

Que se passe-t-il au front?

Dernières percées

Ces deux dernières décennies, il y a eu de nets progrès dans l'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose (CF), ainsi que dans leur qualité de vie. Ces changements impressionnants sont dus à différents facteurs: des médicaments plus efficaces, certes, mais aussi une amélioration sur le plan de la nutrition et une prise en charge spécialisée par des équipes CF dans de petits ou grands centres CF.

On cherche toujours plus à reconnaître le plus tôt possible les problèmes, tels qu'une colonisation des voies respiratoires par le *Pseudomonas aeruginosa*. C'est pourquoi beaucoup d'études ont porté ou portent encore sur la recherche de méthodes permettant réellement de déceler de petits changements ou de reconnaître une infection précoce, afin de pouvoir mettre en œuvre au plus tôt des traitements efficaces.

Cela dit, l'intervention est encore trop tardive. Que faut-il entendre par là. En fait, l'identification des effets de la mucoviscidose se fait toujours plus tôt et le traitement est toujours plus efficace, mais ce sont encore et toujours les effets et non les causes que nous traitons. Comme nous soignons « seulement » les manifestations de la maladie, nous pratiquons en d'autres termes une « symptomathérapie ». Donc, notre but est et doit être de développer une forme de thérapie préventive qui nous permettra de traiter la maladie à sa base et d'éviter ainsi le développement de dommages conduisant à l'apparition des symptômes et à l'évolution de la maladie. Ces dernières années, la presse a publié à plusieurs reprises des communiqués disant qu'on avait trouvé un traitement

pour la mucoviscidose; vous vous souvenez peut-être d'un article sur le curcuma (épice du curry) paru dans «Stern».

Que se passe-t-il au front de la recherche?

Pourra-t-on compter sur de nouveaux médicaments ces prochaines années?

La connaissance toujours plus détaillée des fondements de la mucoviscidose et des processus et mécanismes menant du défaut génétique aux manifestations de la maladie permet aujourd'hui, par des méthodes spéciales, de rechercher de nouvelles substances actives pouvant être utilisées dans la thérapie. Il y a p. ex. le criblage à haut débit (High Throughput Screening). À l'aide d'automates d'analyse, un grand nombre de substances actives sont testées, puis, comme avec des cribles toujours plus fins, le bon grain est séparé de l'ivraie. Ces nouvelles substances actives agissent à différents endroits et la plupart visent à améliorer les troubles métaboliques du sel dans les cellules ou, du moins, à les normaliser.

On connaît à ce jour plus de 1500 mutations (modifications du patrimoine génétique) provoquant une mucoviscidose. On distingue en outre cinq classes de mutations. Elles diffèrent par le degré de perturbation de la protéine CFTR. Cette protéine forme le canal d'échange du sel à la surface des cellules, par exemple, des cellules muqueuses des voies respiratoires, ou plus précisément le canal à ions chlorure (autrement dit, une partie du chlorure de sodium, c.-à-d. du sel). Dans l'une de ces classes de mutations, la protéine CFTR, malformée en raison de la modifi-



cation génétique, est retirée de la circulation et détruite par un système de contrôle de qualité (sorte de « correcteurs » interne à la cellule. On peut alors, à l'aide de « correcteurs », tenter de réparer dans la production de la protéine CFTR les erreurs dues aux mutations. Dans d'autres classes de mutations, la protéine CFTR est bel et bien formée, mais elle fonctionne mal, c.-à-d. que la capacité de transport des ions chlorure est fortement réduite. Il s'agit donc de restaurer ou d'améliorer la fonction de la protéine CFTR en recourant à des « potentiateurs ».

Aux Etats-Unis, la firme Vertex Pharmaceutical a développé une substance active dont le nom de code est VX-770. Cette substance – un « potentiateur » – améliorerait jusqu'à 50% la fonction de la CFTR. Une étude sur le point d'aboutir en examine actuellement l'effet et la sécurité chez un groupe de 20 patients CF (une étude dite de phase II). Les résultats sont tout à fait impressionnants. On constate une amélioration des fonctions pulmonaires allant jusqu'à 10% et une nette amélioration du test de la sueur durant ce traitement de deux semaines. Toutefois, on a tout d'abord pris uniquement un groupe de patients présentant une mutation bien spécifique (G551D).

