2021-2022

Thèse

Pour le

Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Nouvelles perspectives thérapeutiques en cours d'étude dans la prise en charge de la mucoviscidose

YOUSFI Yassin
Né le 19 avril 1998 à Le Mans (72)

Sous la direction du Dr. FAURE Sébastien

Membres du jury
Dr. EVEILLARD Matthieu | Président
Dr. FAURE Sébastien | Directeur
Dr. PAPIN-PUREN Claire | Membre
Dr. HANTRAYE Bénédicte | Membre

Soutenu publiquement le :
Jeudi 19 mai 2022

université angers

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné YOUSFI Yassin, déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant le **19** / **01** / **2022**

Cet engagement de non plagiat doit être signé et joint à tous les rapports, dossiers, mémoires.

Présidence de l'université
40 rue de rennes – BP 73532
49035 Angers cedex
Tél. 02 41 96 23 23 | Fax 02 41 96 23 00

université angers

L'auteur du présent document vous autorise à le partager, reproduire, distribuer et communiquer selon les conditions suivantes :

- Vous devez le citer en l'attribuant de la manière indiquée par l'auteur (mais pas d'une manière qui suggérerait qu'il approuve votre utilisation de l'œuvre).
- Vous n'avez pas le droit d'utiliser ce document à des fins commerciales.
- Vous n'avez pas le droit de le modifier, de le transformer ou de l'adapter.

Consulter la licence creative commons complète en français :
http://creativecommons.org/licences/by-nc-nd/2.0/fr/

Ces conditions d'utilisation (attribution, pas d'utilisation commerciale, pas de modification) sont symbolisées par les icônes positionnées en pied de page.

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric Lagarce

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BELLANGER William	Médecine Générale	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	Gynécologie-obstétrique	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COPIN Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine Générale	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
D'ESCATHA Alexis	Médecine et santé au travail	Médecine
DINOMAIS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUBEE Vincent	Maladies Infectieuses et Tropicales	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie

FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
GUITTON Christophe	Médecine intensive-réanimation	Médecine
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HENNI Samir	Médecine Vasculaire	Médecine
HUNAULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGENDRE Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et Santé au Travail	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et Biologie Moléculaire	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine

ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Médecine d'urgence	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENARA Aurélien	Chirurgie viscérale et digestive	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
BAGLIN Isabelle	Chimie thérapeutique	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BEGUE Cyril	Médecine générale	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	Physiologie Pharmacologie	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
BRIET Claire	Endocrinologie, Diabète et maladies métaboliques	Médecine
BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaire	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie / physiologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine

FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
GUELFF Jessica	Médecine Générale	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	Biotechnologie	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	Médecine générale	Médecine
KHIATI Salim	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie	Médecine
LACOEUILLE Franck	Radiopharmacie	Pharmacie
LANDREAU Anne	Botanique/ Mycologie	Pharmacie
LEBDAI Souhil	Urologie	Médecine
LEGEAY Samuel	Pharmacocinétique	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	Neurochirurgie	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Pharmacognosie	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
LUQUE PAZ Damien	Hématologie biologique	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MIOT Charline	Immunologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	Bactériologie-virologie	Médecine
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
POIROUX Laurent	Sciences infirmières	Médecine
PY Thibaut	Médecine Générale	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	Médecine Générale	Médecine
RINEAU Emmanuel	Anesthésiologie réanimation	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistiques	Pharmacie
RIQUIN Elise	Pédopsychiatrie ; addictologie	Médecine
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SAVARY Camille	Pharmacologie-Toxicologie	Pharmacie

SCHMITT Françoise	Chirurgie infantile	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie Clinique et Education Thérapeutique	Pharmacie
TESSIER-CAZENEUVE Christine	Médecine Générale	Médecine
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	Médecine Générale	Médecine
VIAULT Guillaume	Chimie organique	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

PRCE		
AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

PAST		
CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
DILÉ Nathalie	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Pharmacie clinique	Pharmacie
PAPIN-PUREN Claire	Officine	Pharmacie
SAVARY Dominique	Médecine d'urgence	Médecine

PLP		
CHIKH Yamina	Economie-gestion	Médecine

REMERCIEMENTS

Je remercie tout particulièrement Mr Sébastien FAURE, maître de conférences des universités et membre du jury, de m'avoir accompagné durant toute la rédaction de cette thèse en tant que directeur. Merci pour votre investissement, le temps passé, les conseils et les relectures.

Je remercie Bénédicte HANTRAYE, pharmacienne d'officine à Mulsanne (72230), qui m'a beaucoup aidé pour la relecture de cette thèse. Je souhaite aussi la remercier d'avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse.

J'adresse mes remerciements à Mr EVEILLARD Matthieu, maître de conférences des universités, d'avoir accepté de présider la soutenance de cette thèse. Ainsi que Mme PAPIN-PUREN Claire, pharmacienne d'officine et enseignante PAST officine, de me faire l'honneur de faire partie du jury.

Je souhaite également remercier tous les professeurs de la faculté d'Angers pour tous les enseignements qui m'ont permis d'acquérir tout ce savoir pharmaceutique en vue d'exercer dans les meilleures conditions l'art de la pharmacie.

J'adresse mes remerciements à mes camarades de classe pour tous les bons moments passés ensemble au cours de ces longues années d'études.

Je tiens à remercier mes parents, mes frères, mes sœurs, mes cousins, mes cousines ainsi que l'intégralité de ma famille pour leurs soutiens au cours de la totalité de mon parcours scolaire depuis ma plus tendre enfance.

Sommaire

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION

I- RAPPEL SUR LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MUCOVISCIDOSE

1. Épidémiologie
2. Génétique
2.1. Le gène CFTR
2.2. La protéine CFTR
2.2.1. Structure et expression de la protéine CFTR
2.2.2. Fonctions et dysfonction de la protéine CFTR
a) Une protéine à canal chlore
b) Autres fonctions
2.3. Les mutations du gène CFTR
2.3.1. Classe 1
a) Classe 1a
b) Classe 1b
2.3.2. Classe 2
2.3.3. Classe 3
2.3.4. Classe 4
2.3.5. Classe 5
2.3.6. Classe 6
3. Signes cliniques de la mucoviscidose
3.1. Les manifestations respiratoires
3.1.1. Physiopathologie respiratoire
3.1.2. Inflammation
3.1.3. Infection locale et chronique
a) Streptococcus aureus
b) Pseudomonas aeruginosa
c) Haemophilus influenzae
d) Achromobacter xylosoxidans
e) Complexe Burkholderia cepacia
f) Les Aspergillus
g) Les mycobactéries atypiques
3.2. Manifestations digestives
3.2.1. L'insuffisance pancréatique
3.2.2. Les altérations intestinales
a) L'iléus méconial
b) Le syndrome d'obstruction intestinale distale
c) La constipation
d) Le prolapsus rectal
3.2.3. Le reflux gastro-intestinale
3.2.4. L'atteinte hépato-biliaire
3.3. Autres manifestations
3.3.1. Manifestations génitales
3.3.2. Manifestations diabétiques
3.3.3. Manifestations osseuses
3.3.4. Atteinte des glandes sudoripares
3.3.5. Atteinte oto-rhino-laryngologique

II- LES TRAITEMENTS ACTUELS DE LA MUCOVISCIDOSE

1. Médicaments pour la restauration de la protéine CFTR
1.1. Ivacaftor (Kalydeco®)

1.1.1. Indication de l'ivacaftor
1.1.2. Des études cliniques aux résultats pertinents
1.2. Lumacaftor + ivacaftor (Orkambi®)
1.2.1. Mécanisme d'action d'Orkambi®
1.2.2. Efficacité et sécurité de l'association au sein des études cliniques
1.3. Tezacaftor + ivacaftor (Symdeko®)
1.3.1. Indication de Symkevi®
1.3.2. Principaux bénéfices de l'association tezacaftor + ivacaftor lors des essais cliniques
1.4. Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor (Trikafta® ou Kaftrio®)
1.4.1. Trikafta®, un nouvel arsenal thérapeutique contre la mucoviscidose
1.4.2. Intérêt thérapeutique de cette triple association
2. Médicaments pour améliorer la clairance muco-ciliaire
2.1. Dornase Alfa (Pulmozyme®)
2.1.1. Mode d'action de la dornase alfa
2.1.2. Etude de la dornase alfa sur le maintien de la fonction pulmonaire
2.2. Thérapies osmotiques
2.2.1. Sérum physiologique hypertonique
2.2.2. Le Mannitol par voie inhalée (Bronchitol®)
3. Médicaments anti-inflammatoires
3.1. Ibuprofène à haute dose
3.1.1. Résultats des études cliniques sur l'ibuprofène
4. Médicaments anti-infectieux
4.1. Azithromycine
4.2. Tobramycine par voie inhalée
4.2.1. Tobramycine en solution pour inhalation par nébuliseur (TOBI®)
4.2.2. Poudre de tobramycine inhalée (TOBI® Podhaler™)
4.2.3. Intérêt de TOBI® Podhaler™ par rapport à TOBI®
4.3. Inhalation de liposomes d'amikacine (Arikayce®)
4.3.1. Mode d'action
4.3.2. Etudes cliniques
4.4. Aztréonam (Cayston®)
4.4.1. Etudes cliniques sur l'aztréonam
5. Médicaments contre les troubles gastro-intestinaux
5.1. Produits à base d'enzymes pancréatiques
5.1.1. Composition des enzymes pancréatiques
5.1.2. Spécificités de prises des enzymes pancréatiques

III- LES NOUVELLES APPROCHES THERAPEUTIQUES EN COURS D'ETUDE POUR LE TRAITEMENT DE LA MUCOVISCIDOSE

1. Restaurer la fonction CFTR : Thérapies modulatrices CFTR
1.1. Thérapies modulatrices de la protéine CFTR
a) Les potentialisateurs CFTR : exemple du VX-561 (deutivacaftor)
b) Les correcteurs CFTR : exemple du VX-659 en trithérapie
1.2. Ataluren (PTC124) : un traitement potentiel des mutations de classe I
1.2.1. Intérêt thérapeutique de l'ataluren
1.2.2. Ataluren lors d'une étude *in vivo* sur modèle murin
1.2.3. Des résultats incohérents de l'ataluren lors d'un essai de phase 3
1.3. Le nesolaftor (PTI-428)
1.3.1. Etude sur le nesolaftor
2. Les molécules anti-inflammatoires
2.1. LAU-7b (fenrétinide)
2.1.1. Mécanisme d'action du fenrétinide
2.1.2. Etude APPLAUD de phase 2 sur le LAU-7b
3. Thérapies par les canaux ioniques
3.1. Inhibition de l'absorption des ions Na^+
3.1.1. Intérêts des canaux sodiques au sein de la mucoviscidose
3.1.2. Amiloride

3.1.3. Les dérivés de l'amiloride
3.2. Stimulation de la sécrétion des ions Cl^-
3.2.1. Dénufosol
3.2.2. Moli1901 (duramycine)
3.3. Organoïdes
3.3.1. Intérêt des organoïdes contre la mucoviscidose
3.3.2. Etude de l'intérêt des organoïdes
4. Immunothérapie pour la mucoviscidose
4.1. Les interleukines et la mucoviscidose
4.2. Thérapie immunomodulatrice : « IgY anti-*P. aeruginosa* »
5. Améliorer la clairance mucociliaire
5.1. OligoG
5.1.1. Définition
5.1.2. Etudes OligoG
6. Les molécules anti-infectieuses
6.1. Lévofloxacine inhalée (Quinsair®)
6.1.1. Mécanisme d'action
6.1.2. Etude n°1 : Quinsair® vs placebo
6.1.3. Etude n°2 : Quinsair® vs Tobramycine par voie inhalée
7. Nouvelles thérapeutiques pour traiter les problèmes gastro-intestinaux de la mucoviscidose
7.1. MS1819-SD
7.1.1. OPTION : Étude d'AzurRx MS1819
7.1.2. OPTION 2 : deuxième étude en cours
8. Thérapie génique de la mucoviscidose : de nouveaux outils pour une médecine de précision
8.1. Approche de la thérapie génique pour la mucoviscidose
8.2. Approche d'édition de gènes : système CRISPR/Cas 9
8.2.1. Limites du système CRISPR/Cas 9
8.2.2. Potentiel *in vitro* du système CRISPR/Cas 9
8.3. Livraison de gènes CFTR fonctionnels
8.3.1. Les vecteurs non-viraux
8.3.2. Les vecteurs viraux
a) Adénovirus (Ad)
b) Virus adéno-associé (AAV)
c) Rétrovirus et lentivirus

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLE DES TABLEAUX

TABLE DES ANNEXES

Liste des abréviations

Abréviation	Signification
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
ABC	ATP binding cassette
PKA	Protéines kinases A
PKC	Protéines kinases C
ENaC	Epithelial Na Channel
ROMK	Renal Outer Medullary potassium channel
ORCC	Outwardly Rectifying Chloride Channel
GSNOR	S-nitrosoglutathione réductase
PNN	Polynucléaires neutrophiles
SARM	*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline
SASM	*Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline
ABPA	Aspergillose broncho-pulmonaire allergique
MNT	Mycobactéries non tuberculeuses
TIR	Trypsine immunoréactive
SOID	Syndrome d'obstruction intestinale distale
RGO	Reflux gastro-œsophagien
HTP	Hypertension portale
MESA	Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration
PESA	Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration
TESA	Testicular Sperm Aspiration
IMC	Indice de masse corporelle
ORL	Oto-rhino-laryngologique
VEMS	Volume expiratoire maximal par seconde
ATUn	Autorisation temporaire d'utilisation nominative
CHO	Chinese hamster ovary
CVF	Capacité vitale forcée
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
TEZ/IVA	Tezacaftor/ivacaftor
AA	Acide arachidonique
DHA	Acide docosahexaénoïque
IL-17	Interleukine 17
PERT	Pancreatic enzyme replacement therapy
CAA	Coefficient d'absorption d'azote
Ad	Adénovirus
AAV	Virus adéno-associé

Introduction

La mucoviscidose est une maladie génétique, potentiellement grave qui a pour origine un gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) défectueux. Les patients atteints de cette maladie présentent un mucus visqueux qui entraîne notamment de graves difficultés respiratoires et digestives, il peut toucher aussi d'autres organes (organes génitaux, atteintes osseuses, etc.). C'est la plus fréquente des maladies génétiques en France et dans les pays occidentaux. Ce mucus visqueux localisé au niveau des voies respiratoires a pour conséquence des complications infectieuses et des inflammations chroniques qui impactent l'espérance de vie ainsi que la qualité de vie des patients atteints par cette maladie[(1)].

