

Le point sur...

Mucoviscidose : progrès et espoirs

La mucoviscidose est, parmi les maladies rares, la plus fréquente des maladies génétiques héréditaires dans les populations d'origine européenne. Si son pronostic a été grandement amélioré par un meilleur traitement des symptômes cliniques et une meilleure prise en charge globale, elle reste cependant une maladie grave, souvent précocement mortelle. Les avancées récentes de la recherche permettent à présent d'envisager des traitements innovants (thérapie génique, approches pharmacologiques) ciblant les racines mêmes de la maladie.

(1) Collins FS (1992)
Science 256, 774-9

(2) Rowe SM *et al.*
(2005) *N Engl J Med* 352, 1992-2001

(3) Munck A, Roussey M
(2008) *Arch Pediatr* 15, S1-S6

La mucoviscidose a initialement été décrite par Dorothy Andersen dans les années 1930 sous l'appellation « fibrose kystique du pancréas » (d'où son nom anglais, *cystic fibrosis*), en raison de la fréquence des atteintes pancréatiques associées **(1)**. Par la suite, l'observation de sécrétions visqueuses (mucus) capables de former des bouchons au niveau intestinal et respiratoire a finalement amené à l'appeler en France mucoviscidose.

Dans les années 1950, Paul di Sant'Agnesse découvrit que la sueur des enfants atteints de mucoviscidose est particulièrement salée, une caractéristique à partir de laquelle a été développé le « test de la sueur », encore aujourd'hui très utilisé en diagnostic. Durant la décennie 1980, une anomalie de transport du chlore fut mise en évidence par Paul Quinton au niveau des glandes sudoripares et par Michael Knowles et Richard Boucher dans l'épithélium respiratoire **(2)**.

En parallèle, le développement des stratégies de génétique inverse a permis la chasse au gène fautif, ne requérant pas de connaissance préalable sur la protéine déficiente. Ainsi, c'est par clonage positionnel que les équipes de Francis Collins, Jack Riordan et Lap-Chee Tsui sont parvenues en 1989 à identifier le gène *CFTR* **(1,2)**. Son clonage a ouvert la voie à la thérapie génique et à l'étude de la protéine codée, CFTR, qui

ont mené aux approches pharmacologiques actuelles qui visent à restaurer (au moins partiellement) le fonctionnement d'une protéine CFTR anormale.

Le gène *CFTR* et ses mutations

La mucoviscidose est une maladie génétique autosomique récessive. En France, son incidence est d'une naissance sur 4 200, avec de fortes disparités selon les régions^{*1} **(3)**. Ce sont ainsi 200 enfants français qui naissent chaque année avec la mucoviscidose. Environ un Français sur 32 (soit deux millions de personnes) est porteur sain d'un allèle *CFTR* muté^{*2}.

Le gène, situé sur le bras long du chromosome 7 (7q31), a une taille de 230 kb et comporte 27 exons. Plus de 1 600 mutations en ont déjà été décrites^{*3}, la plus fréquente étant une délétion de trois nucléotides au niveau de l'exon 10, $\Delta F508$, qui conduit à la délétion d'une phénylalanine en position 508 et est retrouvée dans environ 70 % des cas, avec des variations importantes selon les populations **(3)**.

Les autres mutations rencontrées sont de type faux-sens, microdélétions et micro-insertions décalant le cadre de lecture, non-sens, ou affectent l'épissage. Quelques grandes délétions ont également été observées. Cependant,

*1 De 1/2 700 en Bretagne à 1/7 000 dans la région Midi-Pyrénées

*2 www.vaincrelamuco.org

*3 www.genet.sickkids.on.ca/cftr

seules quelques-unes de ces mutations sont retrouvées chez plus de 1 % des patients, comme par exemple les mutations G542X, G551D, W1282X et N1303K. Certaines n'ont d'ailleurs été identifiées que chez un seul individu (mutations « privées »).

La protéine CFTR

Protéine transmembranaire de 1 480 acides aminés (170 kDa environ pour la forme mature), CFTR appartient à la superfamille des protéines ABC⁴. Elle comporte deux domaines NBD (*nucleotide binding domain*) capables de fixer l'ATP et deux domaines MSD (*membrane spanning domain*) qui forment chacun six hélices transmembranaires, ainsi qu'un domaine particulier, dit régulateur (*figure ci-contre*).

