

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

Mardi 15 septembre 2015
Hôpital cantonal de Genève

Mucoviscidose, médecine personnalisée et maladies pulmonaires chroniques

Prof. Th. Rochat

Désolé...la semaine dernière j'étais plongé dans l'art pariétal aurignacien (Grotte Chauvet, Lascaux, Pech-Merle) et n'ai pu vous transcrire la leçon d'adieu de Ph.de Moerloose...Aujourd'hui ma moto me lâche aux Tranchées...j'arrive en courant avec quelques minutes de retard et je rate les éloges de P.Y. Martin et d'H. Bounameaux à propos de Thierry Rochat (1^{er} rang + cravate)...le héros du jour qui s'en va...et qui donne sa dernière leçon...

J'apprends cependant qu'il sera remplacé par la Prof. Paola Marina GASCHE-SOCCAL à la tête du service...(1^{er} rang au centre)



(C'est toute l'équipe de pneumologie...pour ceux qui n'avaient pas compris)...

Donc pour commencer...3 petits cas cliniques...

André, né en 1988, chez lequel on diagnostique une mucoviscidose (maladie du mucus visqueux) à l'âge de 4 mois suite à un retard de croissance et des infections respiratoires à répétition, dont le test à la sueur est positif, et dont le génotype montre la mutation Delta F508del/F508del (délétion de trois nucléotides au niveau du dixième [exon](#) du gène, aboutissant à l'élimination d'un acide aminé, la [phénylalanine](#), en position 508).

André, malgré des soins optimaux devra subir une transplantation hépatique à 18 ans, à cause d'une cirrhose, et une transplantation bi-pulmonaire à 23 ans à cause de très nombreuses bronchiectasies.

Sabine elle est née en 1965 ; à 38 ans, suite à la découverte fortuite de sécrétions bronchiques purulentes lors d'une intubation pour une anesthésie générale on lui fait un test à la sueur qui se révèle positif et une analyse génétique confirme qu'elle a la même mutation qu'André soit, DeltaF508del/F508del homozygote. Elle n'avait jamais consulté auparavant pour ce problème. Elle a un VEMS diminué à 65% du prédict et un BMI de 19,3 soit normal. Le CT scan montre aussi des bronchiectasies mais beaucoup moins qu'André...

Sarah elle est née en 1980. Elle fait des bronchites depuis la petite enfance et a 27 ans une culture d'expectorations montre la présence de Pseudomonas aeruginosa.

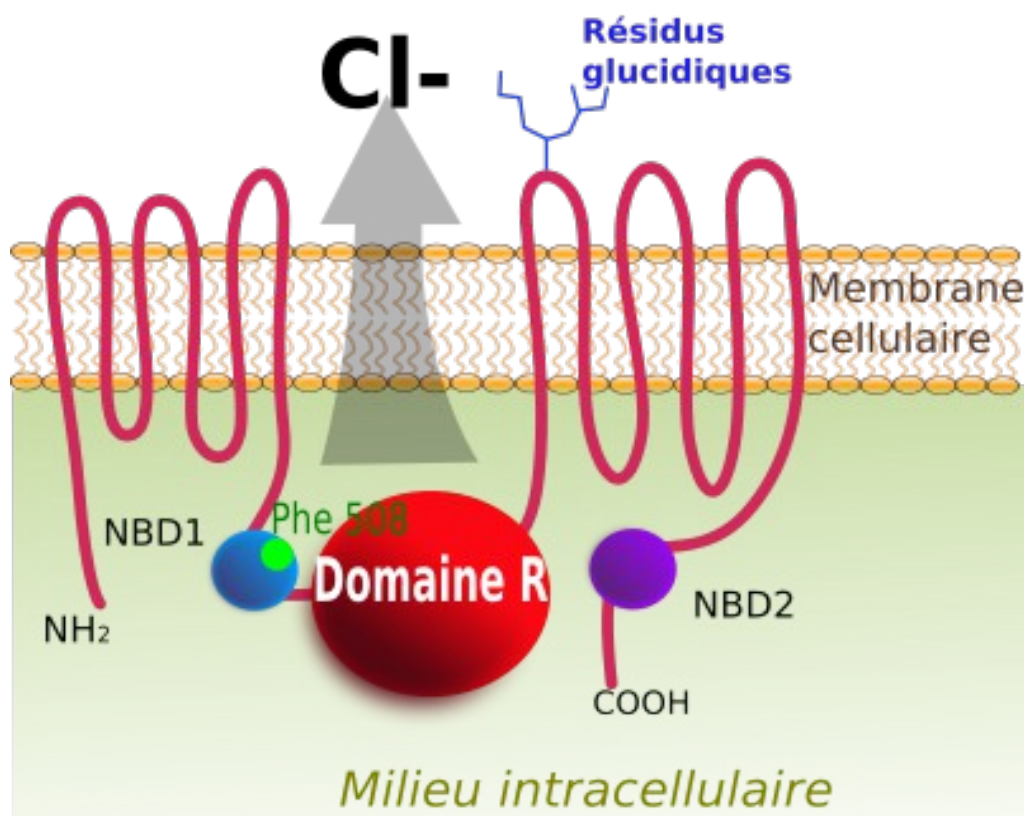
Son test à la sueur est négatif, elle ne présente pas non plus de dyskinésie ciliaire primitive (syndrome de Kartagener). Son VEMS est à 89% du prédit, son BMI de 22.1, et le CT scan montre des bronchiectasies....dont la gravité se situe entre Sabine et André.