Depuis la découverte du gène CFTR responsable de cette maladie, les efforts de la recherche pour trouver de nouvelles thérapeutiques se sont accentués en vue d'améliorer la qualité de vie et l'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose. Le gène CFTR défectueux responsable de cette maladie a pour particularité d'avoir une diversité de mutations, cela explique donc les difficultés à développer des traitements curatifs pour les chercheurs. Cependant, depuis quelques années, les progrès de la recherche ont permis d'ouvrir une nouvelle ère de traitements innovants et efficaces qui permettent de rétablir en partie la fonction assurée par le gène CFTR. Ils devraient prochainement conduire à une véritable évolution de l'espérance de vie des patients[(1)].

Cette thèse traitera dans un premier temps de la physiopathologie de la mucoviscidose, de l'épidémiologie, de la génétique ainsi que des manifestations cliniques de cette maladie. Ensuite, dans un second temps, il sera sujet des traitements actuellement disponibles sur le marché contre la mucoviscidose. Enfin, il sera abordé les nouvelles perspectives thérapeutiques en cours d'étude contre la mucoviscidose, dans cette partie, les nouvelles molécules en cours de développement seront classées en fonction de leurs mécanismes d'action et comprendront des molécules à différents stades de développement.

I- Rappel sur la physiopathologie de la mucoviscidose

Cette partie traitera des généralités sur la mucoviscidose avec un bref rappel épidémiologique sur cette maladie, ainsi qu'un rappel sur la génétique et les signes cliniques propres à la mucoviscidose.

1. Épidémiologie

La mucoviscidose touche principalement les pays occidentaux et les populations caucasiennes. En effet, en Europe et en Amérique du Nord, la mucoviscidose concerne près d'une naissance sur 2500, tandis qu'elle ne touche que très peu les pays d'Afrique et d'Asie[2]. En France, plus de 6000 personnes sont atteintes de la mucoviscidose. Près de 200 enfants naissent chaque année avec la mucoviscidose[3]. Les hommes comme les femmes sont concernés par cette maladie, il n'y a pas de différence significative de prévalence de la maladie entre les deux sexes[4].

Auparavant, dans les années 1960, l'espérance de vie des enfants atteints de mucoviscidose ne dépassait pas plus de 5 ans. Grâce aux progrès de la recherche et de la prise en charge de la maladie, cette dernière est désormais comprise entre 40 et 50 ans. On remarque donc une augmentation de l'espérance de vie au fur et à mesure du temps et il est fort probable que celle-ci continuera de croître grâce aux nouveaux traitements[3].

Ceci explique qu'en 1992, cette maladie était considérée comme une « maladie d'enfants », car elle ne touchait que seulement 18% d'adultes contre 82% d'enfants. En 2015, cette maladie touche maintenant une légère majorité d'adultes comme en témoigne ce graphique du registre français de la mucoviscidose de 2018[4] (Figure 1).

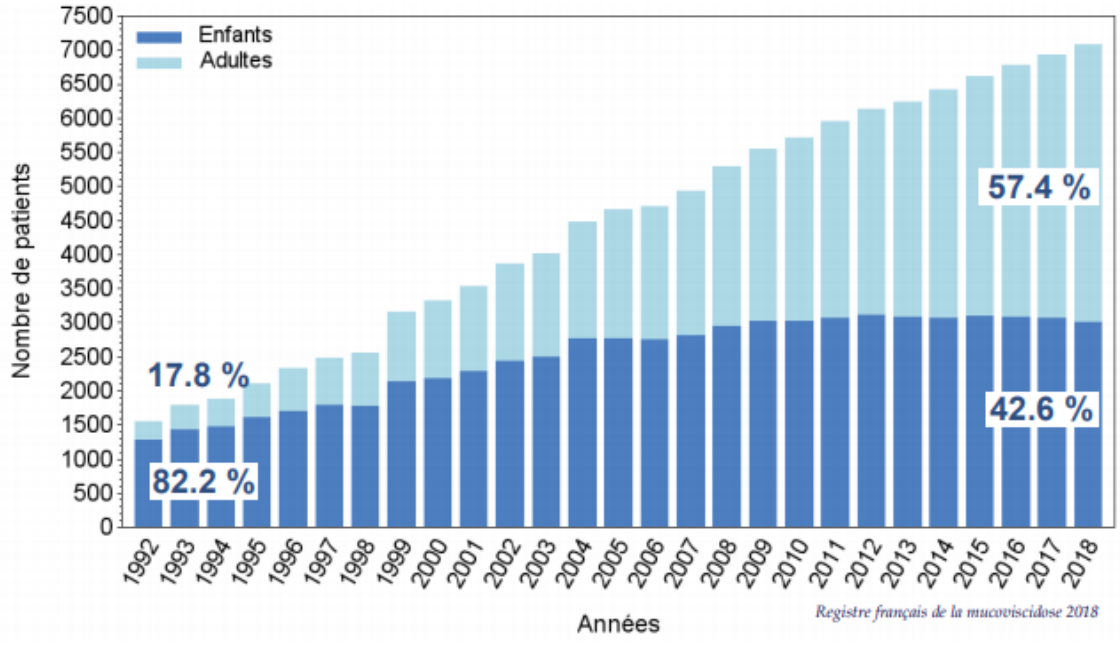

Figure 1 : Évolution du nombre de patients atteints de la mucoviscidose depuis 1992[4]

2. Génétique

La mucoviscidose est une maladie génétique qui se traduit par une altération du gène CFTR qui a pour conséquence le dysfonctionnement de la protéine CFTR. Il existe plusieurs mutations divisées en 6 classes pour cette maladie.

2.1. Le gène CFTR

La mucoviscidose est liée à une anomalie du gène CFTR qui code pour la protéine du même nom. Le gène CFTR a été identifié en 1989. L'étude moléculaire de ce gène a été réalisée dans le cadre d'une collaboration internationale menée sous la direction du découvreur du gène « Lap Chee Tsui » au travers d'un Consortium International d'Étude des Mutations du Gène[5].

Le gène CFTR est situé sur le bras long du chromosome 7 (7p31). Ce gène, composé de 27 exons, s'étend sur 180 kilobases. Il code pour une protéine transmembranaire : la protéine CFTR, qui a pour rôle de réguler le canal aux ions chlore au niveau de la membrane cellulaire[5,6].

2.2. La protéine CFTR

La protéine CFTR est une protéine transmembranaire de la famille des glycoprotéines constituée de 1480 acides aminés avec un poids moléculaire de 170 kDa[7]. Cette protéine se situe principalement au niveau de la membrane des muqueuses d'organes respiratoires (poumons), digestifs (foie, intestin, vésicule biliaire) et des glandes sudoripares[8].

2.2.1. Structure et expression de la protéine CFTR

La protéine CFTR appartient à la superfamille des transporteurs membranaires ABC (ATP binding cassette)[9]. Cette superfamille utilise l'ATP comme source d'énergie pour transporter les substrats. D'un point de vue structural, cette protéine est constituée de 5 domaines différents[10] (Figure 2) :

- 2 domaines hydrophobes transmembranaires, comportant chacun 6 hélices alpha transmembranaires (MSD 1 et MSD 2) qui jouent un rôle majeur dans la formation du canal chlore[11] ;
- 2 domaines hydrophiles, d'interaction avec les nucléotides et de liaison à l'ATP (NBD 1 et NBD 2). L'hydrolyse de l'ATP au niveau du domaine NBD 1 entraîne l'ouverture du canal, tandis que sur le domaine NBD 2, celle-ci conduit à sa fermeture[10] ;
- Les domaines hydrophobes et hydrophiles sont reliés les uns aux autres par un 3ème domaine régulateur (R domain) qui contient plusieurs sites de phosphorylation par les protéines kinases A et C (PKA et PKC)[10]. L'étape de phosphorylation du domaine R par les PKA et PKC est indispensable à l'ouverture du canal chlore par l'ATP[8].

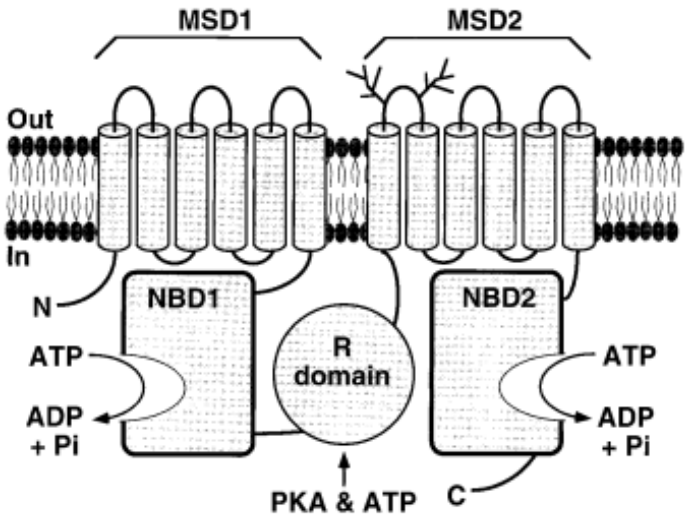

Figure 2 : Hypothèse de structure de la protéine CFTR[12]

2.2.2. Fonctions et dysfonction de la protéine CFTR

La protéine CFTR est une protéine à canal chlore qui constitue sa fonction principale, cependant elle possède également d'autres fonctions.

a) Une protéine à canal chlore

La protéine CFTR est une protéine multifactorielle (Figure 3) qui a pour fonction principale la fonction canal chlore (Cl^-)[13]. Cette protéine à canal chlore a une activité qui dépend de l'AMPc[8]. Ce canal chlore est localisé au niveau du pôle apical des cellules épithéliales de différents organes tels que les poumons, les intestins, le pancréas, le foie, les glandes sudoripares, etc. Ce canal chlore permet le maintien de l'homéostasie cellulaire et électrolytique au niveau de ces cellules.

Une altération du gène CFTR entraînera un défaut de production ou de fonctionnement de cette protéine CFTR qui aura pour conséquence le mouvement des ions chlorures, variable suivant l'organe atteint[8]. Par exemple, au niveau pulmonaire, le défaut de sécrétion des ions chlorures entraînera une déshydratation du mucus bronchique altérant ainsi les capacités de clairance des cils, favorisant les infections respiratoires et provoquant une réponse exacerbée du système immunitaire[14]. Au niveau des glandes sudoripares, le gradient électrochimique est opposé à celui de l'épithélium pulmonaire. Les ions Cl^- vont donc rester à l'extérieur de la cellule, ce qui explique que les patients atteints de mucoviscidose ont des sueurs très riches en ions chlorures[8].

b) Autres fonctions

Outre la fonction canal chlore, la protéine CFTR possède d'autres rôles. Par exemple, elle exerce un rétrocontrôle négatif sur le canal au sodium sensible à l'amiloride ENaC (Epithelial Na Channel). En cas de mucoviscidose, la protéine CFTR étant altérée, ENaC fonctionne de manière hyperactive ce qui entraîne une hyperabsorption de sodium au niveau de la cellule[13]. Comme la cellule respecte le principe d'électroneutralité, alors cette

hyperabsorption de Na^+ de charge positive s'accompagnera d'un défaut de sécrétion des ions Cl^- de charge négative. Cela conduit donc à une déshydratation et à un mucus très visqueux causant les inflammations et les infections de la mucoviscidose[11].

La protéine CFTR exerce également un contrôle sur le canal ATP dépendant au potassium ROMK (Renal Outer Medullary potassium channel), localisé à la membrane basolatérale de l'épithélium[13]. Elle régule aussi la sortie des ions chlorure par l'intermédiaire du canal ORCC (Outwardly Rectifying Chloride Channel) qui est aussi un canal chlore dépendant de l'AMPc[8,11].

De plus, la protéine CFTR est aussi perméable aux ions HCO_3^- participant à la régulation du pH luminal. Elle participe à la régulation de la concentration en glutathion au sein des voies respiratoires, ce glutathion joue un rôle dans la réponse au stress oxydant. On observe que les anomalies de fonctions liées au transport des ions HCO_3^- et du glutathion sont particulièrement importantes chez les patients atteints de mucoviscidose[13]. Compte tenu du rôle anti-oxydant, anti-inflammatoire et mucolytique du glutathion, on comprend aisément les conséquences inflammatoires du sujet atteint de la mucoviscidose qui possède un déficit en glutathion lié à une dysfonction de la protéine CFTR[11].