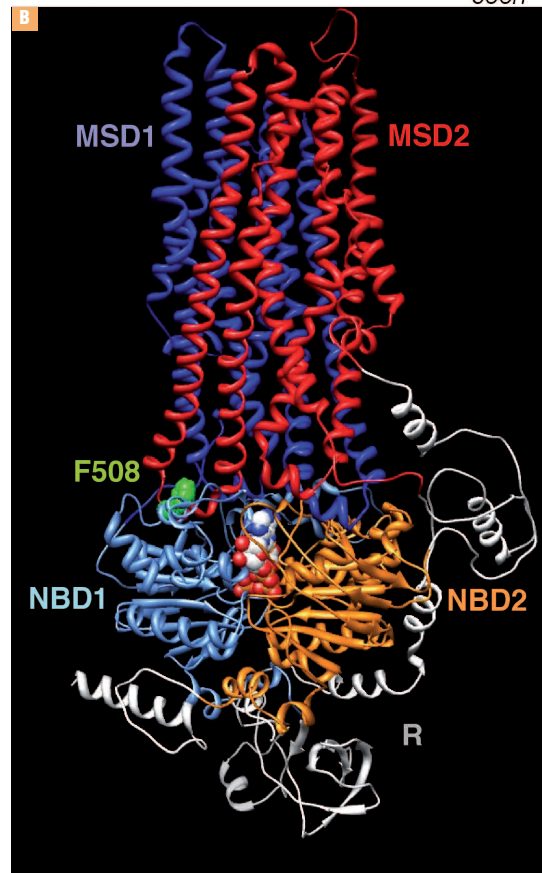
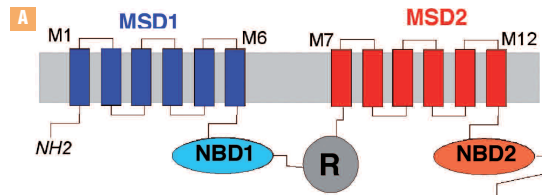
Les domaines NBD1 murin et humain ont été étudiés par cristallographie et des modèles moléculaires de la structure 3D de CFTR ont pu être établis par homologie à partir de structures d'autres protéines ABC. Un modèle atomique des états ouvert et fermé de CFTR a notamment été proposé (4). Ces travaux indiquent que les domaines MSD1 et MSD2, dont les hélices sont enchevêtrées, forment un canal transmembranaire. Les domaines NBD1 et NBD2 constituent, eux, un dimère situé sous les MSD et pouvant fixer deux molécules d'ATP. Le résidu F508, absent dans la forme $\Delta F508$, se trouve à la surface du domaine NBD1, en contact avec la partie transmembranaire de la protéine. CFTR est localisée à la membrane apicale des cellules où elle a un rôle de canal chlore ATP- et AMPc-dépendant (*figure ci-contre*).

Les mutations de CFTR entraînent des anomalies de la protéine qui peuvent être regroupées en six classes (*encadré p. 58*), selon leurs conséquences fonctionnelles (2). La très grande variabilité clinique de la maladie est liée à ces différentes mutations. Cependant, la corrélation génotype-phénotype est loin d'être parfaite, des malades aux génotypes identiques ayant fréquemment des atteintes fort différentes.

Aspects cellulaires et physiopathologiques

CFTR est donc un canal chlore localisé dans la partie apicale des cellules des tissus épithéliaux à fonction exocrine, qui permet la sortie de chlore au niveau des voies digestives et respiratoires. La protéine inhibe également le canal ENaC (*epithelial sodium channel*), impliqué dans l'entrée de sodium à l'apex des cellules.

Comme son nom l'indique, CFTR est donc un régulateur de la conductance ionique transmembranaire. Son action sur les transports ioniques influe sur les mouvements de l'eau. La protéine contribue ainsi à l'hydratation de la surface externe des cellules et du mucus qui les recouvre. En revanche, dans la mucoviscidose, son dysfonctionnement entraîne la formation, par déshydratation, d'un mucus hypervisqueux, dont la stagnation engendre des occlusions intestinales et fait le lit des infections opportunistes au niveau pulmonaire.



* Inserm U613, IFR148 ScInBioS, Université de Bretagne occidentale, UEB, CHU de Brest
** Vaincre La Mucoviscidose, Paris fdufour@vaincrelamuco.org
*** Institut Cochin, Inserm U1016, CNRS UMR8104, Université Paris Descartes, Hôpital Cochin Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Paris
• Conseil scientifique, Vaincre La Mucoviscidose
•• Comité stratégique de la recherche, Vaincre La Mucoviscidose

⁴ Protéines à ATP-binding cassette

(4) Mornon JP et al. (2009) *Cell Mol Life Sci* 66, 3469-88

© I. CALLEBAUT/CNRS UMR7590

Figure 1 - La protéine CFTR

A. Cette représentation simplifiée de la protéine dans la membrane montre les deux domaines membranaires (MSD) avec leurs six hélices transmembranaires (M) respectives, les domaines de liaison à l'ATP (NBD) et le domaine régulateur (R).