Les bronchiectasies diffuses peuvent être secondaires à des infections respiratoires récidivantes, à des connectivites, ou encore à la mucoviscidose, mais 30-50% sont idiopathiques.

Comment expliquer une évolution si différente d'André et de Sabine alors qu'ils ont la même mutation ?

En 1989, grâce à une technique de « génétique inverse » (approche [génétique](#) cherchant à comprendre la fonction de [gènes](#) donnés par l'observation des mutants correspondants qui « s'oppose » (inverse), à la démarche de [génétique classique](#), qui, pour un phénotype mutant donné, cherche à identifier le gène responsable.) (Merci Wiki...)....le gène de la mucoviscidose est identifié sur le chromosome 7.

Le gène s'appellera [CFTR](#), pour « Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator », car il code la [synthèse](#) d'une [protéine](#) de membrane appelée CFTR . qui est essentiellement un « canal Chlore » mais aussi un « canal Na » et encore d'autres fonctions...Pour faire court...quand la protéine ne fonctionne pas bien, l'eau ne suit pas bien ...le mucus devient épais et les problèmes commencent...au niveau des poumons, du pancréas, des voies biiars, des canaux déferents et des glandes sudorales (cf test à la sueur).



La maladie est autosomique récessive. En Europe il y a un cas de mucoviscidose sur 2500 naissances environ (entre 1/2000 et 1/8000).

70% des mutations retrouvées chez les patients avec une mucoviscidose est la DeltaF508del, mais il y a une 30aine d'autres mutations non rares (G542X 2.4% ; G551D 1.6% etc...) et environ 1900 autres mutations très rares...

Il peut y avoir des mutations où la production de CFTR est supprimée (classe 1), des mutations où le processus de maturation cellulaire de la protéine CFTR est déficient (classe 2), d'autres où c'est l'ouverture du canal chlore qui ne marche pas bien (classe 3), d'autres encore où c'est la conductance du canal qui est altérée (classe 4), d'autres encore où c'est la quantité de CFTR produite qui est insuffisante (classe 5)...

Depuis les années 2000, on cherche des molécules susceptibles de modifier la molécule CFTR et de rendre la molécule déficiente, fonctionnelle.

On trouve des « potentiators » et des « correctors » qui sont plus ou moins efficaces selon la défaut (la mutation) rencontrée.

Par exemple une équipe publie un papier dans le NEJM en 2011 « A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation ». [Ramsey BW, N Engl J Med. 2011 Nov 3;365\(18\):1663-72](#)...où l'Ivacaftor (2cp /j) est testé chez des patients présentant la mutation assez-rare G551D...Le résultat fut assez bluffant vu qu'après 6 mois les patients avaient amélioré leur VEMS de plus de 10% de par rapport à la valeur prédite, et le test à la sueur se normalisait...

Pour ce qui est des patients avec la mutation la plus fréquente Delta F508del...ce n'est pas aussi facile et un papier paru en 2015 (« Lumacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del *CFTR* » Claire E. Wainwright ,N Engl J Med 2015; 373:220-231 [July 16, 2015](#) Claire E. Wainwright) montre que la double association Lumacaftor-Ivacaftor (qui sont 2 molécules sensées potentialiser le canal chlore déficient) n'a que des effets mitigés, soit une amélioration de 2-3% des fonctions pulmonaires , et une légère amélioration du test à la sueur seulement.

Donc nous ne sommes pas encore au bout de nos peines...

Mais...il y a de l'espoir...car des chercheurs hollandais ont mis au point une technique, si j'ai bien compris à partir de cellules souches de l'épithélium intestinal pouvant être prélevées chez quiconque et permettant de tester différents médicaments directement sur tout patient présentant une mucoviscidose. « A functional CFTR assay using primary cystic fibrosis intestinal organoids. [Dekkers JF Nat Med. 2013 Jul;19\(7\):939-45](#) »...

Et surprise...chez des patients présentant une même mutation Delta F508del...les réponses sont différentes d'un individu à l'autre...Même génotype...réponse hétérogène...