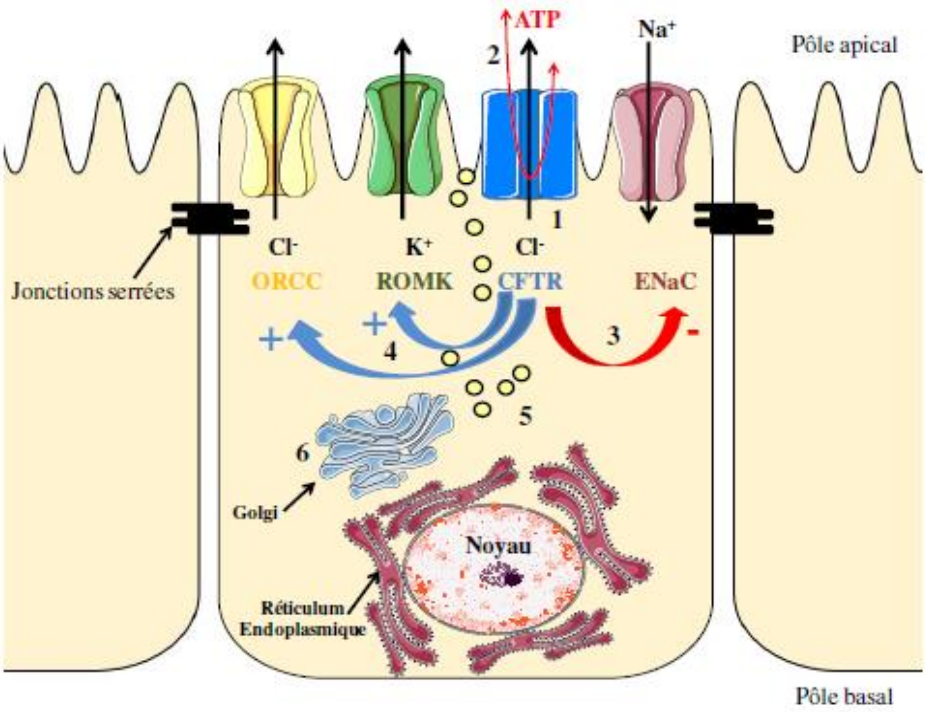

Figure 3 : La protéine CFTR, une protéine à fonction régulatrice d'ions[11]

2.3. Les mutations du gène CFTR

Le gène CFTR est un gène particulièrement instable qui peut porter différentes mutations. À ce jour plus de 2000 mutations du gène CFTR ont été rapportées au sein de la littérature[3]. La mutation la plus fréquente, qui est retrouvée chez 70 à 80% des patients en France, est la mutation F508del[4].

La mucoviscidose est une maladie dite « autosomique récessive », cela signifie que pour transmettre la mucoviscidose à leurs enfants, les deux parents doivent être porteurs du gène muté de la maladie. À partir de là, il existe trois possibilités pour l'enfant à naître[15] (Figure 4) :

- 1 risque sur 4 que l'enfant reçoive les deux chromosomes 7 portant le gène muté, l'enfant est donc malade ;
- 1 chance sur 4 que l'enfant reçoive les deux chromosomes portant un gène normal, l'enfant n'est pas malade et ne transmettra plus jamais la mucoviscidose ;
- 1 risque sur 2 que l'enfant reçoive un chromosome 7 portant le gène muté ainsi qu'un chromosome portant un gène normal, l'enfant n'est pas malade, mais peut transmettre la maladie. On dit qu'il s'agit d'un « porteur sain ».

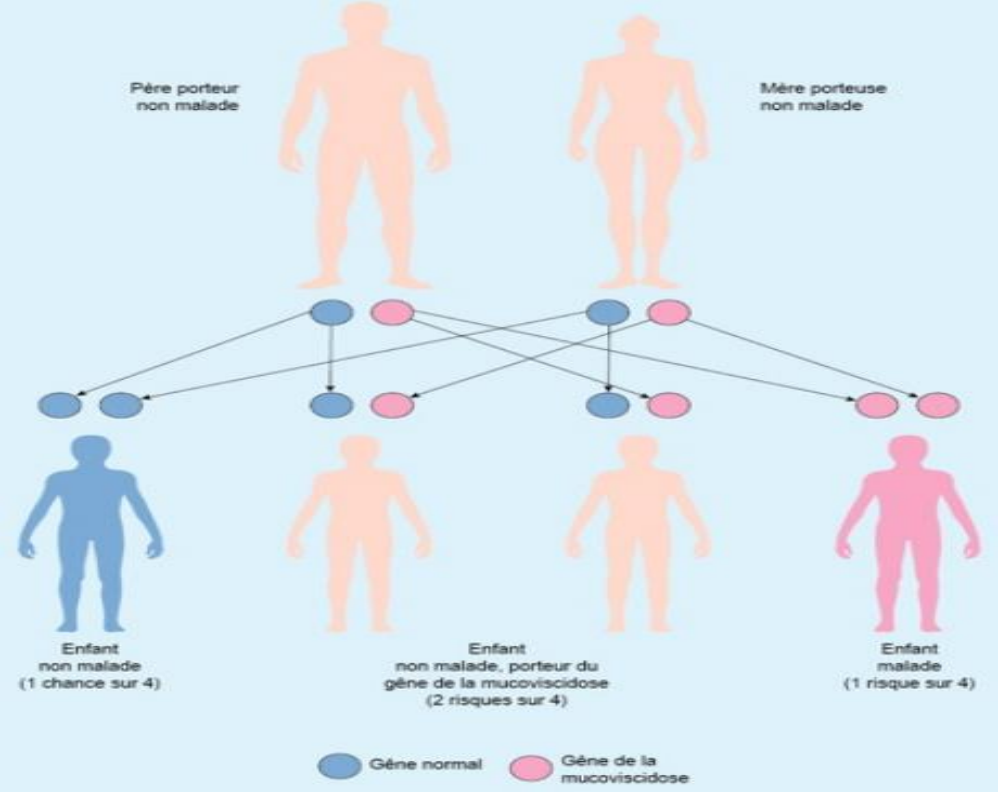

Figure 4 : Mode de transmission de la mucoviscidose[15]

Les différentes mutations sont classées en six classes différentes en fonction de leurs natures et de leurs conséquences fonctionnelles (Figure 5)[3].

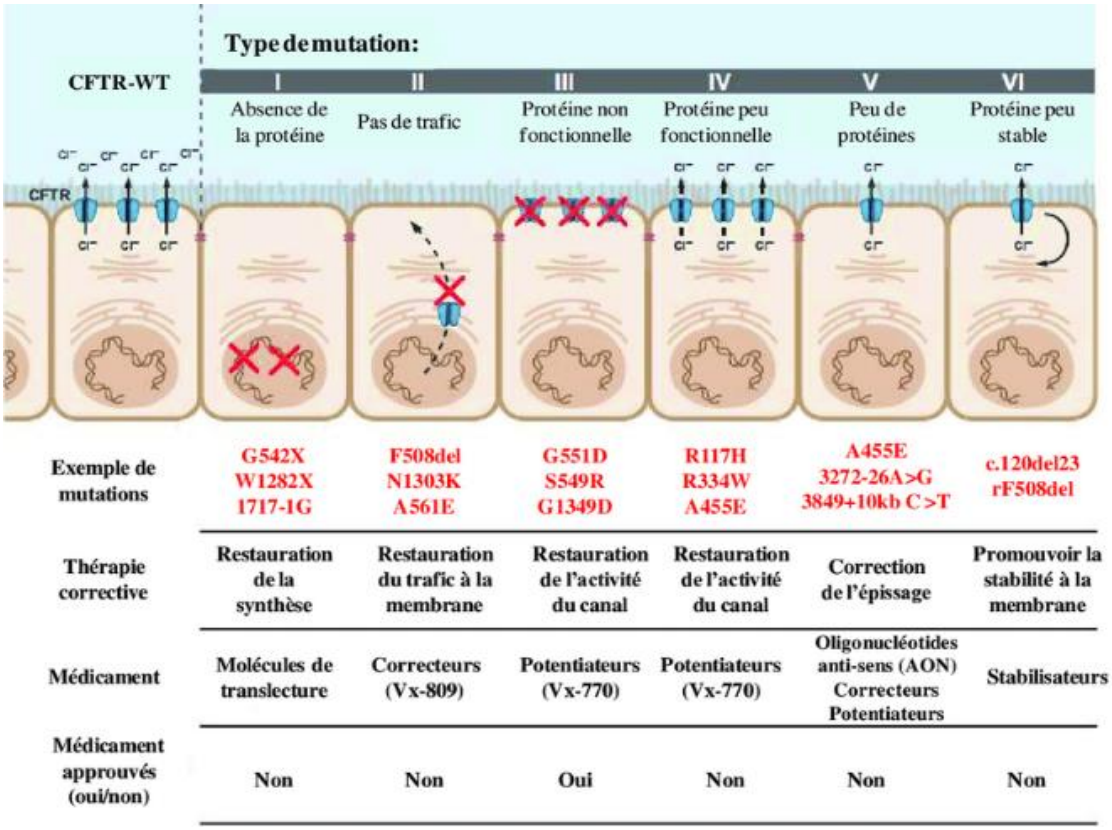

Figure 5 : Classes de mutations du gène CFTR et leurs conséquences moléculaires[11]

2.3.1. Classe 1

Cette classe de mutations peut être divisée en deux sous-groupes.

a) Classe 1a

Le premier sous-groupe correspond à des mutations empêchant l'ARNm d'être synthétisé. Cette classe comprend les mutations non-sens qui produisent un codon stop prématuré (anomalies d'épissage et mutations décalant la phase de lecture)[16]. Afin de fabriquer la protéine CFTR au sein d'une cellule, l'ARN polymérase se lie à une région de l'ADN appelée promoteur. Si le promoteur du CFTR présente une mutation, l'ARN polymérase ne peut pas se lier à l'ADN et ne peut donc pas copier le message en ARNm. On aura donc une non-production de la protéine CFTR[17]. On peut citer comme mutations entraînant l'absence d'ARNm : 1717-1G→A[11].

Aucune thérapie n'est actuellement disponible pour corriger ce type de mutation. Cependant, des recherches sont en cours afin d'inhiber les canaux sodiques ou de stimuler d'autres canaux (Cl^-) à la surface des cellules pour équilibrer les niveaux d'ions sans toucher à la protéine CFTR[17].

b) Classe 1b

Dans le deuxième sous-groupe, on a bien une production d'ARNm, mais celui-ci se retrouve endommagé et ne peut être transformé en protéine CFTR[16]. Au sein de l'ADN, il existe une séquence spécifique qui est transmise

à l'ARN, ce dernier signale au ribosome d'arrêter de lire le message et marque la fin de la production de la protéine. Quelques fois, une mutation de l'une de ces séquences d'arrêt apparaît trop tôt dans l'ARNm. Cela entraîne une production raccourcie de la protéine CFTR, qui est ensuite dégradée par la cellule[17]. On peut citer comme mutations entraînant l'absence de protéine CFTR : Gly542X et Trp1282X[11].

Une molécule avait été développée du nom d'ataluren. Cette molécule est un agent de lecture qui surpasse les codons stop prématurés, présents dans les mutations du gène CFTR de classe I, il permet ainsi de lire le reste des informations sur l'ARNm et de produire des protéines CFTR. Il était l'un de ces composés étudiés comme traitement potentiel de ce type de mutation, mais son développement a été interrompu en raison de l'échec des résultats des essais cliniques de phase 3[17,18].

2.3.2. Classe 2

Dans cette classe de mutations, la protéine CFTR est bel et bien fabriquée, mais elle ne parvient pas à atteindre la membrane cellulaire. La protéine CFTR contient 1480 acides aminés et il suffit d'une seule erreur avec un acide aminé incorrect pour entraîner un mauvais repliement de la protéine. La cellule empêche les protéines mal repliées d'atteindre la surface cellulaire et les détruit[17,19]. Parmi les exemples de mutations de classe 2, on peut citer : Phe508del (retrouvée chez 70 à 80% des patients)[4], Asn1303Lys et Ala561Glu[11].

Il existe pour cette classe de mutations des traitements correcteurs de CFTR afin de corriger les protéines mal repliées et les aider à atteindre la membrane cellulaire. Parmi les exemples de correcteurs de CFTR, on peut citer les associations suivantes : lumacaftor/ivacaftor (commercialisé sous le nom d'Orkambi®) et tezacaftor/ivacaftor (commercialisé sous le nom de Symkevi®)[17].

2.3.3. Classe 3

Dans cette classe de mutations, on a une production de protéine CFTR qui parvient à la membrane cellulaire, mais elle ne s'ouvre pas correctement, elle n'est pas fonctionnelle. On observe une majorité de mutations faux-sens (nucléotide d'un codon changé induisant le changement de l'acide aminé associé[20]) situé sur le site de liaison à l'ATP, qui a pour conséquence d'altérer le canal chlore CFTR[11]. Les mutations Gly551Asp, Ser549Arg et Gly1349Asp sont des exemples de mutations de classe 3[17].

Des traitements potentialisateurs de CFTR, comme l'ivacaftor (Kalydeco®) peuvent être utilisés pour ce type de mutation. Ils fonctionnent en forçant l'ouverture du canal CFTR et en le maintenant ouvert plus longtemps. Cela permet au chlorure de circuler dans le canal CFTR et réduit ainsi les symptômes de la mucoviscidose[17,19].

2.3.4. Classe 4

Dans cette quatrième catégorie, on a des mutations faux-sens qui vont altérer la conduction des ions Cl^-[16], cela se traduit par une protéine CFTR qui parvient à la membrane cellulaire et qui parvient à réagir à la signalisation cellulaire pour s'ouvrir, mais la protéine est déformée et ne laisse passer qu'une petite quantité d'ions chlorure[17].

Cette réduction du mouvement des ions chlorure peut se définir comme étant une diminution de la conductance[19]. Parmi les exemples de cette classe de mutations, on peut citer les mutations : Arg117His, Arg334Trp et Ala455Glu[17].

Les traitements potentialisateurs de CFTR, comme l'Ivacaftor (Kalydeco®) peuvent également être utilisés pour ces mutations de classe 4 afin de maintenir les canaux ouverts plus longtemps permettant ainsi à davantage d'ions chlorure de passer[17].

2.3.5. Classe 5

Les mutations de classe 5 entraînent une faible quantité de production de la protéine CFTR. Cela est très souvent en lien avec « l'épissage alternatif », où des versions correctes mais aussi incorrectes de la protéine CFTR sont produites. Ces versions incorrectes ne parviendront pas à la surface des cellules, ce qui entraîne une réduction du nombre de canaux chlore de la protéine CFTR au niveau de la membrane cellulaire[17]. Parmi les exemples de cette classe de mutations, on peut citer : Ala455Glu, 3272-26A→G et 3849+10kb C→T[11].