B. Repliement probable de CFTR dans sa forme ouverte, qui permet le passage de Cl⁻ dans le canal formé par MSD1 et MSD2. Modèle obtenu par homologie avec le transporteur ABC bactérien Sav1866, dont la structure expérimentale a été déterminée par cristallographie (4). Le dimère formé par NBD1 et NBD2 (dimère qui fixe et hydrolyse l'ATP, fournissant l'énergie nécessaire à l'ouverture et à la fermeture du canal) est la partie la plus affinée du modèle, tandis que la structure de R (où CFTR est phosphorylée par la protéine kinase A, elle-même activée par l'AMPc – d'où le caractère AMPc-dépendant de CFTR) est plus hypothétique. Est également représenté l'acide aminé F508 (vert), situé à l'interface de NBD1 et des domaines membranaires.

CFTR participe ainsi à l'équilibre hydro-électrolytique entre les deux faces de la membrane. Une différence de potentiel transépithéliale est mesurable, notamment dans la muqueuse nasale. En cas de muco-

Le point sur...

viscidose, elle est significativement plus élevée (en valeur absolue). Par ailleurs, au niveau cutané, la maladie se traduit par une anomalie de la réabsorption de chlore par l'épithélium des canaux excréteurs des glandes sudoripares, d'où une sueur riche en NaCl.

Enfin, CFTR n'est sans doute pas un simple canal chlore : il pourrait remplir d'autres fonctions, en plus de la régulation d'autres canaux, telles que le transport de bicarbonate ou d'ATP, la régulation du pH des organites intracellulaires... En effet, il s'agit d'une protéine ABC, tout comme la protéine MDR (*multidrug resistance*) – capable d'exporter hors de la cellule des substances très diverses et donc impliquée dans la résistance des tumeurs aux molécules de la chimiothérapie.

Principales manifestations cliniques et variabilité

La mucoviscidose touche l'ensemble des tissus épithéliaux à fonction exocrine de l'organisme. Multiviscérale, elle peut affecter les voies respiratoires (bronches, cavités nasales...), le tractus digestif (intestins, pancréas, foie et voies biliaires), les conduits des organes génitaux (canaux déférents chez l'homme) et les glandes sudoripares. Le tableau clinique est donc très variable d'un patient à l'autre.

Du point de vue digestif, un iléus méconial (occlusion intestinale due à un méconium trop épais) est souvent observé en période néonatale et peut être directement détecté par échographie chez le fœtus. Une occlusion intestinale aiguë peut cependant survenir à tout âge. L'insuffisance pancréatique exocrine, très fré-

quente, cause une mauvaise absorption des graisses et des vitamines liposolubles (A, D, E et K), qui entraîne une diarrhée grasseuse pouvant conduire à une insuffisance de croissance, un retard pubertaire... La carence en vitamine D entraîne, elle, un défaut de minéralisation osseuse. Un diabète insulino-prive et une pancréatite peuvent également survenir. Enfin, une atteinte hépatobiliaire, liée à l'obstruction des voies biliaires, est fréquente et évolue parfois vers la cirrhose biliaire.

Les manifestations pulmonaires sont la première cause de morbidité et de mortalité. L'atteinte des bronchioles semble très précoce dans l'évolution de la maladie. Il se met progressivement en place une inflammation chronique des bronches avec des épisodes de surinfection bactérienne, qui génèrent un cercle vicieux et détruisent progressivement le tissu pulmonaire. L'infection par *Staphylococcus aureus* survient généralement plus tôt que la colonisation par *Pseudomonas aeruginosa*, étape critique de l'évolution de la maladie.

