

**Avertissement:** Notes prises au vol, erreurs possibles, prudence.

Mardi 17 janvier 2012

Hôpital cantonal de Genève

**Génétique et mucoviscidose: un espoir pour de nouveaux traitement**

Prof. Th. Rochat

L'article est paru dans le NEJM 2011, 365: 1734 par le Dr Pamela Davis & ses collègues.

La mucoviscidose (CF pour cystic fibrosis) est rare et touche une 100aine de patients à Genève.

C'est une maladie héréditaire transmise sur le mode autosomale récessive c'est à dire qu'elle nécessite de 2 allèles pathologiques (père + mère) pour être symptomatique.

On estime son incidence à 1/2500 naissance (entre 1/2000 et 1/8000)

La mutation concerne le gène CFTR (pour cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) dont l'altération va entraîner des conséquences dans les voies respiratoires (infections chroniques), le pancréas (nécessiter de prendre à vie des enzymes pancréatiques en substitution), les voies biliaires (cirrroses), les canaux déférents (azoospermie), les glandes sudorales (test à la sueur pathologique) ...

C'est assez compliqué mais pour faire simple et en ce qui concerne le poumon: sans la protéine CFTR, le chlore n'est pas sécrété correctement, il y a une hyperabsorbtion de sodium dans la cellule, la couche de mucus dans laquelle elle baigne se déshydrate, le mucus devient collant et les cils sont paralysés.

Ce qu'il faut retenir c'est que la synthèse et la maturation de la protéine CFTR peut être altérée à plusieurs niveaux.

Pour faire une protéine, la cellule part du noyau où a lieu la production, puis il y a la maturation dans le reticulum endoplasmique, puis la régulation dans le Golgi, puis la conduction dans la membrane (ne retenez que plusieurs étapes sont nécessaires)

La mutation la plus fréquente touche 70% des CF (DeltaF508), c'est un problème de maturation, mais ce n'est pas le sujet d'aujourd'hui. Une mutation rare touchant 3% des CF identifiée comme G551D, est une mutation dite de régulation et c'est le sujet de l'article...

Une firme californienne du nom de Vertex à réussi à synthétiser des molécules capables de corriger le processus défaillant de chaque mutation...

En particulier une substance potentiatrice dénommée CFTR-G551D (ou VX-770 ou Ivacaftor®) aurait la capacité d'augmenter l'ouverture du canal ionique altérée par la protéine mutée.

C'est d'un essai clinique avec cette molécule là administrée 2x/j à la dose de 150mg pendant 48 semaines contre placebo que traite l'article en question.  
Les patients sont tous identifiés comme présentant la mutation G551D.

83 dans le groupe traité et 78 dans le groupe placebo.

On regarde le VEMS à 6 mois, le VEMS à 1 an, les exacerbations respiratoires, la qualité de vie, le chlore dans le test à la sueur et les symptômes en général.

Et bien tous les paramètres sont améliorés, et c'est 2 fois mieux que ce que l'on voit avec la plupart des traitements classiques proposés à ce jour.

Il faut quand même dire que 25% des sujets ne s'améliorent pas et on se demande s'il n'est pas déjà trop tard, que le remodelage a commencé et que les lésions des poumons sont déjà irréversibles.

J'avais oublié de dire que les patients avaient plus de 12 ans je crois pour entrer dans l'étude...

La prochaine étude va sans doute s'atteler à prendre des patients encore plus jeunes.

Pour ce qui est des effets secondaires un peu de mal de tête et de congestion nasale, sinon rien...

Ce qui a frappé le Prof. RoCHAT c'est l'exemplarité de la démarche...De la recherche fondamentale à l'essai clinique...et il pense que c'est prometteur pour l'avenir...et que même si la CF est une maladie rare, la démarche valait la peine de nous être présentée...

Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan  
[ericbdh@bluewin.ch](mailto:ericbdh@bluewin.ch)

transmis par le laboratoire MGD  
[colloque@labomgd.ch](mailto:colloque@labomgd.ch)