Les traitements possibles pour les mutations de classe 5 comprennent des correcteurs de CFTR afin de corriger les protéines CFTR déformées, ainsi que des potentialisateurs de CFTR afin de maintenir ouvertes plus longtemps les protéines CFTR qui fonctionnent[17].

Enfin, des chercheurs développent un nouveau type de modulateur de la protéine CFTR appelé amplificateur, qui permettrait d'augmenter la quantité d'ARNm et donc la production de protéine CFTR produite dans la cellule. Les amplificateurs pourraient être associés à d'autres modulateurs, comme l'ivacaftor et le lumacaftor, pour résoudre d'autres problèmes liés à la protéine CFTR[19].

2.3.6. Classe 6

Cette dernière classe de mutations comprend les mutations à l'origine de protéine CFTR tronquée au niveau du domaine C-terminal[11]. Elle peut donner lieu à une protéine CFTR fonctionnelle, mais la configuration de la protéine est instable et se dégrade trop rapidement une fois à la membrane des cellules[17]. Parmi les exemples de cette classe de mutations, on peut citer : c.120del123 et rPhe580del. Cette dernière mutation correspond à la mutation F508del restaurée à la surface cellulaire[11].

Les stabilisateurs sont une classe de traitement pour ce type de mutation. Ils agissent en inhibant les enzymes qui dégradent le CFTR. Un traitement était à l'étude pour cet usage[17] : le cavosonstat (N91115) développé par Nivalis Therapeutics. Son principal mécanisme d'action était d'inhiber l'enzyme S-nitrosoglutathione réductase (GSNOR) et ainsi de stabiliser l'activité de la protéine CFTR. Mais malheureusement, il n'a pas atteint les objectifs d'évaluation primaires lors d'un essai clinique de phase 2[21].

3. Signes cliniques de la mucoviscidose

La mucoviscidose est une maladie multiviscérale, elle touche quasiment toutes les cellules qui tapissent les différents organes du corps humain (Figure 6). Néanmoins, elle touche principalement les organes à fonctions respiratoires (poumons…) et digestives (intestin, pancréas, foie…)[14].

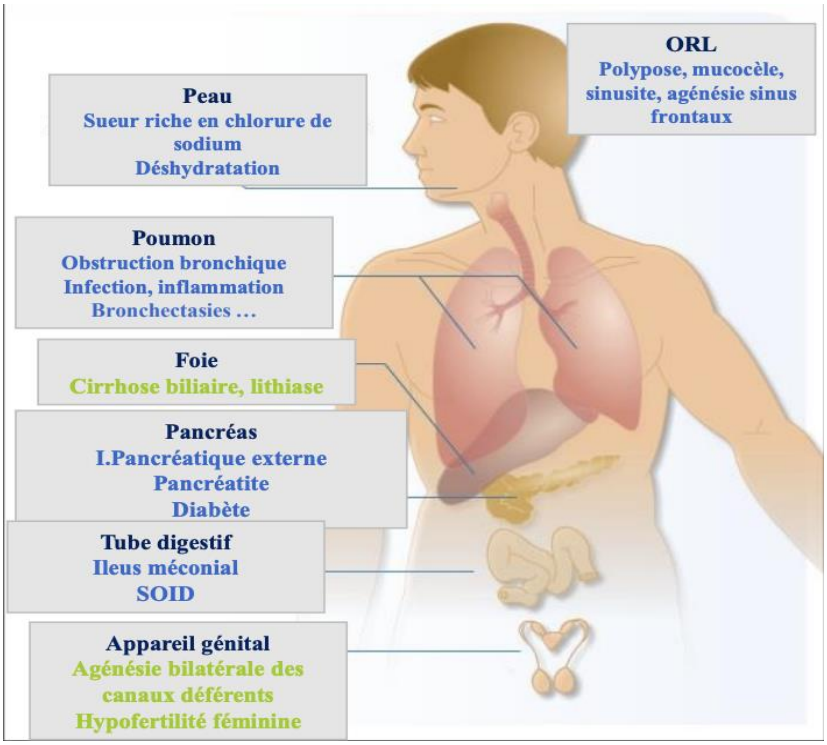

Figure 6 : Schéma des principales atteintes de la mucoviscidose (modifié d'après[11,14,22])

3.1. Les manifestations respiratoires

Les patients atteints de mucoviscidose souffrent le plus souvent d'inflammation et d'infection par différents germes au niveau des voies respiratoires.

3.1.1. Physiopathologie respiratoire

La protéine CFTR est une protéine multifactorielle qui a pour fonction principale la fonction canal chlore (Cl^-)[13]. En situation normale au niveau pulmonaire, le canal au chlore est activé par l'AMPc[8], il exerce un rétrocontrôle négatif sur le canal au sodium permettant le passage des ions Cl^- au sein du canal chlore au niveau des membranes apicale des épithéliums de transport de fluides (épithélium respiratoire). Ces ions Cl^- sont indispensables à la fluidification et à l'hydratation du mucus qui se fait grâce aux rétrocontrôle exercé sur le canal au sodium qui permet le transport passif de l'eau vers la lumière des voies respiratoires (Figure 7), aboutissant à l'hydratation des secrétions qui va permettre l'action de nettoyage des cils, qui à travers des mouvement de l'avant vers l'arrière de cils[23], permet ainsi d'éliminer les micro-organismes pathogènes des voies respiratoires[3].

Chez les personnes atteintes de mucoviscidose, le gène CFTR est muté. Cette mutation du gène CFTR peut entraîner une absence ou un dysfonctionnement de la protéine CFTR, il n'y aura donc plus de contrôle sur le canal au sodium. Il y aura donc une entrée plus importante de sodium dans les cellules épithéliales avec absence de passage des ions Cl^- au travers des membranes des cellules et donc absence de diffusion passive de l'eau (Figure 7), causant ainsi une mauvaise hydratation du mucus qui devient de plus en plus épais et visqueux. Ce mucus s'accumule dans les voies respiratoires. La mauvaise hydratation a pour conséquence un ralentissement des mouvements des cils et engendre une stagnation des micro-organismes pathogènes causant infection et inflammation à répétition[3].

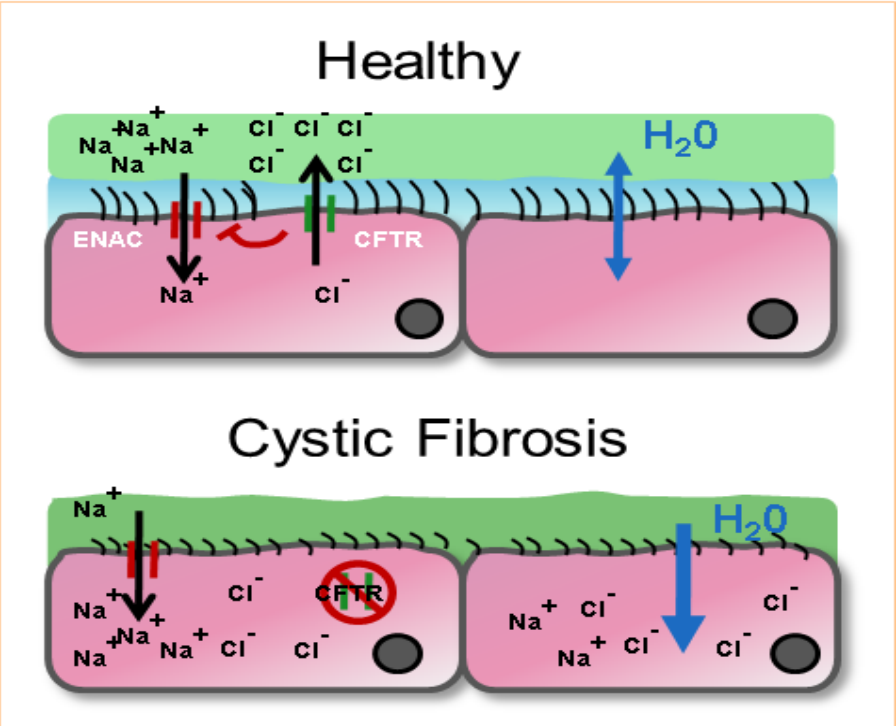

Figure 7 : Comparaison du fonctionnement de la protéine CFTR au niveau pulmonaire chez un sujet sain et un sujet atteint de mucoviscidose[24]

3.1.2. Inflammation

L'inflammation est un processus de défense vis-à-vis des organismes pathogènes. Elle permet aux cellules phagocytaires « les polynucléaires neutrophiles (PNN) » d'atteindre la zone infectée par le micro-organisme exogène et de produire des enzymes lysosomales (cytokines pro-inflammatoires, espèces réactives de l'oxygène…) permettant de détruire ce micro-organisme[25].

Dans le cadre d'un patient atteint de mucoviscidose avec une infection des voies respiratoires, les PNN produisent une grande quantité d'enzymes lysosomales, dont les espèces réactives de l'oxygène, dégradant à terme le tractus respiratoire. De plus, ces PNN sont peu efficaces contre les micro-organismes car la réaction de défense inflammatoire semble insuffisante devant la forte infection bactérienne due à la stase du mucus[25].

L'atteinte pulmonaire se traduit donc par la constitution de bronchectasies diffuses, c'est-à-dire à une destruction et un élargissement des bronches dus à l'inflammation et l'infection chronique. Les voies aériennes élargies sont ainsi composées d'un mucus en excès qui ne sera pas éliminé. Les cils qui tapissent les voies respiratoires, peuvent aussi être endommagés, ce qui accroît la présence de germes exogènes favorisant les infections pulmonaires à répétition[25].

3.1.3. Infection locale et chronique

Comme vu dans les parties précédentes, le déficit de protéine CFTR va entraîner une rétention des ions chlore au niveau intracellulaire ainsi qu'une hyperabsorption d'ions sodium intracellulaire afin de respecter l'électroneutralité. La conséquence de cela sera une déshydratation et une hyperviscosité des sécrétions bronchiques[26]. Il y aura donc une absence de drainage régulier des cils qui favorise ainsi les infections.

De plus, l'infection peut également s'expliquer par le fait que la protéine CFTR joue aussi un rôle dans la défense contre les agents pathogènes par le l'intermédiaire de la concentration intracellulaire et extracellulaire en ions sodium au niveau de l'épithélium bronchique. En effet, la concentration excessive au niveau intracellulaire en sodium va inhiber l'activité bactéricide des béta-défensines, particulièrement actifs contre *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus* par exemple[26].

Les infections chez les patients atteints de la mucoviscidose se caractérisent par des infections aux niveaux bronchiques et pulmonaires avec une prépondérance d'infections à *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*. Ces bactéries sont retrouvées de façon plus ou moins importante selon l'âge du patient (Figure 8)[4,26].

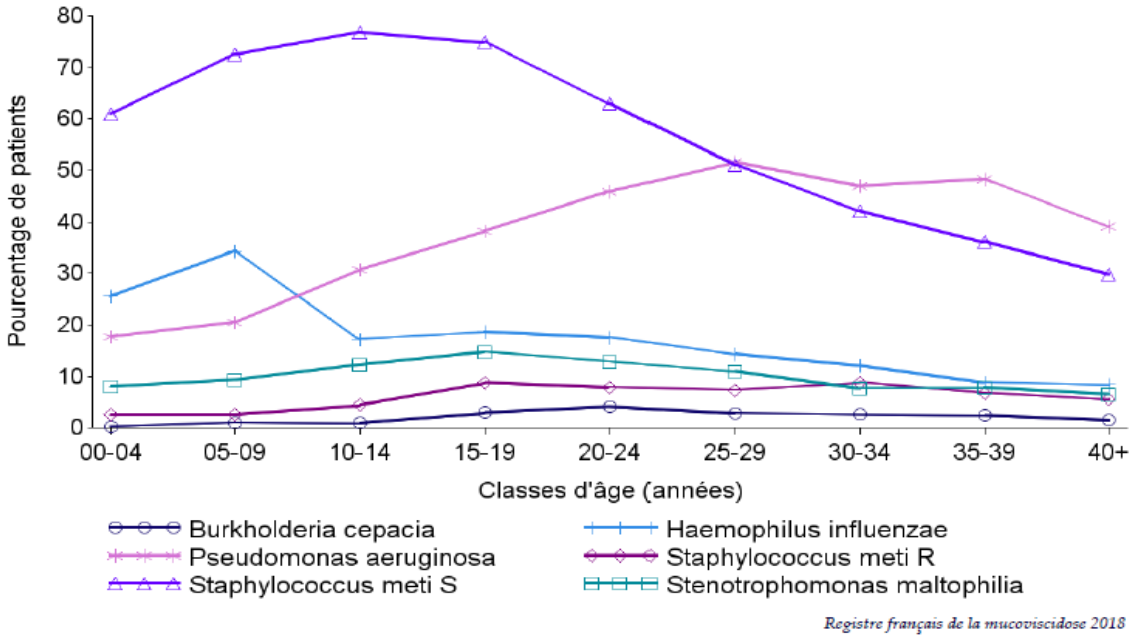

Figure 8 : Répartition des bactéries cliniquement importantes chez les patients atteints de mucoviscidose en fonction de la classe d'âge[4]

a) *Streptococcus aureus*

Streptococcus aureus couramment appelé « Staphylocoque doré » est une bactérie de forme Cocci à Gram positif. Son réservoir naturel est l'homme. Cette bactérie est très présente à l'état commensal. Elle a pour habitat majoritairement la peau, les muqueuses, les fosses nasales et le pharynx. Elle peut aussi devenir pathogène et être responsable d'infections cutanées (abcès, furoncles, panaris…) et ORL (otites, angines, sinusites…). En milieu hospitalier, elle est fréquemment responsable d'infections nosocomiales. Cette bactérie se transmet par les mains (via des contacts cutanés) ou par voie oro-pharyngée (via des toux ou des éternuements)[27].

