          |
| LEVESQUE Éric.....            | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence |
| LINASSIER Claude.....         | Cancérologie, radiothérapie                                     |
| MACHET Laurent.....           | Dermato-vénéréologie                                            |
| MAILLOT François.....         | Médecine interne                                                |
| MARCHAND-ADAM Sylvain.....    | Pneumologie                                                     |
| MARRET Henri.....             | Gynécologie-obstétrique                                         |
| MARUANI Annabel.....          | Dermatologie-vénéréologie                                       |
| MEREGHETTI Laurent.....       | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière                  |
| MITANCHEZ Delphine.....       | Pédiatrie                                                       |
| MOREL Baptiste.....           | Radiologie pédiatrique                                          |
| MORINIERE Sylvain.....        | Oto-rhino-laryngologie                                          |
| MOUSSATA Driffa.....          | Gastro-entérologie                                              |
| MULLEMAN Denis.....           | Rhumatologie                                                    |
| ODENT Thierry.....            | Chirurgie infantile                                             |
| OUAISSI Mehdi.....            | Chirurgie digestive                                             |
| OULDAMER Lobna.....           | Gynécologie-obstétrique                                         |
| PAINTAUD Gilles.....          | Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique              |
| PARE Arnaud.....              | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie                       |
| PASI Marco.....               | Neurologie                                                      |
| PERROTIN Franck.....          | Gynécologie-obstétrique                                         |
| PISELLA Pierre-Jean.....      | Ophtalmologie                                                   |
| PLANTIER Laurent.....         | Physiologie                                                     |
| REMERAND Francis.....         | Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence              |
| ROINGEARD Philippe.....       | Biologie cellulaire                                             |
| RUSCH Emmanuel.....           | Epidémiologie, économie de la santé et prévention               |
| SAINT-MARTIN Pauline.....     | Médecine légale et droit de la santé                            |
| SALAME Ephrem.....            | Chirurgie digestive                                             |
| SAMIMI Mahtab.....            | Dermatologie-vénéréologie                                       |
| SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....   | Biophysique et médecine nucléaire                               |
| SAUTENET-BIGOT Bénédicte..... | Thérapeutique                                                   |
| THOMAS-CASTELNAU Pierre.....  | Pédiatrie                                                       |
| TOUTAIN Annick.....           | Génétique                                                       |
| VOURC'H Patrick.....          | Biochimie et biologie moléculaire                               |
| WATIER Hervé.....             | Immunologie                                                     |
| ZEMMOURA Ilyess.....          | Neurochirurgie                                                  |

#### PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse  
LEBEAU Jean-Pierre

#### PROFESSEURS ASSOCIES

LIMA MALDONADO Igor.....Anatomie  
MALLET Donatien.....Soins palliatifs

#### PROFESSEUR CERTIFIE DU 2<sup>ND</sup> DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

|                                     |                                                    |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------|
| CANCEL Mathilde .....               | Cancérologie, radiothérapie                        |
| CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....    | Rhumatologie                                       |
| CHESNAY Adélaïde.....               | Parasitologie et mycologie                         |
| CLEMENTY Nicolas.....               | Cardiologie                                        |
| DE FREMINVILLE Jean-Baptiste .....  | Cardiologie                                        |
| DOMELIER Anne-Sophie .....          | Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière      |
| DUFOUR Diane .....                  | Biophysique et médecine nucléaire                  |
| FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie .....   | Anatomie et cytologie pathologiques                |
| GARGOT Thomas .....                 | Pédopsychiatrie                                    |
| GOUILLEUX Valérie .....             | Immunologie                                        |
| HOARAU Cyrille .....                | Immunologie                                        |
| KERVARREC Thibault.....             | Anatomie et cytologie pathologiques                |
| KHANNA Raoul Kanav.....             | Ophtalmologie                                      |
| LE GUELLEC Chantal.....             | Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique |
| LEDUCQ Sophie .....                 | Dermatologie                                       |
| LEJEUNE Julien .....                | Hématologie, transfusion                           |
| MACHET Marie-Christine .....        | Anatomie et cytologie pathologiques                |
| MOUMNEH Thomas.....                 | Médecine d'urgence                                 |
| PIVER Éric.....                     | Biochimie et biologie moléculaire                  |
| RAVALET Noémie .....                | Hématologie, transfusion                           |
| ROUMY Jérôme .....                  | Biophysique et médecine nucléaire                  |
| STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie..... | Anatomie et cytologie pathologiques                |
| STEFIC Karl.....                    | Bactériologie                                      |
| TERNANT David.....                  | Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique |
| VAYNE Caroline .....                | Hématologie, transfusion                           |
| VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....   | Génétique                                          |

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

|                               |                                                       |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------|
| AGUILLON-HERNANDEZ Nadia..... | Neurosciences                                         |
| BLANC Romuald .....           | Orthophonie                                           |
| EL AKIKI Carole .....         | Orthophonie                                           |
| NICOGLU Antonine .....        | Philosophie – histoire des sciences et des techniques |
| PATIENT Romuald .....         | Biologie cellulaire                                   |
| RENOUX-JACQUET Cécile .....   | Médecine Générale                                     |

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

|                          |                   |
|--------------------------|-------------------|
| AUMARECHAL Alain .....   | Médecine Générale |
| BARBEAU Ludvine .....    | Médecine Générale |
| CHAMANT Christelle ..... | Médecine Générale |
| ETTORI Isabelle.....     | Médecine Générale |
| MOLINA Valérie .....     | Médecine Générale |
| PAUTRAT Maxime .....     | Médecine Générale |
| PHILIPPE Laurence.....   | Médecine Générale |
| RUIZ Christophe .....    | Médecine Générale |
| SAMKO Boris.....         | Médecine Générale |

## CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

|                            |                                                        |
|----------------------------|--------------------------------------------------------|
| BECKER Jérôme.....         | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253           |
| BOUAKAZ Ayache.....        | Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253        |
| BOUTIN Hervé.....          | Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253        |
| BRIARD Benoit.....         | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100           |
| CHALON Sylvie.....         | Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253       |
| DE ROCQUIGNY Hugues.....   | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259           |
| ESCOFFRE Jean-Michel.....  | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253           |
| GILOT Philippe.....        | Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282             |
| GOMOT Marie.....           | Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253          |
| GOUILLEUX Fabrice.....     | Directeur de Recherche CNRS – UMR Inserm 1100          |
| GUEGUINOU Maxime.....      | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069           |
| HAASE Georg.....           | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253           |
| HENRI Sandrine.....        | Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100       |
| HEUZE-VOURCH Nathalie..... | Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100       |
| KORKMAZ Brice.....         | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100           |
| LABOUTE Thibaut.....       | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253           |
| LATINUS Marianne.....      | Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253          |
| LAUMONNIER Frédéric.....   | Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253        |
| LE MERRER Julie.....       | Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253         |
| MAMMANO Fabrizio.....      | Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259        |
| PAGET Christophe.....      | Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100        |
| RAOUL William.....         | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069           |
| SECHER Thomas.....         | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100           |
| SI TAHAR Mustapha.....     | Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100        |
| SUREAU Camille.....        | Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259 |
| TANTI Arnaud.....          | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253           |
| WARDAK Claire.....         | Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253          |

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT

### ***Pour l'éthique médicale***

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

### ***Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale***

LAMANDE Marc.....Praticien Hospitalier

### ***Pour l'orthophonie***

BATAILLE Magalie.....Orthophoniste  
CLOUTOUR Nathalie.....Orthophoniste  
CORBINEAU Mathilde.....Orthophoniste  
HARIVEL OUALLI Ingrid.....Orthophoniste  
IMBERT Mélanie.....Orthophoniste  
SIZARET Eva.....Orthophoniste

### ***Pour l'orthoptie***

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes de  
cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et  
de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne  
verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira  
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à  
corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à  
leurs enfants  
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime si je  
suis fidèle à mes promesses.  
Que je sois couverte d'opprobre  
et méprisée de mes confrères et consœurs si j'y  
manque.

## REMERCIEMENT

---

**A l'ensemble de mon jury, mes Maitres,**

**A monsieur le professeur Sylvain MARCHAND ADAM,** je tiens à vous remercier pour votre encadrement attentif, votre bienveillance, votre patience et votre engagement envers l'enseignement qui ont grandement contribué à mon développement professionnel.

**A monsieur le professeur Laurent PLANTIER,** votre engagement envers l'avancement et la recherche scientifique est un modèle pour tous. Merci pour votre contribution à ce travail et vos conseils avisés pour apporter une touche originale à l'élaboration de ce travail.

**A madame le Docteur Julie MANKIKIAN,** je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance, pour ton soutien inestimable depuis mes premiers pas d'interne. Tes conseils éclairés, ton expertise scientifique et ta disponibilité ont été des piliers essentiels pour l'élaboration de ce travail et pour mon développement professionnel.

**A monsieur le Docteur Thomas FLAMENT,** je te remercie pour tes conseils et ta contribution pour l'élaboration de ce travail, merci de déborder d'énergie contagieuse, ton dynamisme et ton expertise scientifique sont un moteur au sein de l'équipe médicale.

**A monsieur le Docteur Laurent COTTE,** je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Bien que nous nous connaissons peu, nos premiers échanges ont été très prometteurs, et je suis ravie de rejoindre l'équipe médicale de pneumologues de Châteauroux.