Actelion, une firme d'Allschwil, en Suisse, étudie actuellement une autre substance, le Miglustat. Il s'agit d'un « correcteur » qui corrigerait la CFTR chez les patients atteints de la mutation DeltaF508. Le Miglustat est censé augmenter la teneur des cellules en magnésium, ce qui permet manifestement à la protéi-

ne CFTR de se plier normalement. Cette dernière échappe ainsi à la « police cellulaire » et parvient à la surface de la cellule où elle peut jouer son rôle. L'efficacité de cette substance est également testée dans une étude de phase II menée auprès de 25 patients. Les résultats de cette étude sont attendus pour la fin 2008.

Chez l'un des groupes de mutations, la protéine CFTR ne peut guère être synthétisée. Toutefois, une substance similaire à la gentamycine (antibiotique), le PTC124 permet à la cellule de former une protéine CFTR presque normale. En août dernier, les résultats d'une étude israélienne ont été publiés dans la célèbre revue « Lancet ». Dans cette étude, 23 patients adultes, souffrant tous d'une forme sévère de la mucoviscidose, ont été traités pendant 14 jours avec cette nouvelle substance. On a pu constater une nette amélioration du transport du sel, ainsi qu'une amélioration de la fonction pulmonaire. Jusqu'ici, les effets de ce traitement différaient fortement selon les études cliniques.

Le médicament le plus avancé dans le développement clinique semble être le Denufosol. Cette substance est fabriquée et étudiée par la firme Inspire Pharmaceutical aux Etats-Unis. Elle agit en se fixant aux récepteurs P2Y2 de la surface de la cellule et en activant un canal de remplacement pour les ions chlorure sur la cellule. Cela permet d'améliorer le métabolisme du sel malgré le dysfonctionnement de la protéine CFTR. Il en résulte une meilleure expectoration. Contrairement aux substances présentées jusqu'ici, le Denufosol est inhalé. Les premières études ont montré que l'effet est positif, avec une amélioration des fonctions pulmonaires, et qu'une inhalation 3 fois par jour est sûre. Depuis juillet 2006, une grande étude est en cours: l'étude « TIGER » (Transport of Ions to Generate Epithelial Rehydration). Celle-ci

prendra fin cette année. Les patients rapportent des résultats très différents: d'un effet minime à une grande amélioration des fonctions pulmonaires.

Une autre substance pouvant activer ce canal à sel est le Moli1901. Cette substance a été développée à l'origine comme antibiotique et ce n'est que plus tard qu'on a découvert qu'elle pouvait aussi activer les canaux à sel. Une première étude menée auprès de patients souffrant de mucoviscidose a montré que la conductibilité ionique du sel dans les muqueuses nasales pouvait être améliorée. Les adultes CF ont présenté une nette amélioration de leur fonction pulmonaire au cours d'un traitement de 28 jours sous Moli1901. D'autres études en cours ont pour but de montrer si cette substance est une vraie option thérapeutique pour les patients CF.

Qu'en est-il de la thérapie génique?

Dans cette thérapie, on tente d'introduire dans les cellules des voies respiratoires l'information génétique correcte par le biais d'un gène CFTR sain et de rendre ainsi possible la production de protéines CFTR normales. En laboratoire, on est en effet parvenu à faire que des cellules de patients CF produisent une protéine CFTR normale, en transférant du matériel génétique « sain » dans cette cellule. Mais dans la vie réelle, il y a encore de grands problèmes à surmonter. L'idée est, par exemple, d'inhaler ces gènes sains fixés à des virus. Cependant, les muqueuses des voies respiratoires présentent une série de fonctions de défense très efficaces, qui empêchent en grande partie l'introduction de ces gènes dans les cellules. Ces fonctions de défense se sont développées au cours de millions d'années, pour empêcher l'invasion des poumons par des agents pathogènes tels que les virus. Une autre barrière est constituée par l'épais mucus à la surface des cellules des voies

