



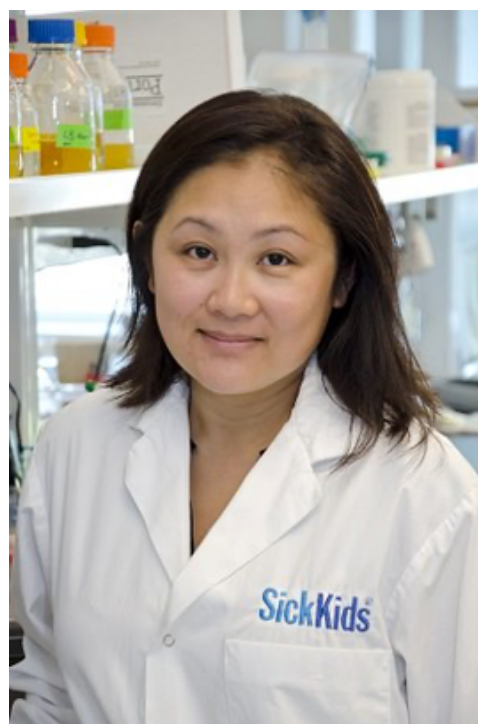
Actualités du Réseau

Aucune maladie n'est trop rare pour la découverte de traitements et de thérapies : perspectives liées à la FK

Par Amy Wong, Ph. D.

Scientifique, biologie du développement et des cellules souches, Hospital for Sick Children; professeure adjointe, Département de médecine de laboratoire et de pathobiologie, University of Toronto

Pour la plupart des gens, 300 000 dollars est une somme d'argent qui peut changer la vie. Mais pour la petite partie de la population atteinte d'une maladie génétique rare appelée fibrose kystique (FK), la somme de 300 000 dollars représente le coût d'une année d'approvisionnement en médicaments vitaux. Ces médicaments, appelés modulateurs de CFTR, ont été approuvés au Canada en 2020 et peuvent traiter la fibrose kystique chez plus de 90 % des personnes portant cette anomalie génétique. Les patients à qui ces médicaments sont prescrits sont censés le prendre régulièrement, mais ils restent peu accessibles pour plusieurs. En raison de son coût élevé, la couverture par les assurances privées est limitée et les régimes publics, comme l'Assurance-santé de l'Ontario et le Programme de médicaments Trillium en Ontario, n'ont comme mandat que de couvrir les personnes qui n'ont pas d'assurance privée.



Amy Wong, Ph. D.
Hospital for Sick Children,
University of Toronto

En mars 2023, le [gouvernement du Canada](#) a annoncé un investissement charnière à hauteur de 1,5 milliard de dollars sur trois ans pour soutenir la toute première Stratégie nationale sur les médicaments pour le traitement des maladies rares, qui est destinée à faciliter l'accès aux médicaments efficaces et abordables qui peuvent améliorer la santé des patients de tous les coins du Canada.



FIBROSE KYSTIQUE (FK) : MANIFESTATION CLINIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIE

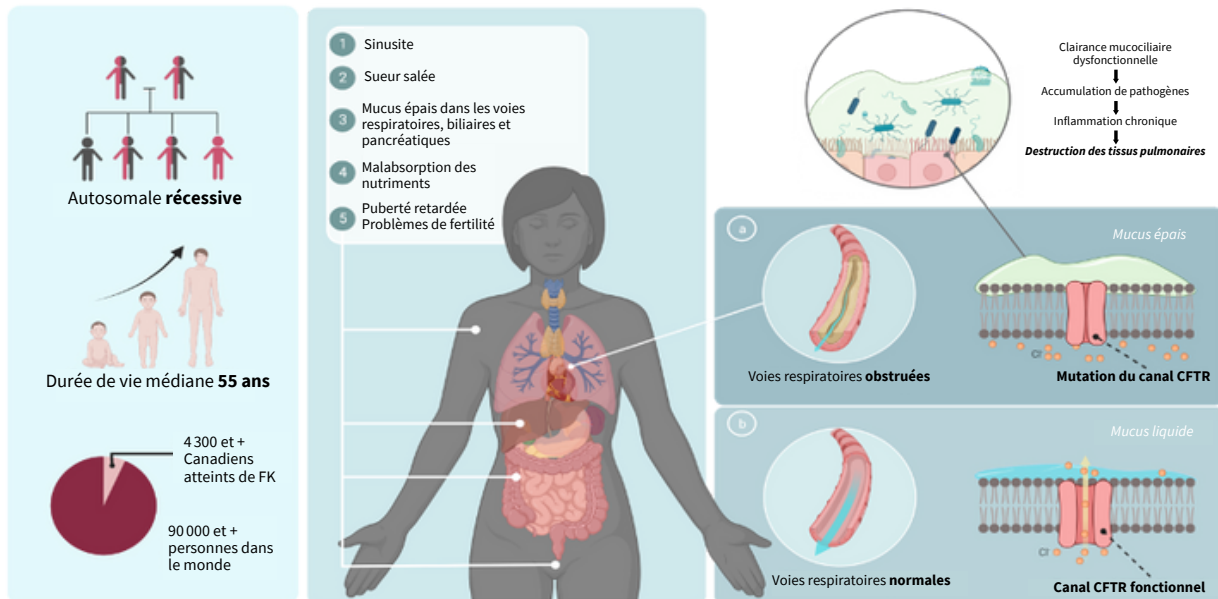


Image gracieuseté de Kayshani Kanagarajah (étudiante diplômée au laboratoire Wong)