# TABLE DES MATIERES

---

|                                                                                                                                                 |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>RESUME.....</b>                                                                                                                              | <b>2</b>  |
| <b>ABSTRACT .....</b>                                                                                                                           | <b>3</b>  |
| <b>REMERCIEMENT .....</b>                                                                                                                       | <b>10</b> |
| <b>TABLE DES MATIERES .....</b>                                                                                                                 | <b>11</b> |
| <b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>                                                                                                             | <b>12</b> |
| <b>I. INTRODUCTION.....</b>                                                                                                                     | <b>13</b> |
| <b>II. MATERIEL ET METHODE.....</b>                                                                                                             | <b>16</b> |
| II.1. Type d'étude.....                                                                                                                         | 16        |
| II.2. Population étudiée .....                                                                                                                  | 16        |
| II.3. Les critères d'évaluations .....                                                                                                          | 16        |
| II.4. Collecte des données .....                                                                                                                | 17        |
| II.5. Analyse de données .....                                                                                                                  | 17        |
| II.6. Ethique et confidentialité.....                                                                                                           | 18        |
| <b>III. RESULTATS.....</b>                                                                                                                      | <b>19</b> |
| III.1. Description de la population étudiée .....                                                                                               | 19        |
| III.2. Évolution de la population globale sous ETI entre l'initiation du traitement (M0) et à 12 mois de l'initiation du traitement (M12) ..... | 22        |
| III.3. Critères de jugement principal et secondaires .....                                                                                      | 25        |
| <b>IV. DISCUSSION .....</b>                                                                                                                     | <b>29</b> |
| IV.1. Effet de l'ETI sur la population globale comparés aux données de la littérature .....                                                     | 29        |
| IV.2. Analyse des caractéristiques des patients non répondeurs vs répondeurs et des paramètres de distension .....                              | 30        |
| IV.3. Perspective d'une évaluation multiparamétrique chez les patients non répondeurs.....                                                      | 32        |
| IV.4. Limites de notre étude .....                                                                                                              | 33        |
| <b>V. CONCLUSION .....</b>                                                                                                                      | <b>35</b> |
| <b>BIBLIOGRAPHIES.....</b>                                                                                                                      | <b>36</b> |
| <b>ANNEXES.....</b>                                                                                                                             | <b>39</b> |

## LISTE DES ABREVIATIONS

---

AMM : Autorisation de mise sur le marché  
ATU : Autorisation temporaire d'utilisation  
BDLA : Bronchodilatateur de longue durée d'action  
BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive  
CFTR : Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator  
CHRU : Centre hospitalier régional universitaire  
CNO : Complément nutritionnel oral  
CPT : Capacité pulmonaire totale  
CRCM : Centre de Ressource et de Compétence de Mucoviscidose  
CS : Chlore sudoral  
CTC : Corticoïde  
CVF : Capacité vitale forcée  
DID : Diabète insulino-dépendant  
EFR : Epreuve fonctionnelle respiratoire  
ETI : ELEXACAFITOR, TEZACAFITOR, IVACAFITOR  
FM : Fonction minimale  
IMC : Indice de masse corporelle  
IPE : Insuffisance Pancréatique exocrine  
IV : Intraveineux  
IVA: Ivacaftor  
LUMA: Lumacaftor  
MV : Mucoviscidose  
Phe508del : Délétion de la phénylalanine en position 508 du gène CFTR  
SOID : Syndrome d'occlusion intestinal distal  
SSH : Solution sale hypertonique  
TIR : Trypsine immuno-réactive  
TDM6 : Test de marche de 6 minutes  
TVO : Trouble ventilatoire obstructif  
VEMS : Volume expiratoire maximale par seconde  
VNI : Ventilation non invasive  
VR : volume résiduel

# I. INTRODUCTION

---

La mucoviscidose (MV) est la plus fréquente des maladies génétiques héréditaires dans la population caucasienne. Elle touche en moyenne 1/4500 naissances soit environ 200 nouveaux nés par an en France avec un dépistage néonatal systématisé depuis 2002 faisant appel au dosage sanguin de la trypsine immuno-réactive. Le diagnostic par la suite repose sur un test de la sueur permettant de mesurer la concentration de chlore sudoral (CS) supérieur ou égale à 60 mmol/l, et/ou sur la présence d'une mutation sur les deux copies du gène codant la protéine Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR) porté par le chromosome 7 et héritée de chacun des parents (1),(2),(3).

Depuis le clonage du gène CFTR en 1989 (4), plus de 2000 mutations ont été décrites, classées en 6 catégories (5) en fonction de leurs conséquences sur la maturation ou la structure de la protéine CFTR (6) (*Annexe 1*). La mutation Phe508del (classe II) est la plus fréquente (plus de 80% des personnes atteintes de MV en ont au moins une copie, 40-50% des patients sont homozygotes) (7). Elle entraîne une perte de phénylalanine en position 508 de la protéine CFTR ce qui empêche sa présentation à la surface des cellules par défaut de maturation dans son trafic intracellulaire ayant pour conséquence sa dégradation prématurée (8).

La dysfonction de la protéine CFTR est responsable d'une maladie multisystémique affectant notamment les poumons, la sphère ORL, le pancréas, le foie, le tractus digestif et les organes reproducteurs.

Les modulateurs CFTR sont des petites molécules qui visent à rétablir le fonctionnement de la protéine CFTR défectueuse en potentialisant et stimulant son activité (potentiateurs) mais également en facilitant sa maturation et son transport intracellulaire (correcteurs). Quatre modulateurs CFTR ont obtenu l'AMM depuis 2012 seuls ou en association (9) (*Annexe 2*). L'ELEXACAFTOR associé au TEZACAFTOR et à l'IVACAFTOR (ETI) est disponible en France depuis décembre 2019 en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) avec l'obtention

d'une première autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne en 2020 pour les patients homozygotes pour la mutation Phe508del ou présentant une mutation Phe508del associée à une mutation dite à fonction minimale (FM), de 12 ans et plus avec par la suite plusieurs extensions d'AMM (3),(10). Aujourd'hui la prescription est encore élargie dans le cadre d'une Autorisation d'Accès Compassionnel (11),(12), chez les patients de 6 ans et plus non porteurs d'une mutation Phe508del, quelque-soit la sévérité de leur maladie.

Les essais cliniques de phase 3 (3), (10), (13), étudiant l'impact de la trithérapie par ETI sont en faveur d'une amélioration des capacités respiratoires des patients atteints de MV selon le critère d'évaluation de référence correspondant à la variation du volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS). La variation du VEMS est actuellement la référence pour l'évaluation de la progression de la MV et l'évaluation de l'efficacité des nouvelles thérapies modulatrices de CFTR. Cependant, 25% des patients environs ne présentent pas d'amélioration du VEMS (gain de VEMS < 5%) sous ETI (3), (10), (14).

Toutefois, d'autres paramètres comme les symptômes cliniques, les exacerbations pulmonaires, le score de qualité de vie, le poids, les traitements concomitants, le CS sont améliorés sous ETI (3), (10), (14), (15), (16). Quelques études (17),(18),(19) montrent que la réduction de la distension pulmonaire, mesurée par le rapport volume résiduel/capacité pulmonaire totale (VR/CPT), est un indicateur important de l'efficacité thérapeutique dans la MV. Gramegna et al dans une étude sur des patients avec un VEMS < 40% a montré que la sévérité de la distension thoracique initiale influençait négativement la variation du VEMS à 12 mois sous ETI. Ces résultats sont appuyés par d'autres recherches menées sur des pathologies respiratoires chroniques comme la BPCO (20) et l'asthme (21), qui recommandent également une approche multiparamétrique pour évaluer la progression de la maladie, allant au-delà du VEMS.

L'objectif principal de cette étude en vie réelle a été de comparer l'évolution des paramètres de distension thoracique après traitement par ETI, des patients atteints de MV n'améliorant pas

leur VEMS (variation < 5%) et dits non répondeurs à ceux des patients répondeurs (variation  $\geq$  5%).

Notre objectif secondaire a été d'analyser chez ces mêmes patients les autres marqueurs de réponse au traitement tels que le CS, l'IMC, le test de marche 6 min (TDM6), la survenue d'exacerbation sévère et les traitements concomitants.

## II. MATERIEL ET METHODE

---

### II.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive monocentrique réalisée au Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) adulte du CHRU de Tours.

### II.2. Population étudiée

Nous avons inclus tous les patients âgés de 18 ans et plus, atteints de MV ayant initié un traitement par ETI entre décembre 2019 et décembre 2021, homozygote pour la mutation Phe508del du gène CFTR ou hétérozygote avec une mutation Phe508del associée à une mutation (FM). Le recueil des données a porté sur une période de 12 mois avant et après l'initiation du traitement. N'ont pas été inclus les patients mineurs (<18 ans), les greffés pulmonaires, les patients ayant interrompu leur suivi au CRCM de Tours ou leur traitement par ETI sur la période, les femmes enceintes ou allaitantes à l'inclusion ou en cours d'étude. A partir des patients inclus analysés dans notre étude, nous avons scindé la population en deux groupes : répondeurs et non-répondeurs à l'ETI, en utilisant comme référence un gain de VEMS de 5% comme seuil.

### II.3. Les critères d'évaluations

- Le critère de jugement principal : comparaison de la mesure de la variation de la distension thoracique par pléthysmographie mesurée par le rapport VR/CPT sur une période de 12 mois avant et après la mise sous ETI chez les patients non répondeurs sur le VEMS (gain de VEMS < 5 %) et chez les patients répondeurs.
- Les critères de jugement secondaires :
  - Mesure de l'évolution de l'IMC, CS, du TDM6, de la survenue d'exacerbations sévères évaluées par le nombre de jour d'hospitalisation et le nombre de jour de

cure intraveineuse (IV) initialement (M0) et 12 mois (M12) après l'initiation de l'ETI chez les patients non répondeurs sur le VEMS (gain de VEMS < 5%).

- Comparaison de ces mêmes paramètres entre les patients répondeurs et non répondeurs à M0 et à M12.

