

# ÉVOLUTION DU TEST DE LA SUEUR CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE TRAITÉS PAR ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR

THIMMESCH M (1), MEURRENS J (1), TATARIS A (1), PIRSON J (2), TAMIGNIAU A (3)

**RÉSUMÉ :** Le test de la sueur par le dosage du taux de chlorure (Cl<sup>-</sup>) reste l'examen de référence pour le diagnostic de la mucoviscidose en permettant l'évaluation directe de la fonction du canal CFTR («*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*»). Sous modulateurs hautement efficaces tels que la combinaison Elexacaftor, Tezacaftor et Ivacaftor (ETI), le taux de Cl<sup>-</sup> dans la sueur s'améliore sensiblement, comme démontré dans notre première série de patients lors de l'initiation du traitement par ETI. Outre son rôle dans le diagnostic de la maladie, le test de la sueur garde également son importance dans la réalisation d'essais thérapeutiques individuels chez les patients non éligibles à l'ETI et dans le cadre du dépistage néonatal de la mucoviscidose.

**MOTS-CLÉS :** Test de la sueur - Mucoviscidose - Elexacaftor

## SWEAT TEST EVOLUTION IN CYSTIC FIBROSIS PATIENTS TREATED WITH ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR

**SUMMARY :** The chloride (Cl<sup>-</sup>) sweat test remains the reference test in the diagnosis of cystic fibrosis, allowing direct assessment of CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*) channel function. Under highly effective modulators such as the combination of Elexacaftor, Tezacaftor and Ivacaftor (ETI), the Cl<sup>-</sup> level in sweat significantly improves, as shown in our cohort of patients when ETI was introduced. In addition to its role in the diagnosis of the disease, the sweat test is also important for individual clinical trials (n-of-1) in patients not eligible for ETI and for newborn screening for cystic fibrosis.

**KEYWORDS :** Sweat test - Cystic fibrosis - Elexacaftor

## INTRODUCTION

La mucoviscidose est la maladie génétique la plus fréquente dans la population caucasienne, et est causée par la présence de mutation(s) dans le gène CFTR (codant pour le «*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*»). La ou les mutations présente(s) entraînent une dysfonction de la protéine CFTR, dont le rôle principal est d'assurer le transfert de l'ion chlorure (Cl<sup>-</sup>) au travers de la membrane cytoplasmique des cellules. Au niveau de la peau, la protéine CFTR permet une entrée du Cl<sup>-</sup> dans la cellule, et donc, en l'absence de fonctionnement du canal, la sueur sera anormalement chlorée et salée (1). Alors que le traitement initial était essentiellement symptomatique, des médicaments à visée plus fondamentale, visant à restaurer l'activité du canal CFTR, ont révolutionné la prise en charge de la maladie depuis quelques années et, en particulier la

trithérapie associant Elexacaftor, Tezacaftor et Ivacaftor (ETI). Cette thérapie est remboursée en Belgique à partir de l'âge de 12 ans depuis le 1<sup>er</sup> septembre 2022 et à partir de l'âge de 6 ans depuis le 1<sup>er</sup> février 2023 pour les patients porteurs d'au moins une mutation *F508del* (2). Outre des effets spectaculaires sur la fonction pulmonaire, la qualité de vie et la prise de poids des patients, l'ETI va également permettre une amélioration du test de la sueur avec une diminution du taux de Cl<sup>-</sup>, ce que nous avons voulu vérifier dans notre centre.

## MÉTHODES

C'est une étude rétrospective unicentrique réalisée sur le site CHC du MontLégia à Liège. Tous les patients éligibles à une thérapie ETI ont été inclus dans l'étude après un minimum de 4 semaines de traitement. Les données étaient colligées dans un tableau excell, Microsoft 2021. Le test de la sueur initial a été réalisé par titrimétrie ou conductivité et datait du diagnostic. Le test de la sueur après ETI a été réalisé via le système de collecte par iontophorèse à la pilocarpine sur Macroduct Advanced® (Elitech®). Le dosage de l'ion Cl<sup>-</sup> était réalisé par coulométrie sur le 926S Chloride Analyser (Sherwood Scientific®). Chaque résultat patient était encadré par le passage de contrôle de qualité (Sweat Controls - Elitech®).

(1) Centre de Référence Liégeois de la Mucoviscidose, CHC MontLégia, Liège, Belgique.

(2) Centre de référence liégeois de la mucoviscidose, CHR La Citadelle, Liège, Belgique.

(3) Service de Biochimie Médicale, CHC MontLégia, Liège, Belgique.