Dans le cadre de cet investissement, le gouvernement fédéral s'est engagé à octroyer 32 millions de dollars sur cinq ans aux Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) pour faire progresser la recherche sur les maladies rares. Ces fonds viseront particulièrement à soutenir la mise au point de meilleurs outils de diagnostic. Il s'agissait d'une annonce très attendue et bienvenue pour les personnes atteintes de maladies rares, comme la fibrose kystique, ainsi que d'un grand pas en avant vers l'accès à des thérapies susceptibles de changer et de sauver la vie des nombreux Canadiens qui en ont besoin.

Le gène de la FK a été découvert en 1989 par une équipe de scientifiques du Toronto Hospital for Sick Children. Plus de 90 000 personnes sont atteintes de la FK dans le monde. Environ 4 500 d'entre elles résident au Canada. Plus de 90 % des personnes atteintes de FK sont porteuses d'au moins une mutation F508del sur un allèle du gène qui code la formation de la protéine CFTR. Évidemment, la découverte d'un médicament qui ciblerait cette mutation permettrait non seulement de sauver des vies, mais aussi d'améliorer la qualité de vie de la majorité des personnes atteintes de FK. Cependant, la découverte d'un médicament universel s'est révélée difficile, notamment parce que les modulateurs actuels ont différents effets.

Les manifestations de la FK s'observent peu après la naissance, confirmées par les modifications structurelles des voies respiratoires et l'altération des fonctions pulmonaires identifiées à l'aide de tomodensitogrammes prénataux. Les agressions et infections chroniques des voies respiratoires après la naissance aggravent davantage l'atteinte pulmonaire et provoquent des lésions irréversibles. Grâce au financement du Réseau de cellules souches, notre équipe a identifié un rôle joué par le gène CFTR dans la formation des voies respiratoires et a découvert dans le poumon fœtal humain en développement de nouveaux types de cellules qui expriment des niveaux élevés de CFTR. En utilisant nos modèles de poumons fœtaux de FK dérivés de CSPi, nous avons montré que le traitement de la FK à l'aide de modulateurs de CFTR peut sauver la différenciation cellulaire et améliorer le transport du chlorure dans les cellules matures des voies respiratoires. Ces résultats confirment ce qui a été observé lors de travaux antérieurs, où le prétraitement in utero d'un modèle de FK chez le furet à l'aide d'un médicament modulateur avait apporté des améliorations substantielles des symptômes de la FK, par exemple une amélioration de la fonction pancréatique et une réduction de l'accumulation de mucus et des infections bactériennes dans les poumons. Nos travaux plaident en faveur d'une utilisation en base âge de ces médicaments pour traiter la maladie, soit avant qu'il ne soit trop tard et trop coûteux de la faire.

En juin 2021, une combinaison novatrice de trois médicaments, appelée Trikafta, a été approuvée par Santé Canada pour le traitement des personnes atteintes de FK de 12 ans et plus présentant au moins une mutation F508del. En avril 2022, cette trithérapie a également été approuvée pour les enfants de 6 à 11 ans. Au Canada, cependant, les enfants plus jeunes atteints de FK (moins de six ans) ne sont pas encore admissibles, alors qu'une intervention précoce chez ces personnes aurait un effet substantiel sur la progression de la maladie et sur la fonction pulmonaire. Le 26 avril, la FDA a approuvé l'utilisation du Trikafta pour les enfants de 2 à 6 ans présentant au moins une copie de la mutation F508del. Nous espérons que Santé Canada suivra cet exemple et approuvera ces médicaments pour cette population plus jeune. Il est important de noter qu'aussi efficace et transformateur que soit Trikafta pour la majorité des personnes atteintes de fibrose kystique, il n'existe toujours pas de traitement curatif de cette maladie. Des recherches supplémentaires devront être menées pour trouver des thérapies efficaces pour les rares cas de FK pour lesquels aucun modulateur actuel n'est susceptible de fonctionner.

Des efforts sont menés actuellement par des scientifiques canadiens, dont notre équipe à l'hôpital SickKids, pour mettre au point des modèles cellulaires qui permettront de prédire la réponse particulière des patients aux médicaments actuels et nouveaux contre la FK. L'objectif est de trouver des thérapies pour le reste de la population atteinte de FK. Nous nous attendons à ce que Santé Canada approuve de plus en plus l'utilisation de médicaments thérapeutiques évalués à l'aide de ces modèles prédictifs à base de cellules. Prédire la réponse spécifique des patients pourrait changer la donne, notamment en réduisant le fardeau économique imposé aux patients et à notre système de santé.