## **II.4. Collecte des données**

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients. Les variables recueillies ont compris des données démographiques (sexe, âge), le génotype, la prise de traitements modulateurs antérieurs (LUMACAFITOR-IVACAFITOR (LUMA-IVA)), la modalité de prescription sous ATU, des données cliniques respiratoires telles que l'évolution sous traitement par ETI, les valeurs spirométriques et pléthysmographiques (VEMS, Capacité vitale forcée (CVF), CPT, VR /CPT, la capacité d'exercice mesurée par le test de marche de 6 minutes (TDM6), le nombre de colonisations infectieuses (bactérienne, mycobactérienne et fongique), le nombre d'expectorations recueillies, le nombre de cures et de jours d'antibiotiques intraveineux (IV) par an, le nombre et la durée des hospitalisations, les principales complications respiratoires (pneumothorax, hémoptysie). L'évolution du recours aux thérapeutiques de soutien (solution saline hypertonique nébulisée (SSH), dornase alfa nébulisée, azithromycine, thérapeutiques inhalés tels que les antibiotiques, les corticoïdes/bronchodilatateur de longue durée d'action (CTC/BDLA)), les données cliniques nutritionnelles et métaboliques telles que le poids, la taille, l'indice de masse corporelle (IMC) et les complications extra-respiratoires (diabète, cirrhose, insuffisance pancréatique exocrine (IPE), syndrome d'occlusion intestinale distale (SOID), constipation).

## **II.5. Analyse de données**

Les analyses statistiques des données ont inclus l'analyse descriptive des caractéristiques de la population étudiée. Les variables quantitatives ont été exprimées en médiane (IQR1-IQR3) et les variables qualitatives en effectif (pourcentage). Les comparaisons entre les données

appariées ont été réalisées à l'aide du test de Student apparié pour les variables quantitatives et de McNemar pour les variables qualitatives, et entre les données indépendantes, à l'aide du test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives. Concernant la comparaison des données à M0, M3, M6 et M12, nous avons utilisé un modèle linéaire mixte ainsi que des comparaisons multiples (avec M0 comme groupe contrôle). Un ajustement de la p value par la méthode d'Holm-Bonferroni a été utilisé lors de comparaisons multiples. Les statistiques ont été réalisées avec les logiciels RStudio 2022 et Graphpad Prism v.8. Pour l'ensemble des tests réalisés, les résultats ont été considérés comme significatifs au seuil  $p \leq 0,05$ .

## **II.6. Ethique et confidentialité**

Concernant la protection de la vie privée, la sécurité et la confidentialité des données, cette étude a fait l'objet d'une information collective. Les données de l'étude ont été recueillies sur un fichier Excel sécurisé par un mot de passe connu du seul responsable de la mise en œuvre de l'étude. Ce fichier a été stocké sur un serveur sécurisé au sein du CHRU de Tours (serveur U:/). L'autorisation pour ce travail est enregistrée dans le registre de traitement informatique du CHRU sous le n°2023\_049. Les personnes incluses se sont vu attribuer leurs initiales, seules reportées sur le fichier Excel qui contenait les données de l'étude. La correspondance entre les initiales et les données identifiantes des personnes incluses a été conservée dans une table de correspondance distincte, stockée à part sur le serveur sécurisé dédié. Les données utilisées lors de la recherche seront conservées jusqu'à deux ans après la dernière publication des résultats de la recherche.

### III. RESULTATS

#### III.1. Description de la population étudiée

Parmi les 125 patients suivis au CRCM adulte du CHRU de Tours, nous avons exclu 62 patients : 8 mineurs, 6 greffés pulmonaires, 2 ayant interrompu leur suivi pour cause de déménagement, 1 patiente enceinte pendant la période d'inclusion, 8 ayant commencé le traitement en dehors de la période d'inclusion, et 37 non éligible à ETI sur leur profil mutationnel sur cette période. Nous avons inclus entre décembre 2019 et décembre 2021, 63 patients adultes ayant reçu 12 mois de traitement par ETI relevant soit de l'ATU (n=18) soit de la première AMM (diagramme de flux, figure 1).

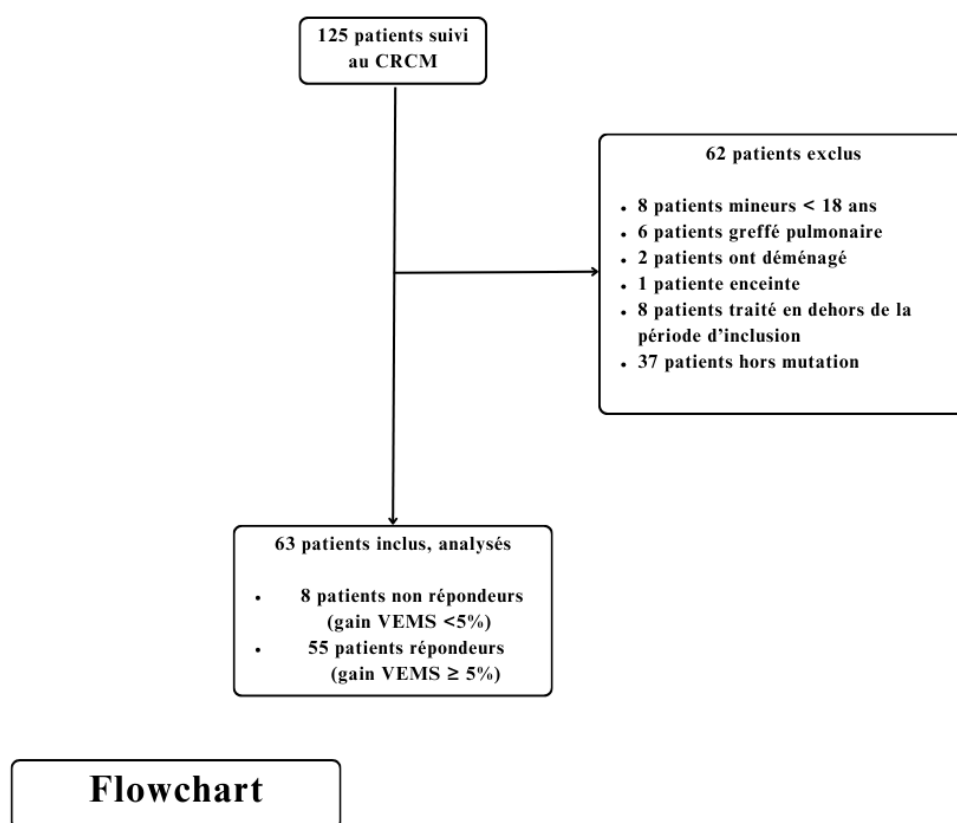


Figure 1 : diagramme de flux

Les 63 patients inclus avaient un âge médian de 26 ans (22-32), avec une prédominance masculine (sex ratio 1,6), 73% étaient homozygotes Phe508del (n=46). Le chlore sudoral (CS) était de 98mmol/L (87-103), leur VEMS de 49% (36-68), leur VR/CPT de 47% (36-53), et leur IMC de 20,5 kg/m<sup>2</sup> (18,8-22,6). Six patients (10%) étaient en suivi alterné avec un centre de transplantation pulmonaire du fait de leur sévérité respiratoire pour 5 d'entre eux et une pour des hémoptysies abondantes et récidivantes non accessibles à l'artério-embolisation. Aucun n'était inscrit sur liste de transplantation. Soixante et un % des patients étaient colonisés chroniques à *Pseudomonas aeruginosa*, 98% des patients présentaient une IPE, 60% une intolérance au glucose ou un diabète sous régime seul et 24% un diabète insulino-dépendant. Les caractéristiques à l'inclusion sont résumées dans le tableau 1.

**Tableau 1** : caractéristiques des patients à l'inclusion avant initiation du traitement

| <b>Caractéristiques à l'initiation (M0)</b> | <b>N</b> | <b>N = 63</b>    |
|---------------------------------------------|----------|------------------|
| Sexe                                        | 63       |                  |
| H                                           |          | 39 (62%)         |
| F                                           |          | 24 (38%)         |
| Âge (années)                                | 63       | 26 (22-32)       |
| Génotype                                    | 63       |                  |
| Phe508del/Phe508del                         |          | 46 (73%)         |
| Phe508del/FM                                |          | 17 (27%)         |
| VEMS (%)                                    | 63       | 49 (36-68)       |
| >90%                                        | 10       |                  |
| 40-90%                                      | 32       |                  |
| <40%                                        | 21       |                  |
| CPT (%)                                     | 53       | 116 (106-124)    |
| VR (%)                                      | 53       | 199 (166-227)    |
| VR/CPT (%)                                  | 51       | 47 (36-53)       |
| IMC (kg/m2)                                 | 63       | 20,5 (18,8-22,6) |
| Poids (kg)                                  | 63       | 57 (50-65)       |
| SOID                                        | 63       | 6 (10 %)         |
| Constipation chronique dont SOID            | 63       | 21 (33 %)        |
| Diabète                                     | 62       |                  |
| Non                                         |          | 10 (16 %)        |
| Intolérance au glucose                      |          | 37 (60%)         |
| DID                                         |          | 15 (24%)         |
| Cirrhose                                    | 63       | 6 (10%)          |
| Suivi pré-transplantation                   | 63       | 6 (10 %)         |
| LUMA-IVA                                    | 63       | 42 (67%)         |
| ATU                                         | 63       | 18 (29%)         |

<sup>1</sup>n (%); Médiane (25%-75%);

FM=fonction minimale ; H= homme ; F= femme ; VEMS= volume expiratoire maximale par seconde ; CPT = capacité pulmonaire totale; VR= volume résiduel ; IMC = indice de masse corporelle ; SOID = syndrome d'occlusion intestinale distale ; DID = diabète insulino-dépendant ; LUMA= lumacaftor ; IVA= ivacaftor ; ATU = autorisation temporaire d'utilisation

### **III.2. Évolution de la population globale sous ETI entre l'initiation du traitement (M0) et à 12 mois de l'initiation du traitement (M12)**

Entre M0 et M12, les patients ont présenté une réduction significative de 56 mmol/l du CS (98 vs 42 ;  $p < 0,001$ ), un gain du VEMS de 23% ( $p < 0,001$ ), une réduction du VR/CPT de 10% ( $p < 0,001$ ), un gain de 67m au TDM6 ( $n=49$ ,  $p < 0,001$ ) et un gain de 1,5 kg/m<sup>2</sup> d'IMC ( $p < 0,001$ ). A M0, 90% des patients (47 sur 52 patients) présentaient une distension thoracique (définie par un rapport VR/CPT > 30%) et 86% des patients (49 sur 57 patients) à M12 (figure 2).