respiratoires, qui rendent encore plus difficile la pénétration du « transporteur de gènes » (appelé aussi vecteur) dans la cellule. La percée de ces défenses constitue le plus grand défi à ce jour; aucune solution satisfaisante n'y a encore été apportée. Deux essais cliniques sont arrivés à leur terme. Le premier consistait avant tout à tester la sécurité de la thérapie génique. Il a atteint son objectif et a aussi montré, de manière satisfaisante, une amélioration de la fonction pulmonaire chez les patients. Un second essai, plus important, a également démontré la sécurité de la thérapie, mais n'a pas permis d'observer une amélioration de la fonction pulmonaire.

En Grande-Bretagne, trois universités ont formé un consortium de recherche. Il s'agit du « UK Gene Therapy Consortium », qui est le groupe le plus important dans la recherche et la mise au point de la thérapie génique pour la mucoviscidose. Depuis le mois d'août 2007, une grande étude clinique recrute des patients dont plus d'une centaine doivent être soignés par thérapie génique. Les données de cette étude sont attendues pour 2010 au plus tard.

La thérapie par cellules souches est une autre approche thérapeutique, très discutée. Les cellules souches sont de jeunes cellules immatures, capables de se développer en différentes cellules, par exemple, en des cellules muqueuses des voies respiratoires. Le but est de cultiver ces cellules souches et de leur implanter un gène CFTR sain. On envisage ensuite de réinjecter ces cellules dans le sang du patient (transfusion), en espérant qu'elles migreront vers les voies respiratoires et s'y installeront. On pense que si un nombre suffisant de ces cellules se fixent dans les voies respiratoires, elles stimuleront la production de cellules avec une fonction CFTR normale et soigneront ainsi la maladie. Divers essais sur des animaux ont montré des résultats intéressants. Cela dit, la re-



cherche dans ce domaine en est encore à ses balbutiements. Il faudra encore des années jusqu'à ce qu'une application clinique soit pensable.

L'avenir proche

La firme Novartis a développé une poudre sèche de tobramycine, qui est beaucoup plus facile et rapide à inhaler que le TOBI®, par exemple. Une grande étude d'efficacité (dernière phase avant l'autorisation) est en cours jusqu'en juillet 2009. En même temps, on teste également une poudre sèche de colistine. Pour ce qui est du nouvel antibiotique inhalable Aztreonam lysine (AZLI®), qui est surtout utilisé chez des patients infectés par des bactéries *Pseudomonas* résistantes au TOBI, une demande d'autorisation de mise sur le marché est en cours auprès de l'Agence européenne du médicament et une grande étude comparative (TOBI® versus AZLI®) va bientôt commencer.

La firme australienne Pharmaxis a développé un nouveau médicament mucolytique: le mannitol (un « sucre-alcool »). Il agit comme une solution saline concentrée, en absorbant par osmose de l'eau de la cellule vers le mucus, fluidifiant ainsi ce dernier. Une étude en double aveugle d'une durée de 6 mois a lieu en Australie, Nouvelle-Zélande, Grande-Bretagne, Irlande et Allemagne. Jusqu'au 18 août de cette année, on a inclus en tout 325 patients dans cette étude. Les premières données seront disponibles d'ici la mi-2009.

Ainsi, beaucoup d'études sont en cours, sur tous les « fronts » et les résultats réjouissants se multiplient. Mais, ces prochaines années, nous devons encore nous « contenter » de thérapies orientées plutôt sur les symptômes, c.-à-d. traitant les suites de la maladie. Toutefois, là aussi, quelques nouveaux médicaments et traitements sont sur le point d'être autorisés. Certaines approches thérapeutiques qui s'attaquent au problème de base de la mucoviscidose sont très prometteuses, mais il faudra encore quelques années jusqu'à leur mise en œuvre sur le plan clinique.

Dr Alexander Möller

Directeur du service de pneumologie
Hôpital pédiatrique de Zurich