En 2018, cette bactérie était retrouvée chez 61,9% des patients atteints de mucoviscidose. Parmi les infections à *S. aureus*, 6,1% sont causées par un *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) qui est fréquemment la cause d'infection nosocomiale tandis que 57,7% d'entre elles sont causées par un *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (SASM)[4].

Comme on peut le voir dans la figure 8, *S. aureus* est retrouvée chez plus de 70% des patients atteints de mucoviscidose âgés de 5 à 19 ans, puis ce pourcentage baisse au fur et à mesure de l'âge du patient pour atteindre une valeur comprise entre 30-40% des infections pour le sujet de plus de 40 ans[4].

b) *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa aussi appelé « bacille pyocyanique » est une bactérie de forme bacille à Gram négatif. Son réservoir naturel est ubiquitaire, c'est-à-dire que l'on retrouve cette bactérie partout au sein de l'environnement. On retrouve cependant cette bactérie principalement au niveau d'environnement humide (douche, toilette, piscines, égouts…). Ainsi l'hôpital, de par la présence d'humidité continue (douches, humidificateur, toilettes…), est un lieu favorisant son développement[28].

P. aeruginosa est une bactérie opportuniste peu virulente chez l'individu non-malade[28]. Cependant, elle peut s'avérer redoutablement virulente chez les sujets avec une faible immunité tels que les patients atteints de mucoviscidose. Cette bactérie est responsable d'infections pulmonaires majoritairement, mais aussi d'infections cutanées et urinaires ainsi que des bactériémies[29].

En 2018, cette bactérie est retrouvée chez 37,1% des patients atteints de mucoviscidose. Parmi ces derniers, 21% ont eu des infections chroniques à *P. aeruginosa*[4]. Comme on peut le voir dans la figure 8, *P. aeruginosa* est moins retrouvée chez le jeune enfant atteint de mucoviscidose. En effet, on retrouve moins de 20% d'infection à cette bactérie chez les enfants de moins de 9 ans, puis ce pourcentage augmente au fur et à mesure avec l'âge du patient pour atteindre une valeur comprise entre 40-50% d'infections pour le sujet de plus de 20 ans[4].

c) *Haemophilus influenzae*

Haemophilus influenzae appelé aussi sous le nom de « bacille de Pfeiffer » est une bactérie de forme bacille à Gram négatif. C'est une bactérie commensale des voies aériennes supérieures de l'homme[30], cette bactérie n'est pas en capacité de survivre longtemps dans l'environnement. La bactérie se transmet *via* les gouttelettes salivaires générées par la toux, les éternuements et la salive d'un sujet infecté[31].

Chez l'enfant, cette bactérie est principalement responsable d'infections ORL et de conjonctivite tandis que chez l'adulte avec co-morbidités, on retrouve des infections broncho-pulmonaires (communautaire ou nosocomiale). Le sujet atteint de mucoviscidose est plus à même de faire des infections graves à H. influenzae telles que des méningites, des bactériémies, des endocardites, etc[30].

En 2018, cette bactérie est retrouvée chez 17,6% des patients atteints de mucoviscidose. Comme on peut le voir dans la figure 8, *H. influenzae* est plus largement retrouvée chez le jeune enfant atteint de mucoviscidose. En effet, on retrouve plus de 30% d'infection à cette bactérie chez les enfants âgés entre 5 à 9 ans, puis ce pourcentage diminue au fur et à mesure de l'âge du patient pour atteindre une valeur autour de 10% d'infections pour le sujet de plus de 40 ans[4].

d) *Achromobacter xylosoxidans*

Achromobacter xylosoxidans est une bactérie de forme bacille à Gram négatif. Il s'agit d'une bactérie ubiquitaire retrouvée dans les environnements humides. Les patients atteints de mucoviscidose sont fréquemment colonisés au niveau des voies respiratoires par *A. xylosoxidans*. Il y a très peu de données sur les conséquences cliniques exactes d'une colonisation par cette bactérie. Ceci peut s'expliquer par le fait que cette bactérie est souvent associée à *P. aeruginosa* lors des infections. Ainsi, le rôle de chacune de ces bactéries dans la détérioration de la fonction respiratoire devient alors difficile à évaluer[32].

En 2018, *A. xylosoxidans* est retrouvée chez 6,7% des patients atteints de mucoviscidose. Cette bactérie est en augmentation ces dernières années. En effet, en 2008, elle n'était responsable que de 4,8% des infections chez les patients atteints de mucoviscidose. Nous avons donc eu une hausse de presque 2% en 10 ans[4].

e) *Complexe Burkholderia cepacia*

Les bactéries du complexe *Burkholderia cepacia* sont de forme bacille à Gram négatif. C'est une bactérie ubiquitaire. Cette bactérie est très présente au niveau du sol, de l'eau et des plantes (le blé, le maïs et le riz). Les espèces du complexe *B. cepacia* sont des bactéries opportunistes responsables d'infections nosocomiales (respiratoire, urinaire, cutanée) qui s'attaquent plus facilement aux patients immunodéprimés, mais surtout aux patients atteints de mucoviscidose[33].

Les études épidémiologiques montrent que chez les patients vivant avec la mucoviscidose, l'espèce B. cenocepacia (anciennement génomovar III) est majoritairement retrouvée parmi les espèces du complexe *B. cepacia*[33].

En 2018, cette bactérie est retrouvée chez 2,1% des patients atteints de mucoviscidose. Comme on peut le voir dans la figure 8, les bactéries du complexe *B. cepacia* ne sont que très peu retrouvées chez les enfants de moins de 14 ans. Elles sont majoritairement retrouvées chez les patients de plus de 15 ans[4].

f) Les Aspergillus

L'aspergillose correspond à l'infection causée par les champignons du genre *Aspergillus*. La contamination a lieu lorsqu'un individu inhale les spores véhiculées par l'air. L'espèce *Aspergillus fumigatus* est responsable de plus de 80% des aspergilloses humaines[34]. Ces champignons peuvent causer des maladies qui touchent principalement les patients atteints de mucoviscidose tels que l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA). Cette dernière se présente comme un asthme résistant[34].

En 2018, les infections à *Aspergillus* sont retrouvées chez 27,7% des patients atteints de mucoviscidose. Les infections à ces champignons sont en augmentation comme le montre le registre français de la mucoviscidose de 2008 où le genre *Aspergillus* était retrouvé chez 20% des patients atteints de mucoviscidose. Nous avons donc eu une augmentation des infections à ces champignons de près de 8% en 10 ans[4].

g) Les mycobactéries atypiques

Les mycobactéries atypiques également appelées « mycobactéries non-tuberculeuses » (MNT) sont des bactéries opportunistes responsables d'infections ressemblant à la tuberculose qui s'attaquent plus facilement aux patients atteints de mucoviscidose. Elles sont principalement retrouvées dans le sol et dans l'eau. En France, on retrouve majoritairement *Mycobacterium abscessus*. Une étude nord-américaine quant à elle, note plutôt la présence de la bactérie *Mycobacterium avium*-intracellulaire chez les patients âgés[35],[36].

En 2018, ces bactéries sont retrouvées chez 3,1% des patients atteints de mucoviscidose. Leur pourcentage a doublé en 10 ans puisqu'elles n'étaient retrouvées que chez 1,6% des malades en 2008. Ces bactéries ne touchent que très peu les sujets âgés de moins de 10 ans[4].

3.2. Manifestations digestives

La mucoviscidose peut toucher différents organes du système digestif comme le pancréas, les intestins, l'œsophage, etc. Le mucus épais de la mucoviscidose peut être aussi être à l'origine d'une mauvaise digestion.

3.2.1. L'insuffisance pancréatique

L'insuffisance pancréatique exocrine concerne 85 % des patients atteints de mucoviscidose[8]. Parmi ces patients, 65 % des nourrissons atteints de la maladie ont une insuffisance pancréatique au moment du diagnostic réalisé à la naissance. De plus, 15 % des nourrissons initialement considérés comme n'ayant pas d'insuffisance pancréatique deviennent insuffisants pancréatiques au cours la première année de vie[37]. Il existe une corrélation génotype-phénotype concernant les personnes avec ou sans insuffisance pancréatique. 95 à 98 % des patients avec une mutation des classes I à III sont insuffisants pancréatiques. À l'opposée, l'écrasante majorité des patients avec une mutation des classes IV et V sont dits « suffisants pancréatiques »[38].

Il existe une atteinte du pancréas de façon très précoce chez le sujet atteint de mucoviscidose. En effet, on remarque déjà chez le nouveau-né atteint de mucoviscidose, un début d'altération de la fonction pancréatique comme le suggèrent les valeurs très importantes de trypsine immunoréactive (TIR) réalisées chez ce type de population[37].

Comme vu précédemment, le dysfonctionnement de la protéine CFTR chez les sujets atteints de mucoviscidose entraîne une altération du canal chlore. Au niveau du pancréas, cela aura pour conséquence la production de sucs pancréatiques hyper-visqueux, appauvris en ions bicarbonates et en eau[8]. Ces derniers vont obstruer les canaux pancréatiques, entraînant ainsi la destruction secondaire des acinus par des phénomènes d'autodigestion qui entraînent à la longue l'atrophie et la fibrose de la glande pancréatique[39].

Concernant les conséquences cliniques de l'insuffisance pancréatique exocrine, on aura une mauvaise digestion des graisses et des protéines du fait de l'insuffisance de sécrétion en lipase, trypsine et chymotrypsine. Ceci aura pour conséquence une carence en vitamines liposolubles (A, D, E, K), en fer et en oligo-éléments[37]. Tout cela aura un impact négatif sur l'enfant atteint de mucoviscidose avec un retard de croissance qui est fréquemment retrouvé chez ce type de patient[40].

Le dosage de l'élastase fécale, qui est non dégradée au cours du transit intestinal, est considéré comme un bon reflet de la sécrétion pancréatique exocrine[39]. Ainsi, le diagnostic d'insuffisance pancréatique exocrine est retenu en cas de valeurs basses d'élastase fécale. Si les valeurs d'élastase fécale sont comprises entre 200 et 100 µg/g de selles, on parlera d'insuffisance pancréatique exocrine modérée. Sinon en cas de valeurs inférieures à 100 µg/g de selles, on parlera d'insuffisance pancréatique exocrine majeure. À noter tout de même que cliniquement parlant, l'insuffisance pancréatique exocrine ne s'exprime que quand plus de 90% du pancréas est détruit[37].

3.2.2. Les altérations intestinales

Comme vu précédemment, l'altération de la protéine CFTR aura pour conséquence une mauvaise hydratation du mucus qui devient épais et visqueux. Ce mucus s'accumule et obstrue les intestins. Ainsi, cette obstruction au niveau intestinal sera à l'origine de manifestations de type syndrome d'obstruction intestinale distale, de constipation, d'iléus méconial, mais aussi de prolapsus rectal[8].

a) L'iléus méconial

L'iléus méconial correspond à la manifestation intestinale la plus précoce de la mucoviscidose. L'iléus méconial se définit comme l'obstruction de l'iléon terminal par un méconium très épais, qui est la cause d'une hyperviscosité des sécrétions du tube digestif. Cette pathologie est principalement retrouvée chez les nouveau-nés atteints de mucoviscidose qui développent la maladie dans 10 à 20% des cas. En outre, on diagnostique la mucoviscidose chez près de 90 % des nouveau-nés atteints d'iléus méconial. Le diagnostic d'iléus méconial est évoqué en cas de signes d'occlusion intestinale tels que des vomissements bilieux et/ou une distension abdominale[41].

Après la naissance, les nourrissons atteints de mucoviscidose avec un iléus méconial ne parviennent pas à éliminer le méconium au cours des 12 à 24 premières heures. On parle d'iléus méconial simple lorsqu'il y a une absence d'évacuation du méconium au bout de 48 heures, sans autres complications. Il peut également être classé comme complexe lorsqu'il s'accompagne d'une ou plusieurs complications telles qu'une atrésie intestinale (malformations avec segment d'intestin très étroit), d'un micro-côlon, de nécroses ou de perforations[42].

b) Le syndrome d'obstruction intestinale distale

Le syndrome d'obstruction intestinale distale (SOID) est une pathologie spécifique du sujet atteint de mucoviscidose, elle correspond à une obstruction des intestins par des selles épaisses au niveau de la région iléo-caecale. Le mucus s'accumulant le long du tractus intestinal, cela ralentit l'expulsion de la nourriture, ce qui entraîne une accumulation des selles conduisant à l'occlusion intestinale[42,43].

Le SOID est à l'origine de crampes abdominales douloureuses, d'un ralentissement du transit intestinal, d'anorexie, de vomissements, et d'une sensation de plénitude gastrique accompagnée de diarrhée. Le SOID est retrouvé chez près de 20% des patients atteints de mucoviscidose. De plus, parmi les patients avec un SOID, on retrouve à plus de 90% des cas d'insuffisance pancréatique associées[42,43].

Aucune cause spécifique du SOID n'a pour l'instant été évoquée avec certitude. Néanmoins, un manque d'apport hydrique ou une supplémentation insuffisante en enzymes pancréatiques est souvent misent en cause. Le traitement du SOID passe par une réhydratation ainsi que l'usage de laxatifs osmotiques *per os*[39].

c) La constipation

La constipation est un problème courant chez le sujet atteint de mucoviscidose, elle concerne plus de 40 % des patients. Au vu des symptômes très similaires, il est difficile de différencier constipation et SOID. La constipation n'est pas une manifestation spécifique à la mucoviscidose, ainsi un traitement par laxatif sera proposé en cas de constipation ou de SOID[42].

d) Le prolapsus rectal

Au sein des sujets atteints de mucoviscidose, le prolapsus rectal est une pathologie retrouvée chez près de 20% des patients, qui apparaît pour la première fois entre l'âge de 1 et 3 ans. Il n'y a pas de différences entre les enfants des deux sexes concernant la prévalence de cette pathologie[42].