## RÉSULTATS

En mai 2023, 53 patients étaient éligibles pour une thérapie ETI, dont 49 patients ont été inclus dans l'étude. Deux patientes ont été exclues pour cause d'un arrêt du traitement suite à une grossesse pour l'une et pour un refus du traitement pour l'autre. Deux autres patients ont été également exclus car leur test de la sueur était normal, malgré une mucoviscidose authentique. Vingt patients étaient homozygotes pour la mutation *F508del*, tandis que 29 étaient hétérozygotes composites avec comme seconde mutation : une mutation à fonction minimale pour 21 patients, une mutation de classe III pour 4 patients et une mutation à fonction résiduelle pour 4 patients. Tous les tests de la sueur avant ETI avaient un taux de  $\text{Cl}^- \geq 60$  mmol/L, avec une moyenne à 103,3 mmol/L (extrêmes 69; 134). Après prise d'au moins 4 semaines de traitement par ETI, la moyenne du taux de  $\text{Cl}^-$  était de 36,7 mmol/L (extrêmes 7; 76). Seuls deux patients ont gardé un taux de  $\text{Cl}^- \geq 60$  mmol/L (Figure 1).

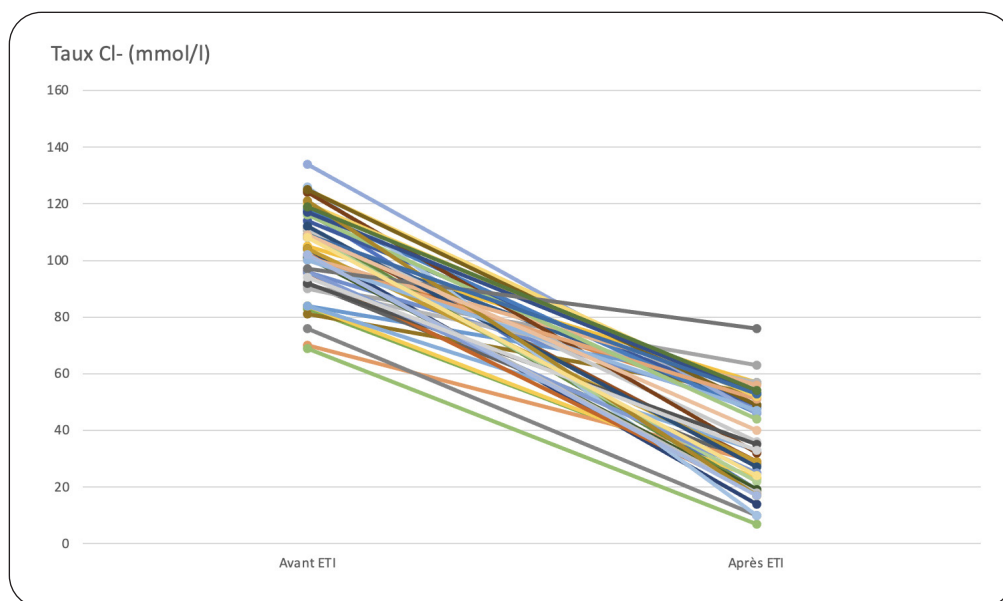
## DISCUSSION

Malgré des progrès considérables en biologie moléculaire, le test de la sueur reste l'examen de référence dans le dépistage et la prise en charge de la mucoviscidose. C'est même par-

fois sur base de deux tests pathologiques seuls que le diagnostic est posé. Le test se déroule en trois étapes. La première étape est la stimulation chimique, via un gel de pilocarpine posé sur la face interne du bras et l'application d'un courant électrique. La durée de la stimulation est en moyenne de 5 minutes. Les électrodes doivent toujours être placées du même côté, et la peau doit être saine. La deuxième étape est le recueil de la sueur. La méthode de recueil par microcapillaire non mouillant en contact direct avec la peau permet la collecte de la sueur par capillarité au fur et à mesure de sa production dans un petit tuyau souple de téflon inséré dans un collecteur et fixé au bras par un bracelet en caoutchouc. Elle dure en moyenne 30 minutes et nécessite le recueil de 20 à 80  $\mu\text{L}$  de sueur. La troisième étape est la coulométrie qui permet le dosage spécifique de l'ion  $\text{Cl}^-$  (3).