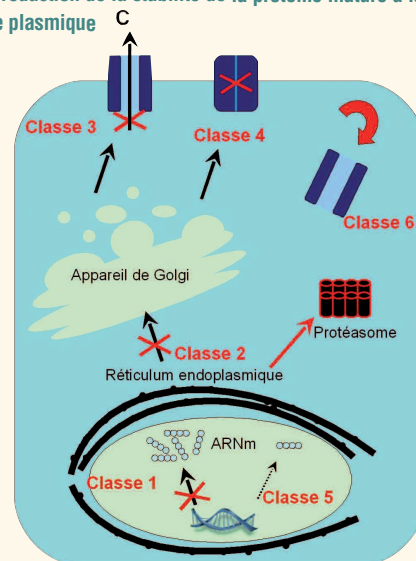
Si l'inflammation semble inhérente à la mucoviscidose et existe avant toute infection, il est clair que l'une favorise l'autre. L'histoire naturelle de l'atteinte pulmonaire consiste donc en une dégradation progressive de l'état respiratoire, menant à une insuffisance respiratoire terminale requérant une transplantation pulmonaire.

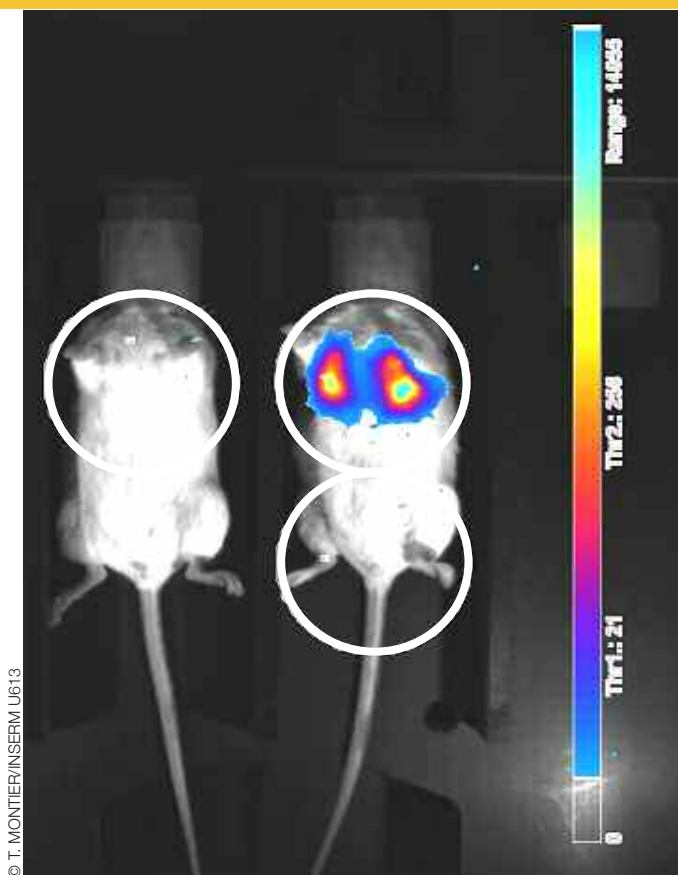
Enfin, chez l'homme, les manifestations génitales de la maladie sont une stérilité due à une azoospermie (par agénésie bilatérale des canaux déférents). Chez la femme, s'il existe une hypofertilité liée à des anomalies de la glaire cervicale, la survenue d'une grossesse n'est plus exceptionnelle : de nombreuses

Les six classes de mutations de CFTR

- **Classe 1 : défaut de synthèse de CFTR** (codons stop prématurés et mutations décalant la phase de lecture)
- **Classe 2 : défaut de maturation de CFTR**, donc avec absence de la protéine à la membrane plasmique (CFTR est une protéine glycosylée dont la biosynthèse implique le passage par le réticulum endoplasmique [RE] – où ont lieu le repliement 3D, le début de la N-glycosylation et un « contrôle de qualité » – puis par l'appareil de Golgi – où se fait la glycosylation mature). $\Delta F508$ est un exemple typique de cette classe de mutation : des recherches récentes suggèrent que l'absence du résidu $\Delta F508$, situé dans une zone critique d'interaction entre des domaines différents de la protéine, ne permet pas un repliement global correct de la protéine. La protéine $\Delta F508$ mal repliée est alors reconnue par le contrôle de qualité du RE puis dégradée par le protéasome et il y a absence de la forme glycosylée mature (du fait de l'absence de passage par le Golgi).
- **Classe 3 : perturbation de la régulation du canal chlore** (G551D en est un exemple : la protéine mutée est normalement localisée à la membrane plasmique, mais sa régulation est perturbée du fait de l'implication du résidu G551 dans la fixation de l'ATP)
- **Classe 4 : altération de la conduction du canal chlore** (par exemple R117H et R334W, qui affectent une arginine, résidu basique de charge positive)

- **Classe 5 : diminution des ARNm CFTR normaux** (mutations du promoteur du gène *CFTR* et mutations affectant l'épissage des transcrits)
- **Classe 6 : réduction de la stabilité de la protéine mature à la membrane plasmique**





© T. MONTIER/INSERM U613

Figure 2 : Transfection non-virale chez la souris

Souris de droite : expression du transgène rapporteur Luciférase. Cette dernière est détectée au niveau de l'aire pulmonaire par bioluminescence *in vivo* (appareil NightOwl II, Berthold) après injection intraveineuse de plasmide Luc complexé avec le lipide cationique BSV4 (plate-forme IBISA SynNanoVect, Brest).