Le VEMS à M0 était corrélé positivement à la variation du ratio VR/CPT (%) finale ( $p < 0,005$ ; cor : 0,41) et à la variation de l'IMC sur 12 mois ( $p < 0,001$  ; cor : -0,41).

Par contre, nous n'avons pas mis en évidence d'influence de la distension thoracique initiale sur la variation du VEMS (figures 3 à 6).

Il existait une réduction significative du nombre de jours d'hospitalisation et de jours de cures d'antibiotiques IV par an (figure 6), une réduction significative du nombre d'expectorations recueillies par an ( $p < 0,001$ ) et des identifications de *Pseudomonas aeruginosa*, de *Stenotrophomonas maltophilia* et d'*Aspergillus fumigatus* ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,001$ ,  $p < 0,001$ ). Aucune différence n'a été mise en évidence concernant les autres agents infectieux étudiés et notamment *Staphylococcus aureus*.

Il a été observé une réduction significative de l'utilisation/prescription de l'ensemble des thérapeutiques à visée respiratoire, notamment les antibiothérapies inhalées (- 48%,  $p < 0,001$ ), les fluidifiants bronchiques type dornase alfa / SSH (- 35%,  $p < 0,001$ ), les corticoïdes et les bronchodilatateurs CTC/BDLA (-16 %,  $p = 0,009$ ).

Concernant les assistances respiratoires, 3 patients sur 4 n'étaient plus oxygénorequérant et 1 des 2 patients n'utilisait plus sa VNI.

Sur le plan extra respiratoire, il n'y avait aucun SOID dans l'année suivant la mise sous ETI contre 6 ( $p = 0,041$ ) sur la même durée avant l'initiation du traitement et une réduction

significative des cas de constipation chronique sous ETI (incluant les cas de SOID) (14 contre 21,  $p=0,046$ ).

Figure 2 : évolution de la variation du VEMS, des capacités d'exercice mesuré par TDM6 minutes et de l'IMC à l'initiation du traitement (M0) et à 12 mois du début du traitement (M12).

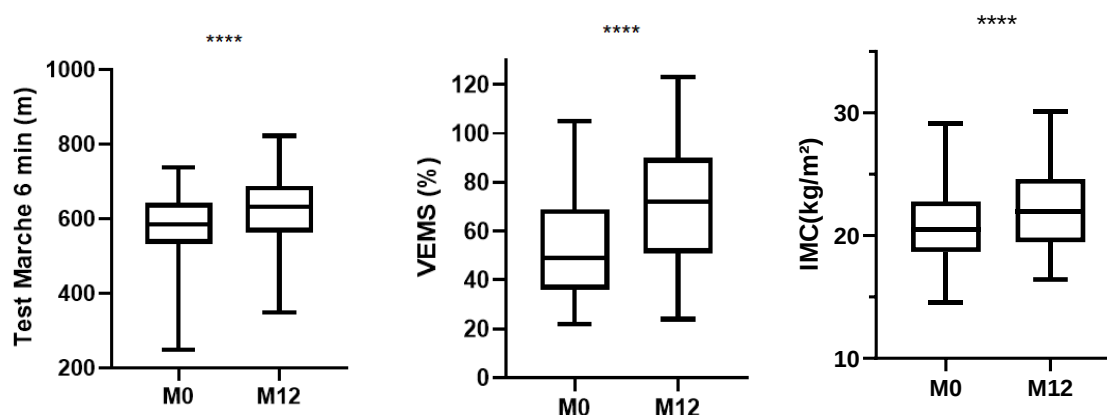
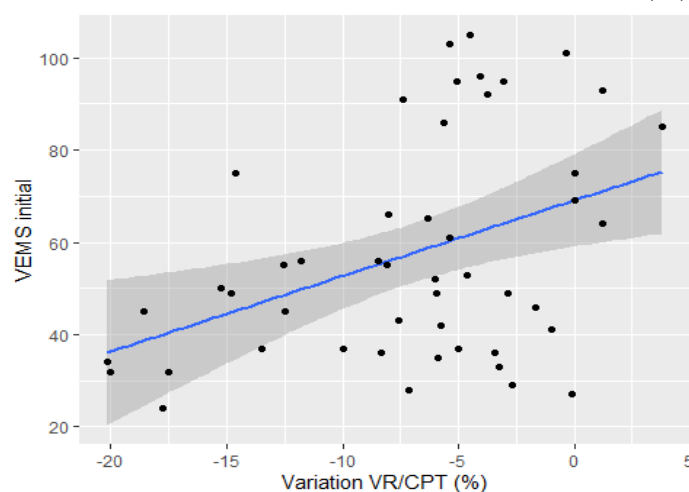
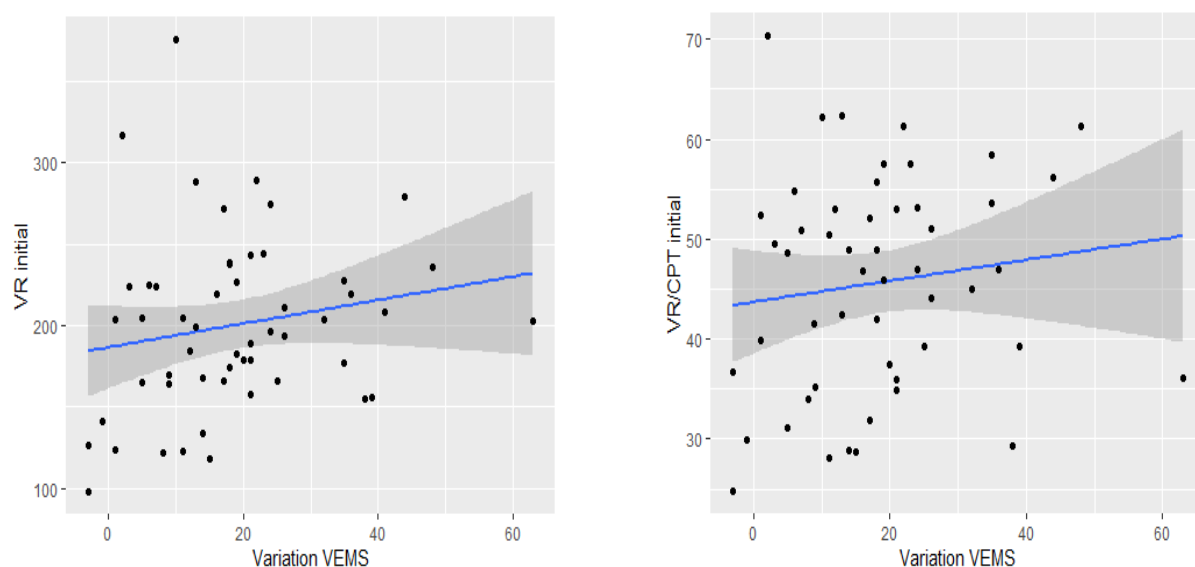


Figure 3 : corrélation entre le VEMS à M0 et la variation de VR/CPT (%) finale



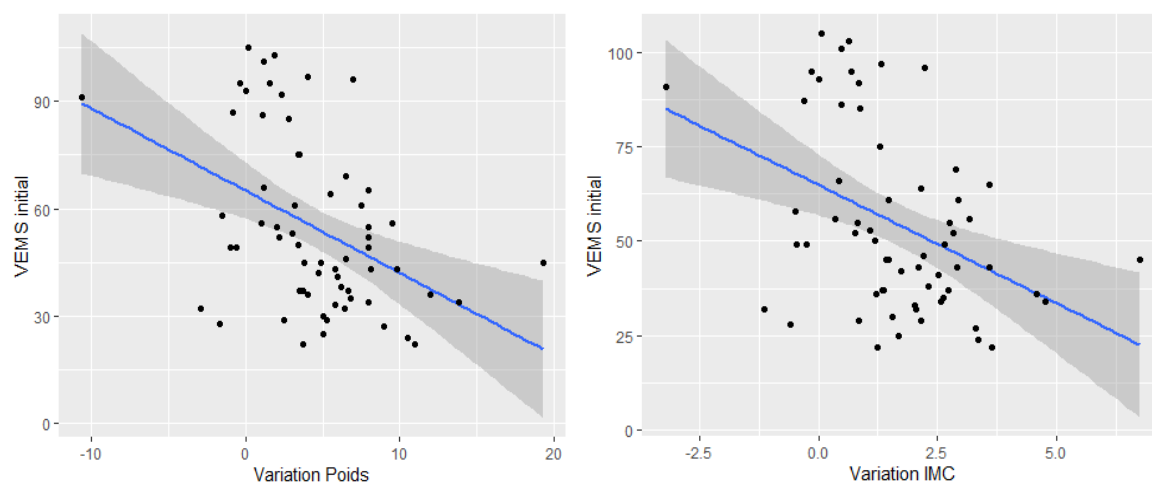
Corrélation linéaire VEMS à M0 et variation de VR/CPT (%) finale  $p<0,005$ ; cor: 0,41

**Figure 4 :** corrélation entre le VR à M0 et la variation de VEMS (%) finale ainsi que le rapport VR/CPT à M0 et la variation de VEMS (%) finale