Le prolapsus rectal est à l'origine de douleurs, de saignements ainsi que de difficulté d'exonération des selles. Il est lié à l'augmentation de la pression intra-abdominale due à la toux ainsi qu'aux efforts importants d'expulsion des selles dus à la constipation[42].

3.2.3. Le reflux gastro-intestinale

Chez le sujet atteint de mucoviscidose, le reflux gastro-œsophagien (RGO) est en moyenne 6 à 8 fois plus retrouvé que chez un patient sain[42]. Il existe des facteurs retrouvés chez le patient atteint de mucoviscidose qui contribuent à favoriser le RGO tel que la distension thoracique, la toux, le temps de vidange gastrique prolongé, les longues séances de kinésithérapie ainsi que les anomalies de relaxation du sphincter inférieur de l'œsophage[44].

Le RGO peut accroître la diminution de l'ingestion de matières alimentaires et altérer l'état nutritionnel[42]. De plus, le RGO peut contribuer à aggraver la fonction respiratoire par un effet de bronchoconstriction réflexe liée à une irritation de la muqueuse œsophagienne. La recherche de RGO doit être envisagée en cas de dégradation de l'état respiratoire inexpliquée[44].

3.2.4. L'atteinte hépato-biliaire

Les manifestations hépato-biliaires ont pour origine la protéine CFTR altérée, qui au sein des cellules épithéliales biliaires, entraîne une hyperviscosité de la bile ainsi qu'une obstruction des canalicules biliaires[39]. Cela a pour conséquence une cirrhose biliaire focale, retrouvée chez 20 à 40 % des enfants et 20 à 70% des adultes et qui représente la première étape de la maladie. Ensuite, la maladie progresse et aboutit à une cirrhose biliaire multi-lobulaire, qui représente la deuxième étape de la maladie[40].

De plus, il y a 2 complications principales de la cirrhose qu'est l'hypertension portale (HTP) qui peut être à l'origine d'une hémorragie digestive ainsi qu'une insuffisance hépatique qui surviendra plus tardivement. Ainsi, un bilan hépatique et une échographie abdominale doivent être réalisés chaque année[39].

3.3. Autres manifestations

La mucoviscidose touche principalement les voies respiratoires et digestives, mais peut également être à l'origine de manifestations génitales, de diabète, d'atteintes osseuses, etc.

3.3.1. Manifestations génitales

Chez l'homme, on retrouve chez 97 à 98 % des patients mucoviscidosiques, une atrophie voire une absence bilatérale congénitale du canal déférent. Ce dernier a pour rôle le transport des spermatozoïdes des testicules vers l'urètre. Ainsi, ce défaut congénital sera à l'origine d'une azoospermie, c'est-à-dire à l'absence totale de spermatozoïdes dans le sperme éjaculé. On considère que le gène CFTR joue un rôle dans cette infertilité puisqu'il exerce une influence dans la formation du conduit éjaculateur, de la vésicule séminale, du canal déférent, et de l'épididyme. Cependant, le mécanisme par lequel le gène CFTR entraîne ces anomalies n'est pas connu[45]. Néanmoins, il est important de noter que les testicules restent normaux et la spermatogenèse est active[46]. De plus, près de 9 hommes sur 10 produisent toujours des spermatozoïdes[45].

Auparavant, quasiment tous les hommes atteints de mucoviscidose ne pouvaient pas engendrer d'enfants. Maintenant, grâce aux progrès de la fécondation *in vitro*, la reproduction est désormais possible à ces hommes. L'objectif principal est d'extraire chirurgicalement les spermatozoïdes des testicules comme c'est le cas de différentes méthodes tel que l'aspiration microchirurgicale de spermatozoïdes épididymaires (MESA : Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration), l'aspiration percutanée du sperme épididymaire (PESA : Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration) et l'aspiration testiculaire de spermatozoïdes (TESA : Testicular Sperm Aspiration)[45].

Chez la femme, la mucoviscidose n'entraîne pas d'anomalie morphologique des structures reproductrices de l'appareil génital, néanmoins la fertilité peut être également diminuée du fait de l'épaississement de la glaire cervicale liée à l'altération du gène CFTR. Ainsi, une femme atteinte de mucoviscidose peut être enceinte sans assistance à la procréation, mais la grossesse dépendra de l'état respiratoire et nutritionnel de la patiente[46].

3.3.2. Manifestations diabétiques

Le diabète est une complication endocrinienne fréquemment retrouvée chez le patient mucoviscidosique. En effet, bien que peu fréquent chez le sujet de moins de 10 ans, il est cependant retrouvé chez près de 50% des patients à l'âge de 30 ans[47]. La destruction des îlots de Langerhans par la fibrose pancréatique causée par la maladie est la cause principale du diabète dans la mucoviscidose. On dit qu'il s'agit d'un diabète particulier, car c'est une sorte de mélange du diabète de type 1 et de type 2, il n'y a pas de phénomènes d'auto-immunité, les îlots de Langerhans sont entièrement détruits, que ce soient les cellules bêta qui fabriquent l'insuline ou les cellules alpha qui fabriquent le glucagon[47,48].

La destruction des cellules bêta, va être la cause d'une baisse de sécrétion d'insuline, provoquant une hyperglycémie au long terme, et ce, sur plusieurs années. Ainsi, on aura dans un premier temps une intolérance au glucose qui évoluera rapidement en diabète. Une surinfection respiratoire ainsi qu'un traitement à base d'anti-inflammatoire stéroïdien peuvent également accélérer le processus d'évolution vers un diabète par résistance à l'action de l'insuline[47].

3.3.3. Manifestations osseuses

L'augmentation de l'espérance de vie du sujet atteint de mucoviscidose a eu pour conséquence un accroissement des maladies osseuses. Ces dernières présentes des facteurs favorisant leurs apparitions telles qu'une malnutrition, un IMC (indice de masse corporelle) bas, une faible mobilité, une absorption réduite de la vitamine D et dépendent de la gravité de la maladie pulmonaire. Tous ces facteurs sont retrouvés chez le sujet atteint de mucoviscidose[49].

On retrouve une faible densité minérale osseuse chez 10 à 15 % des patients mucoviscidosiques, ces derniers sont particulièrement exposés aux risques d'ostéopénie, d'ostéoporose et de fractures vertébrales[49].

3.3.4. Atteinte des glandes sudoripares

Au niveau des glandes sudoripares, le gradient électrochimique étant opposé à celui de l'épithélium pulmonaire, les ions Cl^- vont donc rester à l'extérieur de la cellule. Ainsi, le dysfonctionnement de la protéine CFTR aura pour conséquence une perte d'ions Cl^- et d'eau vers la surface de la peau. Cela explique donc que la peau d'un enfant atteint de mucoviscidose est anormalement salée[50].

Lors de forte chaleur, de fièvre ou d'effort physique important, le patient atteint de mucoviscidose peut manquer de sel ce qui entraînera chez le patient un état de faiblesse, de fatigue, de fièvre, de déshydratation et une forte sensation de chaleur. Ainsi, on demande au patient de bien s'hydrater et de maintenir des niveaux de sel appropriés pour l'organisme[50].

3.3.5. Atteinte oto-rhino-laryngologique

Les atteintes ORL (oto-rhino-laryngologique) chez le patient atteint de mucoviscidose se manifestent principalement par une inflammation des voies aériennes supérieures sous forme de sinusites chroniques à répétition. De plus, on peut retrouver chez un certain nombre de patients des polypes naso-sinusiens sous forme de formations charnues de la muqueuse du nez et des sinus. Enfin, d'autres symptômes peuvent être retrouvés comme l'obstruction nasale ou une épistaxis[51].

II- Les traitements actuels de la mucoviscidose

Cette partie traitera des thérapies contre la mucoviscidose actuellement disponibles sur le marché. Dans un premier temps, les médicaments pour restaurer la fonction CFTR ainsi que ceux pour améliorer la clairance muco-ciliaire seront évoqués. Ensuite, dans un second temps, il sera question des médicaments anti-inflammatoires et anti-infectieux pour cette maladie. Enfin, les enzymes pancréatiques pour traiter les troubles digestifs liés à cette maladie seront étudiées.

1. Médicaments pour la restauration de la protéine CFTR

Cette partie permettra de discuter des spécialités actuellement disponibles pour la restauration de la protéine CFTR, qui peuvent être divisées en deux principales catégories : les potentialisateurs CFTR et les correcteurs CFTR.

1.1. Ivacaftor (Kalydeco®)

L'ivacaftor (Kalydeco®) est un médicament oral qui a été le premier médicament disponible à cibler la protéine CFTR défectueuse. C'est un potentialisateur du CFTR, c'est-à-dire qu'il va augmenter l'ouverture du canal de la protéine CFTR au niveau de la surface cellulaire, permettant ainsi le passage des ions chlorures, cela permet donc de traiter les mutations de classe III ou IV chez les sujets atteints de mucoviscidose[52].

1.1.1. Indication de l'ivacaftor

L'ivacaftor existe en France à différents dosages[53], il est indiqué dans le traitement des sujets atteints de mucoviscidose âgés d'au moins 4 mois, porteurs d'une mutation R117H du gène CFTR (classe IV) ou de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R[54].

1.1.2. Des études cliniques aux résultats pertinents

On retrouve dans plusieurs essais cliniques impliquant l'ivacaftor, une amélioration de la fonction pulmonaire, des exacerbations pulmonaires réduites, un poids accru et une qualité de vie améliorée chez les sujets atteints par la mucoviscidose. De plus, le profil d'innocuité a pu être évalué chez de très jeunes enfants[52].

On peut citer le cas d'une étude de cohorte américano-britannique permettant d'évaluer l'ivacaftor chez des sujets atteints de mucoviscidose. Au sein de l'étude de cohorte américaine, 635 patients ont reçu du Kalydeco® pendant cinq ans et 1874 patients n'ont pas reçu le traitement. Tandis qu'au sein de l'étude de cohorte britannique, 247 patients ont reçu du Kalydeco® pendant quatre ans et 1230 patients n'ont pas reçu de traitement[55].

Les résultats ont montré que Kalydeco® préserve la fonction pulmonaire. En effet, au sein de la cohorte américaine, les patients prenant Kalydeco® ont eu une diminution du VEMS (volume expiratoire maximal par seconde) de 0,7%, alors que la réduction pour ceux ne prenant pas le traitement était de 8,3%. En ce qui concerne la cohorte britannique, le traitement a amélioré la fonction pulmonaire avec une augmentation de 4,9 % des valeurs du VEMS, par rapport à une diminution du VEMS de 4,3 % chez les patients ne recevant pas Kalydeco® (Figure 9)[55,56].

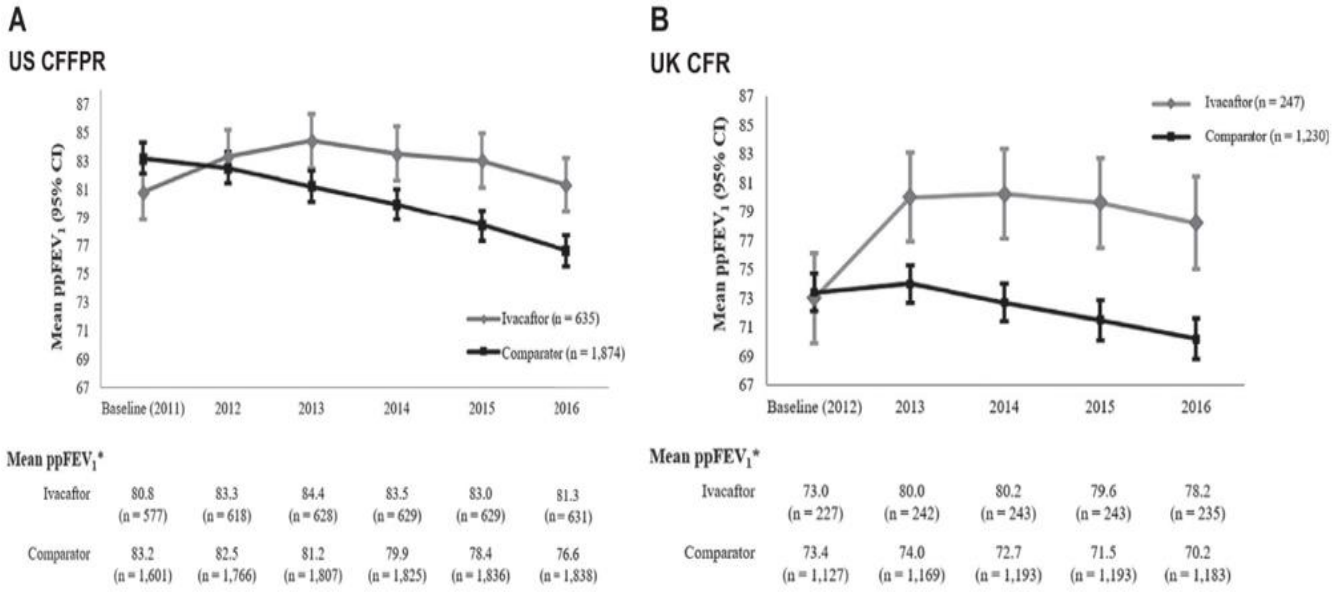

Figure 9 : Fonction pulmonaire (mesurée par le VEMS) au fil du temps chez des patients américains (A) et britanniques (B) prenants ou non de l'ivacaftor[55]

Kalydeco® s'est également avéré induire une augmentation significative de l'IMC dans les deux cohortes, suggérant une amélioration de l'état nutritionnel des patients. De plus, les patients des deux cohortes traités par Kalydeco ont eu moins d'exacerbations et d'hospitalisations au cours de chaque année de l'étude, ainsi qu'une plus faible incidence de diabète lié à la mucoviscidose que les patients ne prenant pas le traitement. À titre d'exemple, dans les analyses américaines, de 2011 à 2016, la proportion de patients ayant moins d'une exacerbation pulmonaire a diminué dans la cohorte ivacaftor de 37,5 % à 25,7 %, tandis que dans la cohorte de comparaison, elle a augmenté de 33,1 % à 44,0 % (Figure 10). Des résultats similaires ont été constatés aussi au sein des données britanniques[55,56].