Souris de gauche : contrôle négatif

patientes atteignent actuellement l'âge adulte grâce à une prise en charge précoce et à de meilleurs traitements symptomatiques.

L'histoire naturelle de la maladie est très variable et va du décès précoce durant l'enfance, par atteinte pulmonaire très sévère, à des formes frustes compatibles avec une survie prolongée, en passant par des formes progressives associant insuffisance pancréatique et détérioration progressive du poumon chez le jeune adulte. La sévérité dépend a priori de la mutation de *CFTR*, celles de classes 1 et 2 étant souvent plus graves que celles de classes 3 et 4 (**encadré ci-contre**).

Ainsi, l'homozygotie $\Delta F508/\Delta F508$ (classe 2) est souvent associée à la forme typique de la maladie, avec insuffisance pancréatique et atteinte pulmonaire sévère, tandis que la mutation R117H (classe 4) est généralement – mais pas systématiquement – responsable de formes moins graves, avec conservation de la fonction pancréatique externe. Des évolutions très différentes peuvent toutefois être observées chez des patients de même génotype, ce qui laisse penser que la sévérité de la maladie pourrait également dépendre d'autres facteurs, génétiques ou environnementaux. De récentes recherches ont ainsi visé à identifier des gènes « modificateurs » mais se sont avérées très délicates, de par le grand nombre de marqueurs génétiques en jeu et l'effectif élevé de patients à considérer.

Diagnostic et dépistage néonatal

Un premier cas de mucoviscidose dans une famille qui n'en présente pas peut classiquement être suspecté devant des signes cliniques évocateurs et confirmé par le test de la sueur (chlore sudoral > 60 mM) et via la recherche des mutations les plus fréquentes. Si ce génotype ciblé est négatif, l'ensemble des exons est alors analysé.

Dans les familles où sévit la maladie, en cas de projet parental, il est possible de rechercher la mutation familiale incriminée. Si les deux membres du couple sont hétérozygotes, un diagnostic prénatal lui sera proposé en cas de grossesse. Si le couple a déjà un enfant atteint, la mutation est recherchée directement chez ce dernier, puis un diagnostic prénatal est proposé. En France, quelques diagnostics préimplantatoires ont été réalisés pour des familles déjà touchées.

En France, depuis 2002, un dépistage néonatal systématique est réalisé par dosage de la trypsine immunoréactive sur une goutte de sang prélevée à la maternité, afin de permettre une prise en charge précoce et un meilleur pronostic. La détection d'un niveau supérieur à 60 $\mu\text{g/L}$ conduit à la recherche de mutations. Entre 2002 et 2006, sur environ 3,5 millions de nouveau-nés, plus de 800 cas de mucoviscidose ont été dépistés.

Prise en charge et traitement symptomatique

Bien que limitée, l'espérance de vie des malades est en progrès constant. En France, elle est passée de sept ans en 1965 à 46 ans pour un enfant né en 2006, grâce à l'amélioration des traitements des symptômes et à la prise en charge globale et précoce de la maladie.

Le traitement symptomatique de l'atteinte des voies aériennes repose essentiellement sur la kinésithérapie pour évacuer les sécrétions et sur l'antibiothérapie pour prévenir et contrôler les infections. Pour fluidifier le mucus, on utilise les mucolytiques et la rhDNase, une désoxyribonucléase humaine recombinante qui hydrolyse les longues molécules d'ADN issues de débris bactériens et cellulaires parfois présents dans le mucus, qui contribuent à l'épaissir. Des anti-inflammatoires (notamment des corticoïdes) et des bronchodilatateurs peuvent également être prescrits. Dans les atteintes les plus sévères, l'oxygénothérapie devient indispensable et une transplantation pulmonaire est à envisager. En France, la première greffe pulmonaire chez un malade de la mucoviscidose date de 1988. La mucoviscidose est actuellement la première indication de greffe pulmonaire et celle qui donne les meilleurs résultats.