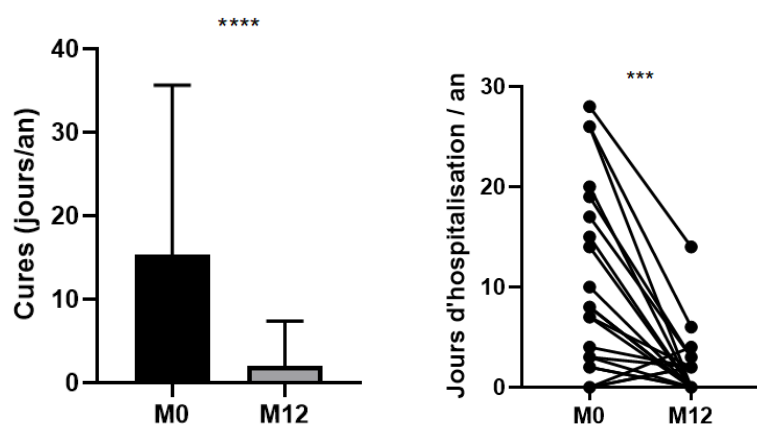
*Absence de corrélation linéaire significative entre le VR à M0 et la variation de VEMS (%) finale :  $p=0,19$ ;  $cor = 0,18$  de même que pour le rapport VR/CPT à M0 et la variation de VEMS (%) finale :  $p=0,36$ ;  $cor = 0,13$*

**Figure 5:** corrélation entre le VEMS à M0 et la variation de poids à M12 ainsi que pour l'IMC à M12



*Corrélation linéaire significative négative entre le VEMS à M0 et la variation de poids à M12:  $p<0,001$ ;  $cor: -0,43$ , ainsi que pour l'IMC à M12:  $p<0,001$ ;  $cor: -0,41$ .*

**Figure 6 :** évolution du nombre de jours de cure d'antibiotiques intraveineuse par an et du nombre de jours d'hospitalisation par an entre l'initiation du traitement (M0) et à 12 mois du traitement (M12)



### III.3. Critères de jugement principal et secondaires

Sur les 63 adultes initialement inclus nous avons comparé les données des 8 patients (13%) présentant un gain de VEMS < 5 % (non répondeurs) aux patients répondeurs. Les caractéristiques initiales des non répondeurs n'étaient pas différentes des patients répondeurs hormis un CS significativement plus bas (75 contre 98 mmol/l,  $n = 4$ ,  $p < 0,011$ ) et une CPT significativement plus basse (105 % (98-112) contre 117% (107-125)  $p=0,032$ ). Leur VR/CPT étaient comparables et montraient une distension thoracique (tableau 2).

À 12 mois post initiation du traitement par ETI on notait chez les patients non répondeurs une réduction significative de 46 mmol/l du CS ( $n= 4$ ,  $p =0,011$ ) et un gain de 2 kg/m<sup>2</sup> d'IMC ( $n =8$ ,  $p = 0,011$ ). Il n'y avait pas de modification significative des paramètres de distension thoracique. Le TDM6 était amélioré de 95 mètres et aucun des 8 patients n'avait reçu de cure d'antibiotique IV ni n'avaient été hospitalisés (tableau 3).

Comparativement aux répondeurs, l'amélioration du VR/CPT était moins importante à M12 1% (2-0) contre 6 % (13 -5) ( $p=0,003$ ), de même pour le VR 8% (20-0) contre 29% (51-11) ( $p=0,03$ ). Il n'était pas noté de différence significative sur les autres paramètres étudiés (tableau 4).

**Tableau 2 :** comparaison des caractéristiques initiales à l'inclusion des patients répondeurs et non répondeurs

| <b>Caractéristiques à l'initiation (M0)</b> | <b>N</b>  | <b>Non répondeurs<br/>N = 8</b> | <b>Répondeurs<br/>N = 55</b> | <b>p-value</b> |
|---------------------------------------------|-----------|---------------------------------|------------------------------|----------------|
| Sexe                                        | 63        |                                 |                              | 0,7            |
| H                                           |           | 6 (75%)                         | 33 (60%)                     |                |
| F                                           |           | 2 (25%)                         | 22 (40%)                     |                |
| Âge (années)                                | 63        | 30 (22-32)                      | 26 (22-32)                   | >0,9           |
| Génotype                                    | 63        |                                 |                              | 0,4            |
| Phe508del/Phe508del                         |           | 7 (88%)                         | 39 (71%)                     |                |
| Phe508del/FM                                |           | 1 (13%)                         | 16 (29%)                     |                |
| <b>Chlore sudoral (mmol/l)</b>              | <b>44</b> | <b>75 (75-90)</b>               | <b>98 (85-103)</b>           | <b>0,031</b>   |
| Poids (kg)                                  | 63        | 52 (50-67)                      | 58 (50-64)                   | 0,7            |
| IMC (kg/m2)                                 | 63        | 18,7 (17,2-22,6)                | 20,6 (19,2-22,6)             | 0,3            |
| LUMA-IVA                                    | 63        | 6 (75%)                         | 36 (65%)                     | 0,7            |
| VEMS (%)                                    | 63        | 44 (38-80)                      | 49 (36-66)                   | 0,9            |
| <b>CPT (%)</b>                              | <b>53</b> | <b>105 (98-112)</b>             | <b>117 (107-125)</b>         | <b>0,032</b>   |
| VR (%)                                      | 53        | 141 (125-214)                   | 201 (168-228)                | 0,2            |
| VR/CPT (%)                                  | 51        | 40 (33-51)                      | 47 (37-53)                   | 0,5            |
| Jours d'hospitalisation /an                 | 62        | 0 (0-4)                         | 0 (0-3)                      | 0,8            |
| Jours de cure /an                           | 63        | 0 (0-1)                         | 1 (0-2)                      | 0,4            |
| TDM6 (m)                                    | 51        | 542 (520-622)                   | 585 (538-639)                | 0,5            |

<sup>1</sup>n (%); Median (25%-75%)<sup>2</sup>Fisher's exact test; Wilcoxon rank sum test

Non = non répondeurs Oui = répondeurs

VEMS = volume expiratoire maximale par seconde; CPT = capacité pulmonaire totale; VR= volume résiduel ; H= homme ; F= femme ; IMC = indice de masse corporelle ; LUMA= lumacaftor ; IVA= ivacaftor ; TDM6 = test de marche 6 minutes

**Tableau 3** : évolution entre M0 et M12 des caractéristiques des patients non répondeurs (gain de VEMS < 5%)

| <b>Comparaison<br/>M0 – M12</b> | <b>Nombre<br/>sujets</b> | <b>A l'initiation du<br/>traitement (M0)</b> | <b>A 12 mois du<br/>traitement (M12)</b> | <b>p-<br/>value<sup>1</sup></b> |
|---------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Chlore sudoral (mmol/l)</b>  | <b>4</b>                 | <b>84 (75-96)</b>                            | <b>38 (34-41)</b>                        | <b>0,011</b>                    |
| <b>Poids (kg)</b>               | <b>8</b>                 | <b>52 (50-67)</b>                            | <b>57 (54-69)</b>                        | <b>0,001</b>                    |
| <b>IMC (kg/m2)</b>              | <b>8</b>                 | <b>18.7 (17,2-22,6)</b>                      | <b>20,7(19,4-23,2)</b>                   | <b>0,001</b>                    |
| CPT (%)                         | 6                        | 102 (97-109)                                 | 100 (97-107)                             | 0,6                             |
| VR (%)                          | 6                        | 134 (124-188)                                | 124 (121-172)                            | 0,12                            |
| VR/CPT (%)                      | 6                        | 38 (32-47)                                   | 37 (29-45)                               | 0,14                            |
| Jours d'hospitalisation /an     | 8                        | 0 (0-4)                                      | 0 (0-0)                                  | 0,2                             |
| Jours de cure /an               | 8                        | 0 (0-19)                                     | 0 (0-0)                                  | 0,11                            |
| TDM6 (m)                        | 7                        | 542 (520-622)                                | 637 (549-719)                            | 0,073                           |

n (%); Median (25%-75%) <sup>1</sup>Paired t-test ; McNemar's Chi-squared ;  
CPT = capacité pulmonaire totale; VR= volume résiduel ; IMC = indice de masse corporelle ;  
TDM6 = test de marche 6 minutes

**Tableau 4:** comparaison post ETI à 12 mois de l'initiation du traitement chez les patients répondeurs (gain de VEMS  $\geq 5\%$ ) /non répondeurs (gain de VEMS  $< 5\%$ )

| <b>Caractéristiques</b>     | <b>N</b>  | <b>Non répondeurs</b>     | <b>Répondeurs</b>          | <b>p-value</b> |
|-----------------------------|-----------|---------------------------|----------------------------|----------------|
| Chlore sudoral (mmol/l)     | 35        | -47 (-58--38)             | -54 (-72--34)              | 0,7            |
| DM                          |           | 4                         | 24                         |                |
| Poids (kg)                  | 63        | 4,8 (3-6)                 | 4,0 (2 -8)                 | >0,9           |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )    | 63        | 1,7 (1,2-2,2)             | 1,5 (0,7-2,8)              | 0,9            |
| CPT (%)                     | 49        | -1 (-3 - -2)              | 0 (-2-5)                   | 0,4            |
| DM                          |           | 2                         | 12                         |                |
| <b>VR (%)</b>               | <b>49</b> | <b>-8 (-20 - 0)</b>       | <b>-29 (-51 - -11)</b>     | <b>0,030</b>   |
| DM                          |           | 2                         | 13                         |                |
| <b>VR/CPT (%)</b>           | <b>48</b> | <b>-1,3 (-2,4 - -0,2)</b> | <b>-6,1 (-12,3 - -4,5)</b> | <b>0,003</b>   |
| DM                          |           | 2                         | 13                         |                |
| Jours d'hospitalisation /an | 62        | 0 (-4-0)                  | 0 (-2-0)                   | >0,9           |
| Jours de cure /an           | 63        | 0 (-1-0)                  | -1 (-1-0)                  | 0,6            |
| TD6M (m)                    | 49        | 21 (18-64)                | 32 (8-81)                  | >0,9           |

<sup>1</sup>Median (25%-75%)

<sup>2</sup>Wilcoxon rank sum test; CPT = capacité pulmonaire totale; VR= volume résiduel ; IMC = indice de masse corporelle ; DM = Données manquantes ; TDM6 = test de marche 6 minutes

## IV. DISCUSSION

---

Dans cette étude en vie réelle, nous retrouvons les effets bénéfiques de la trithérapie modulatrice du CFTR par ETI chez des patients adultes atteints de MV homozygotes Phe508del ou porteurs d'une mutation Phe508del associée à une mutation à FM. En comparant, les patients répondeurs aux patients non répondeurs sur le VEMS, nous ne retrouvons pas de différences dans les bénéfices sur l'amélioration du CS, de l'IMC, du TDM6 et des exacerbations nécessitant une hospitalisation ou une cure IV. Par contre les patients non répondeurs améliorent moins leur distension thoracique que les répondeurs quelle que soit la gravité de leur fonction respiratoire.