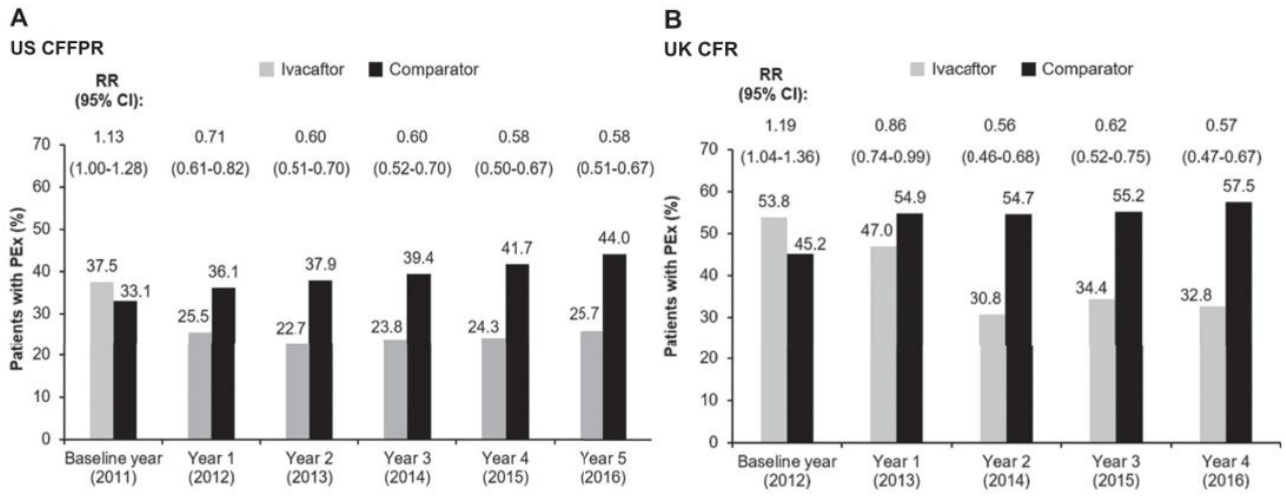

Figure 10 : Proportion de patients avec au moins une exacerbation pulmonaire au fil du temps chez des patients américains (A) et britanniques (B) prenants ou non de l'ivacaftor[55]

Au niveau des infections, la prévalence de l'un des agents pathogènes pulmonaires de la mucoviscidose les plus courants, *P. aeruginosa*, a augmenté numériquement au fil du temps chez les comparateurs non traités et a diminué chez les patients traités par l'ivacaftor dans les deux registres[55].

1.2. Lumacaftor + ivacaftor (Orkambi®)

Orkambi® est une thérapie combinée associant deux molécules : le lumacaftor avec l'ivacaftor. Il est indiqué dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR[57,58].

1.2.1. Mécanisme d'action d'Orkambi®

Le lumacaftor est un correcteur CFTR, conçu pour agir directement sur la protéine CFTR défectueuse afin d'améliorer sa maturation et son trafic intracellulaires, il permet d'augmenter ainsi la quantité de protéines CFTR fonctionnelles afin qu'elles puissent se déplacer au bon endroit sur la surface cellulaire. L'ivacaftor, est lui un potentialisateur CFTR, qui contribue à améliorer la fonction de la protéine CFTR en tant que canal chlorure en augmentant la probabilité d'ouverture du canal CFTR à la surface cellulaire. L'effet combiné du lumacaftor et de l'ivacaftor est une augmentation de la quantité et de l'activité des protéines F508del-CFTR à la surface cellulaire, ce qui entraîne une augmentation du transport des ions chlorures[57,58].

1.2.2. Efficacité et sécurité de l'association au sein des études cliniques

Une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, a permis de comparer lumacaftor (600 mg une fois par jour ou 400 mg toutes les 12 heures) en association avec de l'ivacaftor (250 mg toutes les 12 heures) contre un placebo pour une durée de 24 semaines chez 1108 patients. Le VEMS moyen à l'inclusion était de 61 % de la valeur prédite[59].

Les résultats montrent qu'il y a eu une amélioration du pourcentage du VEMS prédit variant de 4,3 à 6,7 % dans le groupe qui a reçu l'association des deux traitements. Les analyses groupées ont montré que le taux d'exacerbations pulmonaires était de 30 à 39 % plus faible dans les groupes lumacaftor-ivacaftor que dans le groupe placebo. De plus, le taux d'événements ayant conduit à une hospitalisation ou à l'utilisation d'antibiotiques par voie intraveineuse était également plus faible dans les groupes lumacaftor-ivacaftor. Enfin, l'incidence des événements indésirables était généralement similaire dans les groupes lumacaftor-ivacaftor et placebo[59].

1.3. Tezacaftor + ivacaftor (Symdeko®)

Symdeko®, vendu en France sous le nom Symkevi®, est une association de 2 molécules :

- tezacaftor, un correcteur CFTR, conçu pour agir directement sur la protéine CFTR défectueuse afin d'améliorer sa maturation et son trafic intracellulaires et donc la quantité de protéines CFTR fonctionnelles au niveau de la surface cellulaire.
- l'ivacaftor, un potentialisateur CFTR, qui aide à faciliter l'ouverture du canal chlorure à la surface cellulaire pour permettre au chlorure et au sodium d'entrer et de sortir de la cellule[60].

1.3.1. Indication de Symkevi®

En France, Symkevi® est indiqué dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus (avec poids > 30 kg) homozygotes pour la mutation F508del ou hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène CFTR : P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→ G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G et 3849 + 10kbC→T[61].

1.3.2. Principaux bénéfices de l'association tezacaftor + ivacaftor lors des essais cliniques

Lors de deux études cliniques de phase 3 contrôlé contre placebo, l'association de tezacaftor et d'ivacaftor s'est avérée efficace et sûre chez les patients âgés de 12 ans ou plus atteints de mucoviscidose hétérozygotes ou homozygotes (pour la mutation CFTR Phe508del)[62,63].

Parmi les principaux résultats, on peut citer, une amélioration rapide et durable de la fonction pulmonaire. En effet, on a pu retrouver une amélioration du VEMS de 4 % (à la 24ème semaine) de la valeur prédite par rapport au placebo en cas de mutation F508del/F508del[62] [homozygote] et une amélioration du VEMS de 6,8 % (valeur moyenne aux semaines 4 et 8) par rapport au placebo en cas de mutation F508del/mutation associée à une activité résiduelle de la protéine CFTR[63] [hétérozygote][64].

On retrouve aussi une diminution du taux d'exacerbations pulmonaires avec une réduction de 35 % par rapport au placebo (à la 24ème semaine) en cas de mutation F508del/F508del [homozygote][62]. De plus, il a également été observé une amélioration cliniquement importante de la qualité de vie (évaluée par un questionnaire). Enfin, le traitement a été bien toléré dans le cadre de l'étude clinique de phase 3 avec la plupart du temps des effets indésirables bénins (maux de tête, rhinopharyngites, nausées…)[64].

1.4. Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor (Trikafta® ou Kaftrio®)

Trikafta®, également appelée Kaftrio® en France, est la première trithérapie indiquée dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, porteurs d'au moins une mutation F508del du gène CFTR. Cette trithérapie est composée de 2 correcteurs CFTR [tezacaftor + elexacaftor] qui augmentent le nombre de protéines CFTR, ainsi que d'un potentialisateur CFTR [ivacaftor] qui améliore l'activité de la protéine CFTR défectueuse[65].

1.4.1. Trikafta®, un nouvel arsenal thérapeutique contre la mucoviscidose

Kaftrio® a obtenu en France un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du SMR importante (ASMR II). Dans la stratégie thérapeutique, Kaftrio® constitue un traitement de fond de première intention chez les patients homozygotes pour la mutation F508del (mutation de classe II) du gène CFTR ou hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs d'une mutation à fonction minimale, c'est-à-dire une mutation entraînant l'absence de synthèse de la protéine CFTR (mutation de classe I) ou la synthèse d'une protéine CFTR non suffisamment fonctionnelle (mutation de classe IV ou V). Ce traitement est soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle, établie par un médecin expérimenté dans le traitement de la mucoviscidose. C'est un traitement disposant d'une ATUn (autorisation temporaire d'utilisation nominative) en France depuis 2019[65].

1.4.2. Intérêt thérapeutique de cette triple association

Deux études de phase 3 visant à tester l'innocuité et l'efficacité de Trikafta® chez les personnes atteintes de mucoviscidose et âgées de plus de 12 ans ont été réalisées[66,67]. Les résultats de ces études ont pu montrer que les personnes ayant deux copies de la mutation F508del ont eu une augmentation d'environ 10 % de la fonction pulmonaire par rapport au traitement avec le modulateur tezacaftor/ivacaftor (Symdeko®)[66], tandis que les personnes ayant une copie de F508del ont eu une augmentation de près de 14 % de la fonction pulmonaire par rapport au placebo[67]. Chez les personnes présentant une copie de la mutation F508del, Trikafta® a également été associé à des améliorations significatives des exacerbations pulmonaires et de la qualité de vie[68].

Une autre étude de phase 3 a pu être réalisée chez des sujets âgés entre 6 et 11 ans et atteints de la mucoviscidose. Cette étude a montré également des résultats similaires avec une amélioration du VEMS (de 10 %), une augmentation du poids corporelle et une meilleure qualité de vie des patients avec ce traitement. Les effets indésirables sont la plupart du temps bénins (maux de tête, toux, fièvre…)[69]. Une étude de Trikafta® chez les enfants atteints de mucoviscidose âgés de 2 à 5 ans est actuellement en cours[70].

2. Médicaments pour améliorer la clairance muco-ciliaire

Cette partie permettra de parler de la dornase alfa ainsi que des thérapies osmotiques comme le mannitol et le sérum physiologique hypertonique qui peuvent être utilisés afin d'améliorer la clairance muco-ciliaire des patients atteints de mucoviscidose.

2.1. Dornase Alfa (Pulmozyme®)

La dornase alfa (Pulmozyme®) est une forme biosynthétique de l'enzyme désoxyribonucléase I humaine (DNase I). Elle est produite dans des cellules génétiquement modifiées d'ovaire de hamster chinois (CHO : Chinese hamster ovary) à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant. La séquence de 260 acides aminés de la dornase alfa est identique à celle de l'enzyme humaine endogène[71].

2.1.1. Mode d'action de la dornase alfa

La dornase alfa clive l'ADN extracellulaire en produits finaux 5'-phosphodinucléotide et 5'-phosphooligonucléotide sans affecter l'ADN intracellulaire. Chez les personnes atteintes de mucoviscidose, l'ADN extracellulaire, qui est un anion extrêmement visqueux, est libéré par les leucocytes en dégénérescence qui s'accumulent lors des réponses inflammatoires aux infections. La dégradation enzymatique de cet ADN extracellulaire semble réduire la viscosité et la viscoélasticité des expectorations[71].

La dornase alfa est indiquée en France dans le traitement de l'encombrement bronchique afin d'améliorer la fonction respiratoire chez les patients âgés de plus de 5 ans, atteints de mucoviscidose dont la capacité vitale forcée (CVF) est supérieure ou égale à 40 % de la valeur attendue[72].

2.1.2. Etude de la dornase alfa sur le maintien de la fonction pulmonaire

Un essai clinique a été réalisé afin d'évaluer la dornase alfa chez de jeunes patients atteints de mucoviscidose présentant de légères anomalies de la fonction pulmonaire. Il s'agit d'un essai randomisé comprenant des patients âgés entre 6 et 10 ans avec une capacité vitale forcée ≥ à 85 % de la valeur prédite, réalisé en double aveugle, contrôlé par placebo, d'une durée de 96 semaines, impliquant 49 centres de mucoviscidose. Les patients ont été randomisés pour recevoir 2,5 mg de dornase alfa ou un placebo une fois par jour avec un nébuliseur à jet et un compresseur. 239 patients ont reçu de la dornase alfa et 235 patients ont reçu le placebo. L'âge moyen des patients au sein de cette étude était de 8,4 ans[73].

Les résultats de cette étude ont pu montrer qu'à 96 semaines, le bénéfice du traitement pour la dornase alfa par rapport au placebo en pourcentage prédit était de 3,2 % pour le VEMS (VEMS prédit à 95 %), de 7,9 % pour le débit expiratoire forcé (avec des valeurs comprises entre 25 % et 75 % de la capacité vitale), et de 0,7 % pour la capacité vitale forcée (moyenne à 102%). De plus, le risque d'exacerbation des voies respiratoires a été réduit de 34 % chez les patients ayant reçu de la dornase alfa ($p = 0,048$). Ainsi, le traitement des jeunes patients atteints de mucoviscidose par la dornase alfa maintient la fonction pulmonaire et réduit le risque d'exacerbations sur une période de 96 semaines[73].

2.2. Thérapies osmotiques

Le liquide de surface des voies respiratoires est une fine couche de fluide qui recouvre la surface de la lumière de l'épithélium des voies respiratoires et maintient la clairance mucociliaire, la fonction ciliaire et les caractéristiques

antimicrobiennes des voies respiratoires. L'épuisement du liquide de surface des voies respiratoires est à l'origine des symptômes respiratoires de la mucoviscidose. Ainsi, la thérapie osmotique de l'eau à la surface des voies respiratoires pourrait améliorer le transport mucociliaire endommagé chez le sujet mucoviscidosique[74].