Un traitement des manifestations digestives – prescription d'extraits pancréatiques gastrorésistants, de

Le point sur...

supplémentation en vitamines et en calories... – est également essentiel car un mauvais état nutritionnel peut provoquer un retard staturo-pondéral important et aggraver l'état respiratoire.

Le traitement de la mucoviscidose passe aussi par celui d'autres manifestations cliniques (osseuses, ORL...), par des conseils d'hygiène de vie, des vaccinations... De plus, la prise en charge globale de la maladie doit également prendre en considération l'éducation du patient, sa qualité de vie, sa scolarité ainsi que ses projets professionnels et familiaux. Le recours à un soutien psychologique est souvent nécessaire.

La prise en charge de la mucoviscidose est donc pluridisciplinaire. Des centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM) ont donc été créés en 2002, dans le but de mettre le patient au cœur du réseau de soins. Ils sont le fruit d'une collaboration entre milieux médical, associatif et autorités de santé. Un tel centre a notamment pour mission de définir la stratégie thérapeutique, coordonner les soins et mettre en place une démarche d'évaluation.

L'amélioration des soins repose également sur la connaissance de la population atteinte par la maladie. Pour cela, l'association Vaincre La Mucoviscidose a créé en 1992 l'Observatoire national de la mucoviscidose, devenu en 2006 le Registre français de la mucoviscidose, une base de données accessibles aux médecins et chercheurs qui en 2007 recensait 5 140 patients, sur environ 6 000 en France⁵.

La recherche de traitement des symptômes de la mucoviscidose est très active. Par exemple, une meilleure connaissance des gènes des bactéries à l'origine de la plupart des infections (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* et *Burkholderia cepacia*) pourrait déboucher sur de nouvelles thérapies anti-infectieuses, notamment par l'utilisation d'inhibiteurs de la production de facteurs de virulence et d'antibiotiques capables d'échapper aux mécanismes de résistance.

Autre voie envisagée, la mise au point d'un vaccin contre *P. aeruginosa* reste d'actualité, même si aucun essai n'est pour l'instant concluant. Les recherches s'orientent également vers les interactions entre partenaires cellulaires (polynucléaires neutrophiles, par exemple) et chimiques impliqués dans l'inflammation, afin de contrer les mécanismes pro-inflammatoires ou de stimuler ceux qui sont anti-inflammatoires. Enfin, en 2008, Vaincre La Mucoviscidose a lancé, avec le soutien de l'association Grégory Lemarchal, un important programme de recherche en transplantation pulmonaire, unique en Europe, portant sur des aspects très divers de la greffe (chirurgicaux, immuno-logiques, infectieux, psychologiques...).

Thérapie génique et thérapie de la protéine

Le traitement des symptômes reste très lourd (plusieurs heures et plusieurs dizaines de gélules par jour) et beaucoup de malades meurent encore relativement jeunes, en moyenne à 24 ans. Il faut donc mettre au point des traitements innovants capables de créer une

véritable « rupture thérapeutique ». Actuellement, l'accent est mis sur les recherches concernant le traitement de l'origine de la maladie, porteuses de grands espoirs pour le futur.

Thérapie génique

Le clonage de *CFTR* a ouvert la voie à la thérapie génique. En raison de la gravité des complications pulmonaires, c'est l'épithélium respiratoire qui constitue le tissu cible pour le transfert de gènes. Le vecteur, qui transporte le gène sain, peut ainsi être administré directement au niveau des voies aériennes, par instillation ou aérosol. En raison du renouvellement permanent de l'épithélium respiratoire, la thérapie génique devra vraisemblablement être répétée dans le temps, à moins de parvenir à transférer efficacement des cellules souches de l'épithélium respiratoire.

La trentaine d'essais cliniques de thérapie génique contre la mucoviscidose a commencé avec des vecteurs adénoviraux (notamment aux États-Unis, mais aussi à Lyon, par aérosol, en 1994 (5)), puis des lipides cationiques et des vecteurs viraux de type AAV (*adeno-associated virus*) (6), avec un transfert de gènes globalement peu efficace et transitoire. Une correction partielle du flux de chlore a parfois été observée, mais les adénovirus ont causé des réactions inflammatoires importantes. On cherche donc à présent à les modifier pour les rendre moins toxiques, tout en conservant leur efficacité.

Les AAV ont donné des signes encourageants lors d'un essai pilote (amélioration de la fonction respiratoire, diminution de l'IL8 dans les expectorations), mais sans confirmation lors d'un essai clinique incluant plus de patients.