En étudiant des cohortes de vrais jumeaux univitellins vivant ensemble et d'autres jumeaux univitellins vivants séparés, les chercheurs ont réussi à faire la part des choses entre les facteurs environnementaux, et les facteurs génétiques...

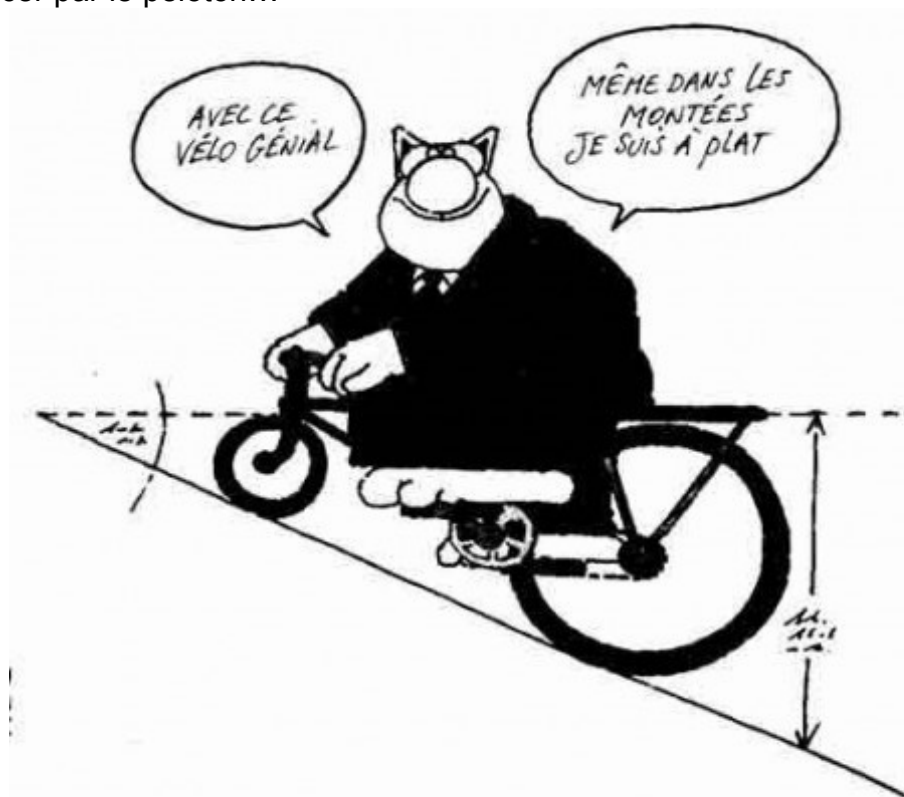
On pense que les différences de réponse au médicament pour une même mutation sont dues pour la moitié à des facteurs environnementaux, par exemple le climat, la

pollution, les facteurs sociaux économiques, la fumée passive ou active...et pour l'autre moitié à des facteurs génétiques « de fond » (background) comme des facteurs épigénétiques...un polymorphisme intra-génique...un polymorphisme lié à la protéine CFTR...il y a aussi des gènes modificateurs p.ex. selon le sexe...pour la mucoviscidose par exemple, la maladie est plus grave chez les femmes...

(entre parenthèse on nous dit que la cigarette inhibe la fonction de la protéine CFTR...)

Donc maintenant on est à la recherche des « gènes modificateurs » (gène qui affecte l'expression de certains autres gènes).

Donc là ça commence à devenir sérieux...je commence à me faire nettement distancer par le peloton...



On nous parle du gène SLC26A9 (pour solute carrier familial 26) par exemple fortement associé à la survenue d'un iléus méconial chez le bébé et d'un diabète chez l'adulte...

Du gène MBL2 (pour mannose binding lectin), un gène codant pour une protéine de la défense immune participant à l'activité du complément...

Du gène DCTN4 (pour Dynactin) codant pour une composante des autophagosomes permettant par exemple l'élimination du Pseudomonas aeruginosa...

Tout ça pour dire que depuis 26 ans la recherche , dans la mucoviscidose, va vite et part dans tous les sens...

Cette multitude de gène nous permettent mieux de comprendre la différence entre André et Sabine qui ont tous les deux la même mutation et dont le parcours clinique est si différent...et nous permettent aussi de comprendre la BPCO, l'Asthme et la maladie de Sarah...

On parle beaucoup de médecine personnalisée...on parle même des 4 P...soit Personnalisée, Prédictive, Préventive, et Participative...

Voilà...tous parents tous différents comme s'intitulait une exposition il y a quelques années à Genève...



Thierry Rochat remercie son équipe, ses maîtres (mais surtout Alain Junod), ses sponsors principaux (sa femme et ses enfants)...encore un gentleman qui s'en va...



Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan

ericbdh@bluewin.ch

transmis par le laboratoire MGD

colloque@labomgd.ch