

Signes cliniques et prise en charge de la mucoviscidose

Les manifestations cliniques de la mucoviscidose sont multiples et variables d'un patient à l'autre, car les mutations qui perturbent le fonctionnement de la protéine CFTR impliquée dans la maladie sont elles-mêmes nombreuses (plus de 1 600). Elles ont des répercussions plus ou moins graves sur le fonctionnement des systèmes respiratoire et digestif.

Quelles sont les manifestations cliniques de la mucoviscidose et comment diagnostique-t-on la maladie ? En France, le dépistage néonatal de la mucoviscidose est obligatoire depuis 2002. Il est réalisé par le test de Guthrie : on prélève quelques gouttes de sang au niveau du talon chez le nourrisson âgé de quatre jours, ce qui peut révéler un fonctionnement anormal du pancréas. En cas de test positif, on pratique le test à la sueur qui indique si la concentration en chlorure de sodium est trop élevée. On sait qu'un tel excès est caractéristique des formes graves de la

maladie. Si les résultats de ces deux tests sont positifs, un troisième est réalisé. Il s'agit d'un diagnostic moléculaire fondé sur la détection de mutations du gène CFTR par un kit permettant de dépister les 20 à 30 mutations les plus fréquentes. Enfin, un autre signe peut alerter le médecin vers un diagnostic de mucoviscidose : la rétention des toutes premières selles dans l'intestin, qui survient chez 10 à 20 pour cent des nouveau-nés. Cette obstruction indique une mauvaise hydratation des selles. Or une mauvaise hydratation des selles ou du mucus qui tapisse les voies respiratoires résulte des mutations de la protéine CFTR.

La pathologie pulmonaire survient après quelques mois de vie et est caractérisée par des infections microbiennes chroniques entrecoupées d'épisodes aigus, par divers agents pathogènes dont le principal est *Pseudomonas aeruginosa*. Les difficultés à expirer et les expectorations puru-

lentes associées à un état infectieux et inflammatoire conduisent de façon progressive, mais inéluctable, à une insuffisance respiratoire détruisant le tissu pulmonaire. On observe aussi une insuffisance pancréatique entraînant un défaut d'absorption des graisses, des protéines et des vitamines liposolubles. Chez 50 pour cent des adultes et 20 pour cent des jeunes, un diabète insulino-dépendant aggrave la pathologie digestive. Enfin, chez six à dix pour cent des sujets, on diagnostique des atteintes du foie accentuant encore la gravité de la maladie. Toutefois, tous ces troubles sont plus ou moins graves, ce qui permet de définir deux groupes (phénotypes) de patients : un sévère (avec insuffisance pancréatique) et un modéré (sans insuffisance pancréatique).

Pourtant, la prise en charge est aujourd'hui plus précoce et mieux adaptée, de sorte que l'espérance de vie des personnes atteintes de mucoviscidose a notablement aug-

menté, même pour les formes graves (10 ans en moyenne dans les années 1960 et 40 ans aujourd'hui). C'est l'utilisation mieux maîtrisée des antibiotiques, de la kinésithérapie respiratoire pour les plus jeunes, des compléments nutritionnels, sans oublier les progrès importants des techniques de transplantations pulmonaires, qui a permis ce résultat. La découverte des mutations et de leurs conséquences devrait encore améliorer l'espérance de vie de ces malades. En revanche, les médecins sont confrontés à des manifestations de la maladie spécifiques de l'âge adulte qui n'étaient pas connues avant (puisque les malades n'atteignaient pas cet âge) : par exemple la stérilité quasi systématique des hommes portant la mutation F508del et le mauvais fonctionnement du foie.

Frédéric Becq

Institut de physiologie et biologie cellulaires de l'Université de Poitiers

La mutation située en position 508 étant la cause la plus fréquente de la mucoviscidose, de nombreux laboratoires, dont le nôtre, essaient de localiser les points de contrôle cellulaire où la molécule F508del est disqualifiée et recyclée. Les biochimistes espèrent ainsi découvrir des composés qui éviteraient la destruction de la protéine sans interférer avec la capacité des cellules à reconnaître et éliminer d'autres chaînes d'acides aminés incorrectes.