Les essais cliniques (essentiellement britanniques) avec des vecteurs synthétiques ont permis des réadmissions efficaces, ce qui pourrait aider à pallier leur efficacité moindre. Toutefois, un syndrome pseudo-grippal transitoire (peut-être lié à la présence de motifs CpG non-méthylés dans le plasmide) a parfois été observé (6). Des travaux actuels, basés sur une collaboration étroite entre chimistes et biologistes, tentent de développer des vecteurs plus efficaces et moins toxiques (figure 2) (7-8). Enfin, des études précliniques récentes menées avec des vecteurs lentiviraux, qui n'ont pas encore été utilisés chez des patients mucoviscidosiques, semblent prometteuses en termes de transfection à long terme, d'efficacité de réadministration et d'immunogénicité.

Au Royaume-Uni, le *UK Cystic Fibrosis Gene Therapy Consortium*, qui regroupe des laboratoires de Londres, d'Oxford et d'Édimbourg, est actuellement engagé dans une étude pilote⁶ impliquant une trentaine de patients, dans laquelle est testée l'administration unique, par inhalation, d'un vecteur synthétique (le lipide cationique GL67 de Genzyme), qui a déjà montré une certaine efficacité lors d'un essai antérieur et lors de travaux précliniques menés chez des souris CF modèles de la mucoviscidose et chez la brebis adulte normale (6). Ici, ce vecteur transporte un gène *CFTR* dépourvu de motifs CpG, des travaux chez la souris ayant montré qu'un tel gène peut fonc-

(5) Bellon G et al. (1997) *Hum Gene Ther* 8, 15-25

(6) Griesenbach U, Alton EW (2009) *Adv Drug Deliv Rev* 61, 128-39

(7) Montier T et al. (2008) *Curr Gene Ther* 8, 296-312

(8) Martin B et al. (2005) *Curr Pharm Des* 11, 375-94

tionner très longtemps (9). Un vaste essai clinique randomisé consistant en une série d'administrations répétées (une par mois environ) pendant environ un an est envisagé par la suite.

Enfin, on peut imaginer pouvoir un jour prélever des cellules souches chez le patient, les corriger génétiquement ex vivo puis les réimplanter pour repeupler l'épithélium respiratoire. Si un tel scénario semble encore fort lointain, des chercheurs rémois sont parvenus à former un épithélium respiratoire d'aspect normal par réimplantation de cellules souches embryonnaires chez la souris (10).

Thérapie de la protéine

Des étapes ont également été franchies dans la compréhension de la biosynthèse et du fonctionnement de la protéine normale, et on peut aujourd'hui identifier par criblage à haut-débit des molécules capables de restaurer ou stimuler le fonctionnement d'une CFTR mutée. Certaines d'entre elles font déjà l'objet d'essais cliniques. Une stratégie alternative et complémentaire (*drug design*) exploite le récent modèle 3D de CFTR pour concevoir « sur mesure », de novo ou à partir de molécules identifiées par criblage, des molécules capables d'agir spécifiquement sur le défaut de la protéine.

Parmi les molécules utilisées dans cette approche protéique, les correcteurs agissent sur le défaut de maturation des mutants CFTR de classe 2, tel $\Delta F508$. Les protéines mutées peuvent alors migrer jusqu'à la membrane cellulaire, où elles sont généralement capables de remplir (même partiellement) leur rôle. Dans ce cadre, le Miglustat d'Actélon, déjà utilisé contre la maladie de Gaucher⁷, n'a pour le moment pas donné de résultat clair en évaluation clinique contre la mucoviscidose (11,12). Un autre correcteur, le Vx-809 de Vertex, est actuellement en phase II d'essai clinique chez des patients homozygotes $\Delta F508$ (13).

Les activateurs, eux, stimulent le fonctionnement d'une CFTR mutée mais correctement localisée à la membrane cellulaire (mutants de classes 3, comme G551D, et 4). Une étude clinique de phase III a débuté pour le Vx-770 de Vertex, la phase II ayant été concluante chez des patients G551D. Il faudra probablement combiner un activateur avec un correcteur pour les mutations de classe 2 comme $\Delta F508$.