### **IV.1. Effet de l'ETI sur la population globale comparés aux données de la littérature**

Dans notre cohorte, nous démontrons une réduction significative du CS de 56 mmol/l ( $p < 0,001$ ), un gain du VEMS de 23% ( $p < 0,001$ ), et un gain de 1,5kg/m<sup>2</sup> d'IMC ( $p < 0,001$ ). Le VEMS à M0 est corrélé à la variation de l'IMC sur 12 mois ( $p < 0,001$  ; cor : -0,41).

Nous confirmons par la réduction du nombre de jour de cure IV et de jour d'hospitalisation, la réduction des exacerbations pulmonaire sévères.

Nos patients présentent un gain de VEMS plus important que dans les études réalisées en conditions de vie réelles en Allemagne (22) (n=2645 patients) et aux Etats Unis (23) (n= 16116 patients) avec des gains de 11,3 et 8,2 % ainsi que dans une métaanalyse d'essais randomisés sur ETI paru en 2024 (24) retrouvant un gain de VEMS de 10,47 % (IC à 95 %, 6,88-14,06). Concernant le gain d'IMC et la réduction de CS nos résultats sont comparables, ainsi que sur la mise en évidence d'une réduction significative des exacerbations (3), (10), (13),(25), (26).

Nous avons observé une diminution de l'isolement de *Pseudomonas aeruginosa*, également retrouvé dans une récente publication par Szabo et al (27), mais la réduction du nombre d'expectorations ne permet pas de conclure à une diminution réelle des patients colonisés.

Enfin tout comme l'étude SIMPLIFY (15) nous constatons une diminution du recours aux thérapeutiques, notamment inhalées chez nos patients.

Peu d'études ont analysée les effets de l'ETI sur les paramètres de distension thoracique, il n'y a pas de définition consensuelle, mais elle repose habituellement sur l'évaluation par pléthysmographie des volumes non mobilisables (CPT, du VR et du VR/CPT) selon les normes de la Global Lung Initiative (GLI) depuis 2021 (28). Les EFR de nos patients ont été réalisées avant cette date.

Stylemans et al (18) ont démontré chez des patients atteints d'une maladie pulmonaire avancée (VEMS < 40 %) traités par ETI une amélioration du ratio VR/CPT passant de 58% à 49% après 4 semaines ( $p < 0,001$ ), soulignant l'effet positif du traitement sur la réduction de la distension thoracique. Dans notre étude, nous trouvons une amélioration du ratio VR/CPT passant de 47% à 37% à 12 mois quelle que soit la sévérité du TVO initial (VEMS médian de 49% (36-68) à M0). Nos patients restent pour la plupart distendu à M12 avec un VR/CPT >30% chez 86% d'entre eux contre 90% à M0. Les mêmes constatations ont fait l'objet d'une communication récente à l'European Respiratory Society Congress par l'équipe de l'hôpital Cochin à Paris (29) chez des patients MV adultes porteurs d'au moins une mutation Phe508del démontrant l'efficacité de l'ETI sur les paramètres de distension thoracique quelle que soit la sévérité initiale (VR/CPT -6,5%, (-11 ; -1),  $p > 0,0001$ ,  $n=211$ ), avec une corrélation entre le VR/CPT et le VEMS pré ETI, la distension thoracique, définie par un rapport VR/CPT supérieur à la limite de la normale, a persisté dans 69 % des cas à 12 mois (29).

#### **IV.2. Analyse des caractéristiques des patients non répondeurs vs répondeurs et des paramètres de distension**

Dans notre étude les patients non répondeurs (gain de VEMS <5%) s'améliorent sur les autres paramètres clinico-biologique (CS, IMC) significativement et de manière comparable aux patients dont la variation de VEMS est  $\geq 5\%$ . La manque de puissance ( $n=8$ ) ne nous permet pas de faire ressortir une différence sur les autres paramètres comme le TDM6, bien qu'une

tendance existe sur ce paramètre, le nombre de jour d'hospitalisation et le nombre de jour de cure IV. En revanche tout comme le VEMS ils modifient très peu leurs paramètres de distension contrairement aux répondeurs ((VR/CPT -1% contre -6%,  $p=0,003$  et de VR -8% contre -29% ( $p=0,03$ )).

Sans qu'il y ai à ce jour d'explication claire ni d'études spécifiques sur cette population, il existe effectivement des patients dont la variation du VEMS sera minime malgré un génotype favorable. Dans les études de phase 3 d' Heijerman (3) et de Middleton et al (10) environ 15 patients sur 55 sous ETI à la semaine 4 (3) et environ 40 patients sur 200 sous ETI à la semaine 24 (10) présentent une variation de VEMS <5%.

Gramegna et al (17) sur une cohorte de patients avec une atteinte bronchique sévère (VEMS < 40 % ou en attente d'une transplantation pulmonaire) a démontré que la variation du VEMS à 12 mois de traitement est corrélée à la gravité initiale de la distension thoracique. Après ajustement sur l'âge au début du traitement et le génotype, ils estiment que pour chaque augmentation de 10 unités du rapport VR/CPT initial la variation du VEMS attendue diminue de 2,3 (IC 0,95%, 5,8 à 0,8). Dans notre étude, nous n'avons pas trouvé cette corrélation, néanmoins les patients présentant une variation du VEMS < 5% présentent une réduction moins importante de leur distension thoracique ((VR/CPT -1% contre -6%,  $p=0,003$  et de VR -8% contre -29% ( $p=0,03$ )).

Concernant les paramètres de distension thoracique, il est démontré que la distension statique a un impact sur les capacités à l'exercice chez les patients MV pré-ETI (30) et que dans cette même population la distension dynamique est un marqueur prédictif de déclin du VEMS et d'exacerbation (30). Il n'y a pas de données publiées sur l'évolution de la distension dynamique chez les patients sous ETI. Il serait intéressant de l'analyser chez ces patients non répondeurs sur le VEMS et la distension statique, mais qui semblent néanmoins s'améliorer sur d'autres paramètres et notamment le TDM6 même si notre étude manque de puissances pour l'affirmer.

### **IV.3. Perspective d'une évaluation multiparamétrique chez les patients non répondeurs**

L'absence d'amélioration notable du VEMS chez certains patients suggère que la réponse à la trithérapie ne peut pas être uniquement évaluée à travers ce paramètre. En effet, le VEMS, bien qu'étant un indicateur de la fonction pulmonaire largement utilisé, ne capture pas toujours l'ensemble des changements cliniques induits par la thérapie.

Les résultats de notre étude soulignent l'importance d'adopter une approche multiparamétrique pour évaluer la réponse à la trithérapie intégrant en plus des paramètres fonctionnels respiratoires statiques et des données cliniques (16), (31), (32).

Des études similaires ont été menées pour d'autres pathologies respiratoires, telles que la BPCO et l'asthme, en mettant en avant une évaluation multiparamétrique de la progression de la maladie, au-delà du seul VEMS. Par exemple, une revue de la littérature (20) a examiné les principaux facteurs influençant la physiopathologie, les symptômes et l'évolution de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). L'étude a conclu que la surveillance basée uniquement sur le VEMS était insuffisante et qu'il était nécessaire d'adopter une approche plus globale, incluant la mesure de la distension dynamique, la fréquence des exacerbations et la gestion des comorbidités. Dans l'étude ATLANTIS (21), l'accent a été mis sur l'évaluation du dysfonctionnement des petites voies aériennes dans l'asthme. Cette étude a montré qu'une combinaison de variables physiologiques (spirométrie, volumes pulmonaires, oscillométrie à impulsions) offre une meilleure évaluation de la présence et de l'étendue de l'atteinte des petites voies aériennes, améliorant ainsi le contrôle.

Dans deux études de Burgel et al (14), (33) sur le programme français de prescription compassionnelle d'ETI chez les patients non porteurs de mutation Phe508del, la réponse au traitement était évaluée par un comité d'adjudication centralisé qui prenait en compte le statut mutationnel, des paramètres cliniques, le CS et le VEMS, se basant sur une évaluation multiparamétrique de la réponse à 1 mois avec en cas de doute sur l'efficacité de l'ETI une

extension de prescription de 2 mois supplémentaires. Dans ces études, ils considèrent comme répondeurs avec certitude les patients dont le gain de VEMS est  $\geq$  à 10% et/ou la réduction de CS  $\geq$  à 20 mmol/l. Vingt-cinq % des patient répondeurs sur les autres paramètres présentaient un gain de VEMS  $<$  à 5%.