Comprendre comment ajuster ces systèmes de contrôle qualité présenterait un avantage au-delà du traitement de la mucoviscidose. Plusieurs maladies chroniques, tels certains dysfonctionnements du métabolisme du cholestérol et des maladies pulmonaires héréditaires (parmi lesquelles le déficit en alpha 1-antitrypsine), résultent d'un repliement incorrect d'une protéine. Au moins dans certaines maladies, il devient de plus en plus évident que le vrai coupable n'est pas la fonction altérée de la protéine en soi, mais plutôt la propension du mécanisme de contrôle qualité à dégrader la molécule anormale ou à la piéger dans un amas intriqué de molécules. Il est vraisemblable qu'un certain nombre de protéines, même mal repliées, resteraient fonctionnelles à condition qu'elles soient épargnées et puissent assurer leur tâche. Des thérapies qui s'attaqueraient au contrôle qualité permettraient de traiter une vaste gamme de maladies.

Le dernier ensemble de mutations que nous examinerons ici représente environ cinq pour cent des cas de mucoviscidose dans le monde. Ces mutations main-

tiennent le canal en position fermée : le passage des ions chlore vers l'extérieur de la cellule est bloqué.

Bien que chaque groupe d'anomalies génétiques nécessite un traitement spécifique, des chercheurs ont montré que certains composés conçus pour maintenir ouvert un canal CFTR muté pourraient aider des malades atteints de mucoviscidose qui ne portent pas cette mutation. Prenons par exemple le cas d'un médicament qui permettrait à de petites quantités de CFTR F508del d'atteindre la membrane cellulaire. Un second médicament maintenant le canal ouvert permettrait à cette version du canal un peu lente de laisser sortir plus d'ions chlore de la cellule.

Des candidats médicaments prometteurs

On a ensuite recherché des composés capables de réduire les conséquences des mutations du gène CFTR. Il était logique de commencer par F508del, en raison de sa forte prévalence chez les malades atteints de mucoviscidose et parce que la protéine reste en partie fonctionnelle. Comme nous l'avons évoqué, si l'on évitait la dégradation prématurée de la protéine CFTR F508del, la fonction respiratoire devrait être améliorée.

Les repliements anormaux de la protéine CFTR F508del et les mécanismes de détection des défauts par la machinerie cellulaire du contrôle qualité sont encore mal connus. Toutefois, on sait reconnaître si

un composé permet de contrecarrer les effets d'une erreur de repliement.

En introduisant des molécules fluorescentes dans une cellule, les chercheurs peuvent visualiser les flux à travers les canaux chlore de la membrane. Ils peuvent aussi observer si le canal CFTR défectueux récupère une certaine activité en présence de telle ou telle substance testée. En automatisant et en informatisant ce processus, on peut tester des millions de composés en peu de temps.

La société de biotechnologie *Vertex Pharmaceuticals* a identifié un composé, nommé VX-809, qui a donné des résultats préliminaires encourageants ; mais ce produit n'a pas amélioré la fonction pulmonaire des malades qui participaient aux essais thérapeutiques. Une autre société, *PTC Therapeutics*, mène des essais cliniques sur une molécule nommée *ataluren*, qui s'attaque aux mutations, plus rares, responsables de la production des protéines CFTR tronquées. Avec cette substance, la machinerie de synthèse protéique passe outre certaines instructions « stop » erronées, ce qui évite la production d'une protéine raccourcie. Cette molécule est aussi testée dans d'autres maladies héréditaires dues à des codons stop mal placés, par exemple la dystrophie musculaire de Duchenne.