Certaines molécules n'agissent pas sur CFTR mais sur d'autres canaux (11). Ainsi, le Dénufofol (INS37217, Inspire Pharmaceuticals) et le Moli-1901 (lancovotide, Lantibio-AOP Orphan Pharmaceuticals AG), respectivement en phase III et II d'essais cliniques, activent des canaux chlore calcium-dépendants. Des inhibiteurs du canal épithélial sodique ENaC sont également dans le pipeline, à l'image du GS-9411 de Gilead Science. Enfin, l'identification par une approche protéomique de protéines capables d'interagir avec CFTR pourrait elle aussi permettre de découvrir de nouvelles pistes thérapeutiques.

De leur côté, les mutations de classe 1 (codons stop prématurés) constituent un cas particulier, puisqu'elles sont caractérisées par l'absence de protéine CFTR. La stratégie consiste ici à identifier des molécules permettant la « translecture » des codons stop prématurés

et par conséquent la formation d'une protéine entière. Après de premières études cliniques avec des aminoglycosides⁸, la molécule PTC124 (*Ataluren*, *PTC Therapeutics*) a donné des résultats suffisamment bons en phase II pour passer en phase III (14). Elle est d'ailleurs également testée pour le traitement d'autres maladies génétiques, comme la myopathie de Duchenne, chez des patients porteurs de mutations non-sens⁹.

Vers une organisation internationale des essais cliniques

L'accroissement du nombre d'essais, dû aux progrès de la recherche, rend indispensable une excellente organisation de la recherche clinique afin d'aboutir à de réels traitements dans les meilleurs délais. Le temps du nécessaire balbutiement clinique doit être raccourci au maximum car le temps de la recherche n'est pas celui des familles ! À travers la création du réseau TDN (*Therapeutic Development Network*), la fondation américaine de lutte contre la mucoviscidose CFF (*Cystic Fibrosis Foundation*) s'est ainsi employée à favoriser l'émergence d'une véritable « culture des essais cliniques » dans le but de tester vite et bien les nouvelles molécules.

En Europe, la *European Cystic Fibrosis Society* (ECFS) a fondé en 2008 le réseau ECFS-CTN (*Clinical Trial Network*) dans le but d'optimiser l'organisation d'essais cliniques multicentriques, en coordination avec les réseaux nationaux, les associations de patients et l'industrie pharmaceutique. En France, un réseau national a ainsi été créé sur l'initiative de l'association Vaincre La Mucoviscidose et en collaboration avec la Fédération des CRCM. L'ensemble de ces réseaux travaille évidemment de concert pour mettre en place des essais cliniques de qualité et aussi pour améliorer et harmoniser les bonnes pratiques de recherche clinique. Avec pour but ultime d'aboutir à une organisation de la recherche clinique au niveau mondial et d'apporter des solutions thérapeutiques le plus vite possible aux patients. ●

Depuis sa création en 1965, l'association Vaincre La Mucoviscidose a porté un maximum d'effort au développement et au soutien financier de la Recherche. Association de patients et de familles, elle s'appuie à travers son comité stratégique de la recherche et son conseil scientifique sur des experts rigoureux et reconnus.

Elle a ainsi pu donner en France un élan particulièrement dynamique et novateur à la recherche sur la mucoviscidose. Aujourd'hui, en partenariat avec le monde des soignants et des scientifiques, elle espère porter un coup fatal à la maladie.

Très attentive à tout ce qui touche à la santé du patient, aussi bien physique, morale que sociale, Vaincre La Mucoviscidose l'accompagne et l'aide dans tout ce qui concerne sa vie au quotidien. Elle se préoccupe particulièrement aujourd'hui des patients adultes dont le nombre grandissant pose de nouvelles questions en termes de soins, mais aussi de vie en société.

L'association met sa confiance dans la communauté scientifique européenne et mondiale pour faire de l'espoir de guérir une réalité.

Jean Lafond
Président de Vaincre La Mucoviscidose
www.vaincrelamuco.org

(9) Hyde SC *et al.* (2008) *Nat Biotechnol* 26, 549-51

(10) Coraux C *et al.* (2005) *Am J Respir Cell Mol Biol* 32, 87-92

(11) Norez C *et al.* (2006) *FEBS Lett* 580, 2081-6

(12) Norez C *et al.* (2009) *Am J Respir Cell Mol Biol* 41, 217-25

(13) Clunes MT, Boucher RC (2008) *Curr Opin Pharmacol* 8, 292-9

(14) Kerem E *et al.* (2008) 372, 719-27

⁷ Maladie génétique

caractérisée par une

surcharge lysosomale

⁸ Antibiotiques agissant

au niveau des ribosomes

bactériens

⁹ <http://clinicaltrials.gov>