Du fait du caractère rétrospectif et de l'absence de réalisation de score de qualité de vie en pratique courante nous n'avons pas été en mesure d'évaluer ce paramètre. Comme dans les études princeps qui ont toutes démontrées une amélioration importante et significative des scores de qualité de vie (3), (10), (13), Aspinall et al (34) démontre une amélioration de la qualité de vie, avec une réduction de la charge de traitement lié à la baisse des exacerbations pulmonaires avec un effet psychologique bénéfique lié à l'amélioration de la capacité pulmonaire. Toutefois, des perceptions négatives ont été relevées avec des défis mentaux liés à des faibles valeurs de VEMS malgré un bon état général lors des visites de routines (35) confirmant l'impact psychologique de ce paramètre chez les patients et donc la nécessité de mieux en comprendre les mécanismes.

Comme nous l'avons discuté une des explications peut être l'influence de la distension initiale (17). Il serait intéressant d'évaluer l'influence de la vitesse de déclin du VEMS les mois et années précédant la mise sous ETI sur la réponse au traitement, en effet il est possible que des patients stables depuis plusieurs années présentent un gain de VEMS moins important mais cela n'a jusqu'alors pas été étudié.

#### **IV.4. Limites de notre étude**

Les limites de notre étude sont liées à son caractère monocentrique et rétrospectif, ainsi qu'à la taille réduite de notre échantillon de patients. En raison de la nature rétrospective de l'analyse, des biais de rappel et de collecte de données sont possibles, notamment en raison de lacunes dans la documentation ou de données manquantes, ce qui pourrait influencer l'interprétation des

résultats. La période d'étude coïncidant avec la pandémie de COVID-19 (biais de suivi) pourrait avoir une influence sur les paramètres respiratoires et nutritionnels de la trithérapie.

## V. CONCLUSION

---

Cette étude en conditions de vie réelles retrouve l'efficacité attendue de l'ETI chez les patients atteints de MV quelle que soit leur sévérité. Pour certains patients, l'évolution du VEMS seul ou de la distension ne suffisent pas toujours à refléter pleinement les bénéfices de l'ETI. L'amélioration d'autres paramètres tels que le CS, l'IMC, et la qualité de vie suggère l'importance d'utiliser différents critères pour évaluer l'efficacité de l'ETI.

# BIBLIOGRAPHIES

---

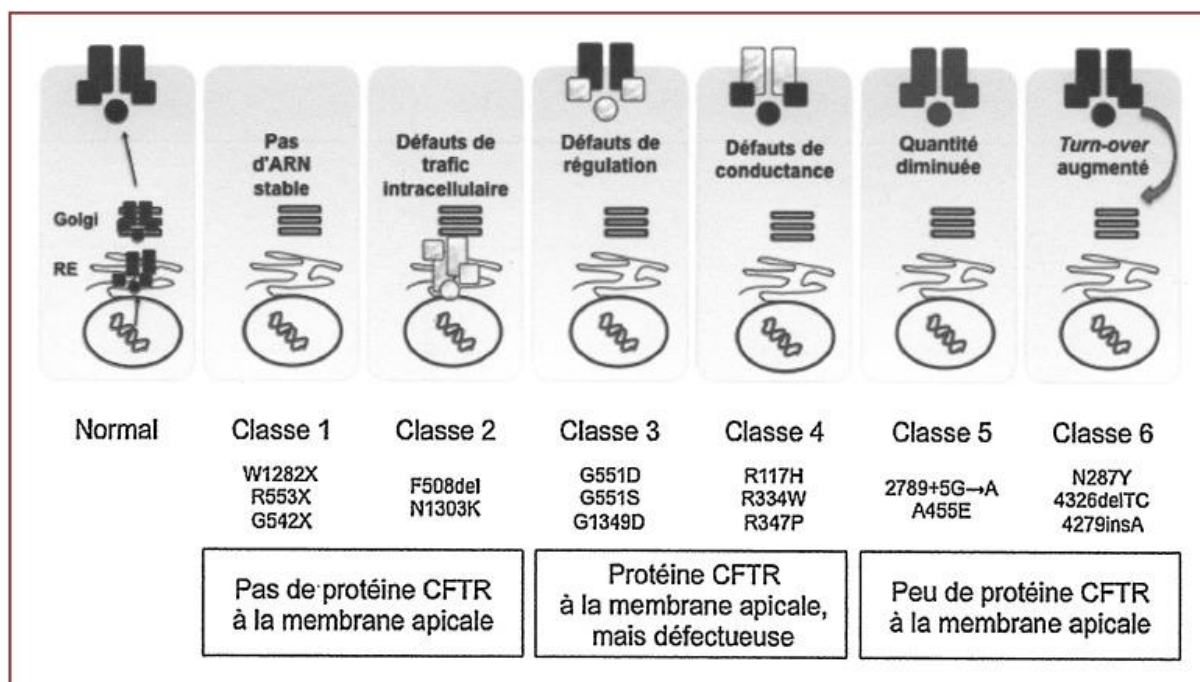
1. pnds\_2017\_vf1.pdf [Internet]. [cité 5 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds\\_2017\\_vf1.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds_2017_vf1.pdf)
2. Cystic Fibrosis Mutation Database: Mutation Distribution [Internet]. [cité 5 avr 2023]. Disponible sur: [http://www.genet.sickkids.on.ca/PicturePage.html?domain\\_id=11](http://www.genet.sickkids.on.ca/PicturePage.html?domain_id=11)
3. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 23 nov 2019;394(10212):1940-8.
4. Fajac I, Burgel PR. Cystic fibrosis. *La Presse Médicale*. 1 sept 2023;52(3):104169.
5. Hubert D, Bui S, Marguet C, Colomb-Jung V, Murris-Espin M, Corvol H, et al. Nouvelles thérapeutiques de la mucoviscidose ciblant le gène ou la protéine CFTR. *Revue des Maladies Respiratoires*. 1 oct 2016;33(8):658-65.
6. Dawood SN, Rabih AM, Niaj A, Raman A, Uprety M, Calero MJ, et al. Newly Discovered Cutting-Edge Triple Combination Cystic Fibrosis Therapy: A Systematic Review. *Cureus*. 14(9):e29359.
7. pnds\_affections\_liees\_ou\_associees\_a\_cftr-vf.pdf [Internet]. [cité 18 déc 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/pnds\\_affections\\_liees\\_ou\\_associees\\_a\\_cftr-vf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/pnds_affections_liees_ou_associees_a_cftr-vf.pdf)
8. Ridley K, Condren M. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: The First Triple-Combination Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulating Therapy. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2020;25(3):192-7.
9. Regard L, Martin C, Burnet E, Da Silva J, Burgel PR. CFTR Modulators in People with Cystic Fibrosis: Real-World Evidence in France. *Cells*. 28 mai 2022;11(11):1769.
10. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 7 nov 2019;381(19):1809-19.
11. Dreano E, Burgel PR, Hatton A, Bouazza N, Chevalier B, Macey J, et al. Theratyping cystic fibrosis patients to guide elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor out-of-label prescription. *Eur Respir J*. oct 2023;62(4):2300110.
12. Graeber SY, Balázs A, Ziegahn N, Rubil T, Vitzthum C, Piehler L, et al. Personalized CFTR Modulator Therapy for G85E and N1303K Homozygous Patients with Cystic Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2 août 2023;24(15):12365.
13. Nichols DP, Paynter AC, Heltshe SL, Donaldson SH, Frederick CA, Freedman SD, et al. Clinical Effectiveness of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in People with Cystic Fibrosis: A Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 205(5):529-39.
14. Burgel PR, Sermet-Gaudelus I, Girodon E, Durieu I, Houdouin V, Audousset C, 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*. 13 août 2024;S2213-2600(24)00208-X.
15. Mayer-Hamblett N, Nichols DP, Odem-Davis K, Riekert KA, Sawicki GS, Donaldson SH, et al. Evaluating the Impact of Stopping Chronic Therapies after Modulator Drug Therapy in Cystic Fibrosis: The SIMPLIFY Clinical Trial Study Design. *Ann Am Thorac Soc*. août 2021;18(8):1397-405.
  16. Graeber SY, Renz DM, Stahl M, Pallenberg ST, Sommerburg O, Naehrlich L, et al. Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Therapy on Lung Clearance Index and Magnetic Resonance Imaging in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two F508del Alleles. *Am J Respir Crit Care Med*. août 2022;206(3):311-20.
  17. Gramegna A, Alicandro G, Premuda C, Lucca F, Pinali L, Retucci M, et al. Relationship Between Lung Volumes and Heterogeneity in the Response to Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Patients With Cystic Fibrosis and Advanced Lung Disease. *CHEST [Internet]*. 21 mars 2024 [cité 26 mai 2024];0(0). Disponible sur: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(24\)00404-5/abstract](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(24)00404-5/abstract)
  18. Stylemans D, Darquenne C, Schuermans D, Verbanck S, Vanderhelst E. Peripheral lung effect of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in adult cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 1 janv 2022;21(1):160-3.
  19. Kraemer R, Blum A, Schibler A, Ammann RA, Gallati S. Ventilation inhomogeneities in relation to standard lung function in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 févr 2005;171(4):371-8.
  20. Cooper CB, Dransfield M. Primary care of the patient with chronic obstructive pulmonary disease-part 4: understanding the clinical manifestations of a progressive disease. *Am J Med*. juill 2008;121(7 Suppl):S33-45.
  21. Kraft M, Richardson M, Hallmark B, Billheimer D, Van den Berge M, Fabbri LM, et al. The role of small airway dysfunction in asthma control and exacerbations: a longitudinal, observational analysis using data from the ATLANTIS study. *Lancet Respir Med*. juill 2022;10(7):661-8.
  22. Sutharsan S, Dillenhoefer S, Welsner M, Stehling F, Brinkmann F, Burkhart M, et al. Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on lung function, nutritional status, pulmonary exacerbation frequency and sweat chloride in people with cystic fibrosis: real-world evidence from the German CF RegistryResearch in context. *The Lancet Regional Health Europe*. 1 sept 2023;32:100690.
  23. Bower JK, Volkova N, Ahluwalia N, Sahota G, Xuan F, Chin A, et al. Real-world safety and effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis: Interim results of a long-term registry-based study. *Journal of Cystic Fibrosis*. 1 juill 2023;22(4):730-7.
  24. Filho LVRF da S, Athanazio RA, Tonon CR, Ferreira JC, Tanni SE. Use of elexacaftor+tezacaftor+ivacaftor in individuals with cystic fibrosis and at least one F508del allele: a systematic review and meta-analysis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia [Internet]*. 1 janv 2024 [cité 4 juin 2024];49(6). Disponible sur:

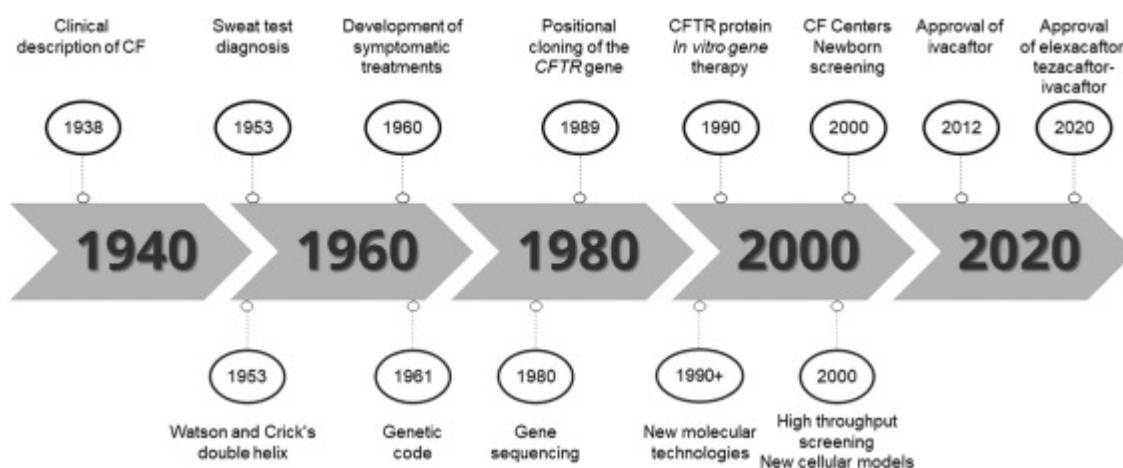
[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-37132023000601201&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132023000601201&tlng=en)

25. Petersen MC, Begnel L, Wallendorf M, Litvin M. Effect of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor on body weight and metabolic parameters in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* mars 2022;21(2):265-71.
26. Gramegna A, Majo F, Alicandro G, Leonardi G, Cristiani L, Amati F, et al. Heterogeneity of weight gain after initiation of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in people with cystic fibrosis. *Respir Res.* 2023;24:164.
27. Szabo MM, Foushee SE, McPheeters CM, O'Hagan AR, Ramirez AM, O'Reilly EA. Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on respiratory colonization in an adult cystic fibrosis clinic. *Am J Med Sci.* mai 2024;367(5):337-42.
28. ERS - European Respiratory Society [Internet]. [cité 19 sept 2024]. The Global Lung Function Initiative. Disponible sur: <https://www.ersnet.org/science-and-research/ongoing-clinical-research-collaborations/the-global-lung-function-initiative/>
29. Dhôte T, Martin C, Regard L, Kanaan R, Carlier N, Honoré I, et al. Limited effectiveness of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor on lung hyperinflation in adults with cystic fibrosis. ERS congress 2024.
30. Shmueli E, Gendler Y, Stafler P, Levine H, Steuer G, Bar-On O, et al. Dynamic Hyperinflation While Exercising—A Potential Predictor of Pulmonary Deterioration in Cystic Fibrosis. *J Clin Med.* 8 sept 2023;12(18):5834.
31. Gangell CL, Horak F, Patterson HJ, Sly PD, Stick SM, Hall GL. Respiratory impedance in children with cystic fibrosis using forced oscillations in clinic. *Eur Respir J.* nov 2007;30(5):892-7.
32. Sakarya A, Uyan ZS, Baydemir C, Anık Y, Erdem E, Gokdemir Y, et al. Evaluation of children with cystic fibrosis by impulse oscillometry when stable and at exacerbation. *Pediatr Pulmonol.* nov 2016;51(11):1151-8.
33. Burgel PR, Sermet-Gaudelus I, Durieu I, Kanaan R, Macey J, Grenet D, et al. The French Compassionate Program of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis with advanced lung disease and no F508del CFTR variant. *Eur Respir J.* 16 févr 2023;2202437.
34. Aspinall SA, Mackintosh KA, Hill DM, Cope B, McNarry MA. Evaluating the Effect of Kaftrio on Perspectives of Health and Wellbeing in Individuals with Cystic Fibrosis. *Int J Environ Res Public Health.* 17 mai 2022;19(10):6114.
35. Varilek BM, Isaacson MJ. The dance of cystic fibrosis: Experiences of living with cystic fibrosis as an adult. *Journal of Clinical Nursing.* 2020;29(17-18):3553-64.
36. Fajac I, Sermet-Gaudelus I. Mucoviscidose : nouvelles thérapies ciblant la protéine CFTR. *Revue des Maladies Respiratoires.* 1 avr 2013;30(4):255-61.

## ANNEXES



Annexe 1 : Défaut sur la protéine *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR) selon la classe de mutation du gène *CFTR*. Classe 1 : défaut de synthèse ; classe 2 : défaut de maturation et dégradation prématurée ; classe 3 : défaut de régulation ; classe 4 : défaut de conductance ; classe 5 : protéine normale, mais en quantité diminuée ; classe 6 : défaut de stabilité et *turn-over* excessif. D'après Fajac et Sermet-Gaudelus (4)



Annexe 2 : Principales étapes de la prise en charge et du traitement de la mucoviscidose depuis la description de la maladie (dans le panneau supérieur) avec les principales avancées des techniques moléculaires (dans le panneau inférieur) (36)

**Vu, le Directeur de Thèse**

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke at the bottom.

**Vu, le Doyen  
De la Faculté de Médecine de  
Tours, le**

## BELARD Noémie

41 pages – 4 tableaux – 6 figures – 2 annexes

**Résumé :** La trithérapie modulatrice du CFTR par ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR (ETI) marque une avancée majeure dans la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose (MV). Néanmoins certains patients, bien que présentant un profil mutationnel justifiant la prescription de cette trithérapie ne montrent pas d'amélioration significative de leur VEMS. Cette étude vise à évaluer l'efficacité globale du traitement par ETI des patients suivis au CRCM adulte du CHRU de Tours dans des conditions de vie réelle, et à analyser plus spécifiquement la sous population de patients dits « non répondeurs » en termes de VEMS.

Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective menée au CRCM adulte du CHRU de Tours couvrant une période d'inclusion s'étendant de décembre 2019 à janvier 2022. Nous avons recueilli, chez tous les patients éligibles à l'ETI, les données démographiques, cliniques, spirométriques et pléthysmographiques, ainsi que les données nutritionnelles sur les 12 mois précédant (M0) et les 12 mois suivant (M12) la mise sous ETI. Nous avons comparé les caractéristiques des patients dits « non répondeurs » en termes de VEMS (variation < 5%) à celles des patients dits « répondeurs » (gain VEMS ≥ 5%). Les résultats sont exprimés en médianes (25%-75%).

Les 63 patients inclus avaient un âge de 26 ans (22-32), étaient à 73% homozygotes Phe508del (n=46). A l'initiation de l'ETI, le chlore sudoral (CS) était de 98mmol/L (87-103), leur VEMS 49% (36-68), leur VR/CPT 47% (36-53), et leur IMC 20,5 kg/m<sup>2</sup> (18,8-22,6). Entre M0 et M12, les patients ont présenté une réduction significative de 56 mmol/l du CS (p< 0,001), un gain du VEMS de 23% (p < 0,001), une diminution du VR/CPT de 10% (p< 0,001), et un gain de 1,5kg/m<sup>2</sup> d'IMC (p < 0,001). Le VEMS à M0 était corrélé à la variation de VR/CPT sur 12 mois (p<0,005; cor: 0,41) et à la variation de l'IMC sur 12 mois (p< 0,001 ; cor : -0,41). Les caractéristiques à M0 des 8 patients « non répondeurs » (13%) n'étaient pas différentes de celles des patients « répondeurs » à l'exception d'une CPT significativement plus basse (105% contre 117%, p=0,032). À M12, ils présentaient une amélioration significativement moins importante de leur VR/CPT par rapport aux patients répondeurs (-1% contre -6%, p=0,003) et de VR (-8% contre -29%, p=0,03). Les améliorations des autres paramètres (amélioration du CS, CPT et de l'IMC) n'étaient pas différentes entre les 2 groupes.

Cette étude en vie réelle retrouve l'efficacité attendue de l'ETI chez les patients atteints de MV. Le VEMS seul ne suffit pas toujours à refléter pleinement les bénéfices de l'ETI. L'amélioration d'autres paramètres que fonctionnels tels que le CS ou l'IMC suggère l'importance d'utiliser des critères composites pour évaluer l'efficacité de l'ETI.

**Mots clés :** Mucoviscidose, trithérapie modulatrice de CFTR, spirométrie, pléthysmographie, distension thoracique

### Jury :

|                      |                                  |
|----------------------|----------------------------------|
| Président du Jury :  | Professeur Sylvain MARCHAND ADAM |
| Directeur de thèse : | Docteur Julie MANKIKIAN          |
| Membres du Jury :    | Professeur Laurent PLANTIER      |
|                      | Docteur Thomas FLAMENT           |
|                      | Docteur Laurent COTTE            |

Date de soutenance : le 31 octobre 2024