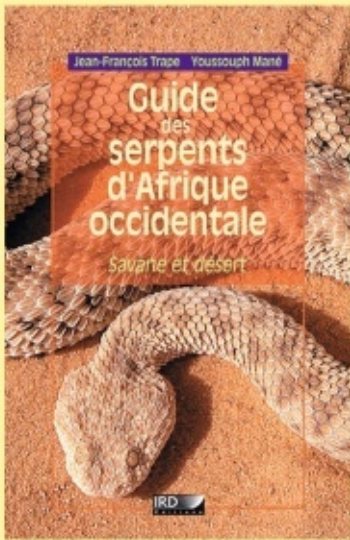
Activer un canal défectueux

Jusqu'à présent, les meilleurs résultats ont été obtenus pour la mutation G551D. Après avoir testé 228 000 substances, dirigées contre des cellules dont le canal chlore s'ouvrait mal, des chercheurs de la Société *Vertex* ont découvert un composé qui active le canal CFTR et améliore son efficacité de 50 pour cent. Les résultats préliminaires étaient prometteurs et le composé, VX-770, est aujourd'hui en cours d'essais cliniques de grande ampleur. Dans ces essais, les malades ont commencé à mieux respirer quelques semaines après le début du traitement, et l'amélioration s'est poursuivie pendant l'année qu'a duré l'essai clinique. De surcroît, les sujets ont été moins souvent hospitalisés et ont pris en moyenne entre 3 et 3,5 kilogrammes pendant leur traitement. L'un d'entre nous (S. Rowe) fut le premier clinicien aux États-Unis à administrer le VX-770 à un malade. En octobre 2011, *Vertex* a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché du médicament auprès de l'Agence américaine des aliments et médicaments, la FDA, et a lancé une procédure similaire auprès des instances européennes.

La découverte de plusieurs médicaments potentiels, qui cherchent à compenser les conséquences des anomalies génétiques responsables de la mucoviscidose, est le fruit de décennies de recherche sur la biologie de la maladie. Bien que des essais cliniques soient encore en cours pour établir si les composés disponibles sont sûrs et efficaces à long terme, les résultats obtenus jusqu'ici justifient notre optimisme : nous espérons être un jour en mesure de traiter cette maladie complexe.

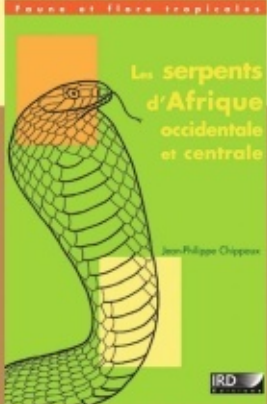

**Institut de recherche
pour le développement**

Un éditeur pour le développement

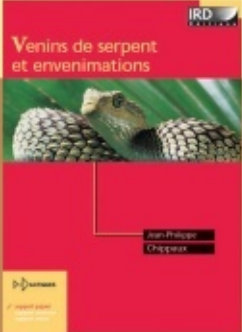


**Guide des
serpents
d'Afrique
occidentale**
Savane et désert
J.-F. TRAPE, Y. MANÉ
228 p. 29 €

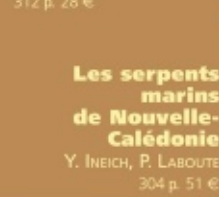
**Guide des
serpents
d'Afrique
occidentale**
Savane et désert
J.-F. TRAPE, Y. MANÉ
228 p. 29 €



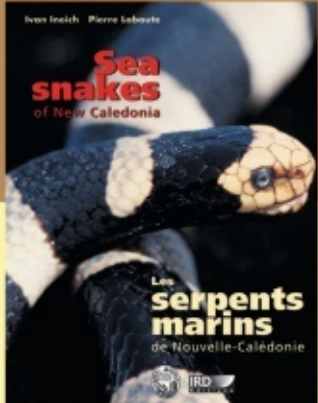
**Les serpents d'Afrique
occidentale et centrale**
J.-P. CHIPPAUX
312 p. 28 €



**Venins de serpent
et envenimations**
J.-P. CHIPPAUX
288 p. 28 €



**Les serpents
marins
de Nouvelle-
Calédonie**
Y. INÉICH, P. LABOUTE
304 p. 51 €



**Sea
snakes
of New Caledonia**
**Les
serpents
marins
de Nouvelle-Calédonie**
Y. INÉICH, P. LABOUTE
304 p. 51 €

Diffusion libraires : Eyrolles/Géodif
 Vente par correspondance : IRD Diffusion
 32, av. Varagnat - F 93143 Bondy cedex
 Tél : 01 48 02 56 49 Fax : 01 48 02 79 09
 diffusion@ird.fr

www.ird.fr