Un test de la sueur sera considéré comme normal si le taux de  $\text{Cl}^-$  est  $< 30$  mmol/L, intermédiaire si  $\geq 30$  mmol/L mais  $< 60$  mmol/L, et pathologique si la valeur est  $\geq 60$  mmol/L. Il faut cependant garder à l'esprit que certaines mutations telles que D1152H dont nos deux patients avec taux de chlorure normal sont porteurs, sont typiquement associées à des tests de la sueur normaux ou intermédiaires (3, 4). Sous ETI, ces deux patients ont toutefois amélioré leur taux de  $\text{Cl}^-$ , 25 et 23 mmol/L avant ETI, 15 et 8 mmol/L après ETI. Il faut par ailleurs noter que certaines pathologies, autres que la

Figure 1. Évolution du test de la sueur avant et après thérapie ETI



$\text{Cl}^-$  : chlorure, ETI : Elexacaftor, Tezacaftor, Ivacaftor.

mucoviscidose, peuvent amener à un taux de Cl<sup>-</sup> pathologique, sans pour autant que le patient soit porteur d'une mutation du gène CFTR (3, 5).

La prise d'ETI permet une diminution moyenne de 41,8 mmol/L après 4 semaines de traitement chez le patient porteur hétérozygote d'une mutation *F508del* et d'une autre mutation à fonction minimale, âgé ≥ 12 ans et sans modulateurs auparavant (6). Cette diminution est de 45,1 mmol/L chez les patients *F508del* homozygotes déjà sous la bithérapie Tezacaftor-Ivacaftor (7), et de 22,3 mmol/L chez les patients *F508del*/mutation de classe III sous Ivacaftor seul ou *F508del*/mutation à fonction résiduelle sous bithérapie Tezacaftor-Ivacaftor (8). Dans notre étude, cette diminution moyenne est de 66,6 mmol/L. Concernant les patients non éligibles à ETI, via des essais thérapeutiques individuels, le test de la sueur permet de démontrer la réponse thérapeutique, comme le démontre Burgel et coll., où les 45 patients considérés comme répondeurs à l'ETI, présentaient une diminution du taux de Cl<sup>-</sup> ≥ 20 mmol/L (9).

Le test de la sueur garde également son utilité lors du dépistage néonatal. Lors d'un dosage du taux de trypsine immunoréactive (TIR) ≥ P99, une recherche des 12 mutations les plus fréquentes est réalisée. Si une seule mutation est retrouvée, le test de la sueur permettra de distinguer les individus simplement porteurs de ceux réellement malades. Un test de la sueur sera également réalisé si le contrôle de TIR à J21 (pas de mutation retrouvée, et TIR ≥ P99,9) est toujours > P99 (10).

## CONCLUSION

Cet article permet de démontrer l'effet de l'ETI sur le taux de Cl<sup>-</sup> lors de la réalisation d'un test de la sueur chez les patients atteints de mucoviscidose. Ce test garde une place indispensable dans le dépistage, le diagnostic et l'évaluation de l'efficacité des modulateurs, en particulier dans les essais thérapeutiques individuels.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Di San't Agnese PA, Darling RC, Perera GA, Shea E. Sweat electrolyte disturbances associated with childhood pancreatic disease. *Am J Med* 1953;**15**:777-84.
2. Lebecque P, Bauraind O, Thimmesch M. Mucoviscidose : un regard sur la situation en Belgique en 2022. *Rev Med Liege* 2022;**77**:532-7.
3. Sermet-Gaudelus I, Munck A, Rota M, et al. «Dépistage néonatal» de la Fédération des centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose. Recommandations françaises pour la réalisation et l'interprétation du test de la sueur dans le cadre du dépistage néonatal de la mucoviscidose. *Arch Pediatr* 2010;**17**:1349-58.
4. Lebecque P, Leal T, Godding V. Mucoviscidose et test à la sueur normal. *Rev Mal Respir* 2001;**18**:443-5.
5. Cimbalo C, Tosco A, Terlizzi V, et al. Elevated sweat chloride test: is it always cystic fibrosis? *Ital J Pediatr* 2021;**47**:112.
6. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, et al. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N Engl J Med* 2019;**381**:1809-19.
7. Heijerman HG, McKone EF, Downey DG, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019;**394**:1940-8.
8. Barry PJ, Mall MA, Álvarez A, et al; VX18-445-104 Study Group. Triple therapy for cystic fibrosis Phe508del-gating and -residual function genotypes. *N Engl J Med* 2021;**385**:815-25.
9. Burgel PR, Sermet-Gaudelus I, Durieu I, et al; French CF Reference Network study group. 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* 2023;2202437.
10. Lebecque P, Lebecque O, Proesmans M, Leal T. Mucoviscidose - 2019 : mise en place du dépistage néonatal en Belgique. *Louvain Med* 2019;**138**:509-18.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Thimmesch M, Centre de référence liégeois de la mucoviscidose, CHC MontLégia, Liège Belgique.

Email : [Matthieu.thimmesch@chc.be](mailto:Matthieu.thimmesch@chc.be)