2.2.1. Sérum physiologique hypertonique

Les solutions à base de sérum physiologique hypertonique, modifient la rhéologie du mucus et augmentant la clairance mucociliaire comme le montre une étude où la clairance mucociliaire a été mesurée à l'aide d'une technique de radio aérosol pendant 90 minutes après administration de NaCl à différentes concentrations (0,9%, 3,0 %, 7,0 % et 12 % de NaCl). Les résultats ont montré que plus la concentration en NaCl hypertonique était importante plus le pourcentage d'éléments éliminés au niveau des voies respiratoires était important et donc que la clairance mucociliaire était élevée[75].

2.2.2. Le Mannitol par voie inhalée (Bronchitol®)

La poudre sèche de mannitol, qui est un agent osmotique non-ionique, peut être également proposée par voie inhalée. Il va corriger directement le transport mucociliaire en produisant un gradient osmotique en puisant de l'eau dans les aquaporines des cellules épithéliales. Cependant, le mannitol a pour inconvénient par rapport au sérum physiologique hypertonique d'avoir un poids moléculaire plus important avec donc un risque d'accumulation au niveau des voies respiratoires. Néanmoins, il peut être plus facilement administré à l'aide d'un inhalateur doseur[74].

3. Médicaments anti-inflammatoires

Cette partie traitera de l'ibuprofène à forte dose qui est le seul médicament anti-inflammatoire à avoir ralenti la progression de l'atteinte pulmonaire chez les personnes mucoviscidosiques au sein de différents essais cliniques.

3.1. Ibuprofène à haute dose

L'inflammation dans la mucoviscidose est l'une des causes des lésions pulmonaires. Cette infection peut avoir pour origine les infections répétées par *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* ou *Haemophilus influenzae* qui contribuent à aggraver la fonction pulmonaire[76]. L'atteinte pulmonaire est même la principale cause de décès chez les patients atteints de mucoviscidose. Ainsi, le traitement à long terme se concentre sur les moyens de préserver la fonction pulmonaire. Afin de lutter contre l'inflammation et de ralentir les lésions pulmonaires dues à la mucoviscidose, les médecins ont étudié les effets de l'ibuprofène ainsi que d'autres anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS)[77].

3.1.1. Résultats des études cliniques sur l'ibuprofène

De hautes doses d'ibuprofène semblent ralentir la progression de l'atteinte pulmonaire chez les personnes atteintes de mucoviscidose comme le prouve de nombreux essais cliniques. On peut citer le cas d'un essai clinique réalisé en double aveugle, sur 85 patients, âgés de 5 à 39 ans, atteints d'une maladie pulmonaire légère (avec un VEMS ≥ 60 % à la valeur prédite) qui ont été randomisés pour recevoir de l'ibuprofène ou un placebo par voie orale 2 fois par jour pendant 4 ans. Les doses ont été ajustées individuellement pour atteindre des concentrations plasmatiques maximales de 50 à 100 µg/mL. Les modifications de la fonction pulmonaire, le pourcentage de poids corporel idéal, le score de radiographie pulmonaire et la fréquence d'hospitalisation ont été évalués[78].

Les résultats de cette étude ont pu montrer que les patients du groupe ibuprofène ont présenté un taux de variation annuel du VEMS plus lent que les patients assignés au placebo (pente moyenne de -2,17 +/- 0,57 % [ibuprofène] contre -3,60 +/- 0,55 % [placebo] ; P = 0,02). Parmi les patients qui ont pris de l'ibuprofène pendant quatre ans et avaient un taux d'observance d'au moins 70 %, le taux annuel de variation du VEMS était encore plus lent (-1,48 +/- 0,69 % [ibuprofène] contre -3,57 +/- 0,65 % [placebo], p = 0,03), et ce groupe de patients présentait également un taux de déclin significativement plus lent de la capacité vitale forcée, du poids corporel (en %) et du score de radiographie thoracique. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes ibuprofène et placebo dans la fréquence d'hospitalisation. À noter tout de même qu'un patient a dû être retiré de l'étude en raison d'une conjonctivite et un autre en raison d'une épistaxis liée à l'ibuprofène. Ainsi, cette étude nous montre que la prise régulière d'ibuprofène à forte dose pendant quatre ans, chez les patients atteints de mucoviscidose avec maladie pulmonaire bénigne, ralentit considérablement la progression de la maladie pulmonaire sans effets indésirables graves[78].

4. Médicaments anti-infectieux

Cette partie permettra de s'intéresser à différents antibiotiques comme l'azithromycine, la tobramycine, l'amikacine et l'aztréonam pour limiter l'inflammation principalement localisée au niveau des voies respiratoires chez les sujets mucoviscidosiques.

4.1. Azithromycine

L'azithromycine est un antibiotique de la famille des macrolides, il a montré des avantages chez les patients atteints de mucoviscidose avec et sans infection concomitante à *P. aeruginosa* de manière chronique. En effet, des études ont examiné l'azithromycine par rapport à un placebo et ont démontré une amélioration constante du VEMS sur 6 mois (différence moyenne à 6 mois de 3,97 %). Les patients traités par l'azithromycine étaient environ deux fois plus susceptibles d'être exempts d'exacerbation pulmonaire à 6 mois. De plus, il y avait une réduction significative du besoin d'antibiotiques oraux et une plus grande prise de poids chez les personnes prenant de l'azithromycine. Les effets indésirables étaient rares (principalement gastro-intestinaux)[79].

Son mécanisme est incomplètement compris, bien qu'il semble posséder des propriétés antibiofilm et qu'il puisse également moduler le système inflammatoire[80]. Il est largement utilisé chez les patients, bien que des données récentes décrivent parfois un antagonisme apparent avec la tobramycine chez les sujets atteints de mucoviscidose et infectés par *P. aeruginosa*[81].

4.2. Tobramycine par voie inhalée

La tobramycine par voie inhalée existe en deux formes : en solution pour inhalation par nébuliseur (TOBI®) ou alors la poudre en inhalation (TOBI® Podhaler™).

4.2.1. Tobramycine en solution pour inhalation par nébuliseur (TOBI®)

La tobramycine est un antibiotique de la famille des aminosides. C'est un antibiotique à activité bactéricide qui agit en bloquant la synthèse des protéines, altérant ainsi la perméabilité de la membrane cellulaire, entraînant la rupture progressive de l'enveloppe puis éventuellement la mort de la cellule. La forme inhalée de tobramycine (TOBI®) est indiquée dans le traitement au long cours des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de six ans et plus[82].

4.2.2. Poudre de tobramycine inhalée (TOBI® Podhaler™)

TOBI® Podhaler™ est un autre médicament qui contient également de la tobramycine. Il est disponible sous forme de gélules (28 mg) contenant une poudre sèche pour inhalation à l'aide d'un inhalateur portable. TOBI® Podhaler™ est également utilisé pour le traitement au long cours des infections pulmonaires chroniques à *P. aeruginosa chez* les patients âgés de 6 ans et plus atteints de mucoviscidose[83]. L'avantage ici est que ce traitement est pris avec un inhalateur, ce qui en fait une alternative pratique à TOBI®, qui doit être pris à l'aide d'un nébuliseur[84].

4.2.3. Intérêt de TOBI® Podhaler™ par rapport à TOBI®

La tobramycine inhalée (TOBI®) est administrée par nébulisation via un dispositif nébuliseur. L'administration par nébulisation est contraignante et se déroule en plusieurs étapes : préparation du médicament, inhalation, nettoyage et désinfection du nébuliseur à chaque prise[85].

TOBI® Podhaler™ lui présente certains avantages d'utilisation pour les patients. Ce traitement est, en effet, portable, il peut aussi être utilisé en ambulatoire, l'inhalateur tient dans la poche, les gélules n'ont pas besoin d'être conservées au réfrigérateur et le nettoyage est minimal (pas de désinfection requise)[85].

L'efficacité et la tolérance de TOBI® Podhaler™ ont été évaluées dans 2 études cliniques de phase III ayant inclus un total de 655 patients (âge > 6 ans) atteints de mucoviscidose et ayant une infection à *P. aeruginosa*. Une première étude (l'étude EVOLVE) a comparé l'efficacité de TOBI® Podhaler™ au placebo tandis qu'une deuxième étude (l'étude EAGER) a comparé la tolérance de TOBI® Podhaler™ à TOBI® 300 mg/5 mL solution pour inhalation par nébuliseur[85].

Les résultats de cette étude montrent que TOBI® Podhaler™ présente une efficacité comparable à TOBI® en termes d'amélioration de la fonction pulmonaire. Les résultats des examens bactériologiques ont, de plus, montré que la diminution moyenne de *P. aeruginosa* dans l'expectoration était numériquement plus élevée dans le groupe TOBI® Podhaler™ que dans le groupe TOBI® au 28ème jour de traitement. La satisfaction globale a également pu être évaluée par les patients, elle est en faveur de TOBI® Podhaler™ (76% contre 71% pour TOBI®) principalement en termes de commodité d'emploi (83% contre 58%). Il convient également de noter que la durée moyenne d'administration est réduite d'environ 14 minutes (6 minutes contre 20 minutes) par rapport à celle de TOBI®. Sans compter le temps supplémentaire lié au montage et à la désinfection du dispositif que nécessitent les traitements en nébulisation[85].

4.3. Inhalation de liposomes d'amikacine (Arikayce®)

Arikayce® est un antibiotique sous forme de suspension pour inhalation de liposomes d'amikacine, qui appartient à la famille des aminosides. C'est un traitement approuvé pour les infections pulmonaires causées par le complexe *Mycobacterium avium*, un type de mycobactérie non-tuberculeuse, chez les patients adultes atteints de mucoviscidose ainsi que d'autres maladies pulmonaires qui n'ont pas répondu aux traitements traditionnels[86].

4.3.1. Mode d'action

Les liposomes sont des sphères microscopiques qui contiennent de l'eau. Dans les systèmes d'administration de médicaments par liposomes, des substances solubles dans l'eau comme l'amikacine sont contenues à l'intérieur de ces sphères. Le but de l'amikacine sous forme liposomale inhalée est d'administrer le traitement directement au site de l'infection pulmonaire[86].

Les MNT envahissent les macrophages et se multiplient, provoquant des infections pulmonaires. Lorsque l'amikacine non-liposomale est inhalée, elle n'atteint pas le même niveau d'administration intracellulaire que l'amikacine sous forme liposomale. En effet, les bactéries produisent des biofilms chargés négativement pour se protéger, de sorte que les antibiotiques chargés positivement (comme l'amikacine) sont attirés par la charge opposée et se lient à celle-ci. En conséquence, l'antibiotique ne peut pas atteindre efficacement le site où les bactéries se multiplient. Le conditionnement sous forme liposomale de l'amikacine lui permet d'être délivré aux macrophages à des concentrations élevées[86].

4.3.2. Etudes cliniques

Un essai clinique de phase 2 qui a évalué Arikayce® chez des patients atteints de MNT[87] a montré que le traitement a eu un effet intéressant sur la conversion de cultures positives en cultures négatives. Les résultats ont montré que 11 patients sur un total de 44 participants ayant reçu Arikayce® plus des soins standard ont eu des cultures négatives au 84ème jour. À la fin de l'essai, les participants ont eu la possibilité de s'inscrire à une étude d'extension ouverte de 84 jours, au cours de laquelle tous ont reçu Arikayce® plus des soins standard (un

régime anti-mycobactérien) et ont été surveillés pendant 12 mois. Au total, 59 patients ont terminé l'essai d'extension, et les résultats ont montré que la plupart des participants ont continué à avoir des cultures d'expectorations négatives à la fois dans les phases ouvertes et de suivi[86].

Une autre étude de phase 2 contrôlée par placebo incluant 46 participants a permis d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'amikacine sous forme liposomale (Arikayce®) pour traiter les personnes atteintes de mucoviscidose et d'une infection pulmonaire chronique à *P. aeruginosa*. Les patients ont reçu trois niveaux de dose d'amikacine liposomale (70 mg, 140 mg, 560 mg) administrés quotidiennement pendant 28 jours. Les résultats de cette étude ont démontré une amélioration statistiquement significative de la fonction pulmonaire (VEMS). De plus, des quantités réduites de *P. aeruginosa* dans les cultures respiratoires ont été observées pour les deux doses les plus élevées d'amikacine sous forme liposomale[86].

4.4. Aztréonam (Cayston®)

L'aztréonam (Cayston®) est un antibiotique de la famille des béta-lactamines monocycliques du groupe des monobactames. Cet antibiotique est à spectre d'activité étroit, il est actif sur les bactéries à Gram négatif aérobies, incluant *P. aeruginosa*. En France, il se présente sous forme de solution pour inhalation à un dosage de 75 mg[88].

4.4.1. Etudes cliniques sur l'aztréonam

Une étude de classe 3, ouverte et incluant 274 patients a été réalisée afin d'évaluer l'innocuité de l'aztréonam sous forme inhalée, chez les patients atteints de mucoviscidose qui présentaient des infections respiratoires causées par *P. aeruginosa*[89]. 85 participants ont reçu 75 mg d'aztréonam en solution d'inhalation deux fois par jour pendant neuf cycles de 28 jours sous traitement suivis de 28 jours sans traitement, tandis que 189 participants ont reçu 75 mg d'aztréonam en solution d'inhalation trois fois par jour pendant neuf cycles de 28 jours sous traitement suivis de 28 jours sans traitement (soit une durée d'étude de 18 mois)[90].

Les résultats montrent qu'avec chaque cure d'aztréonam inhalée, le VEMS et les scores sur une échelle des symptômes respiratoires révisée par un questionnaire sur la mucoviscidose se sont améliorés et la densité bactérienne dans les expectorations a été réduite. On remarque aussi que les bénéfices du traitement se sont montrés diminués au cours des 28 jours sans traitement, mais le gain de poids s'est maintenu au cours des 18 mois. De plus, les patients traités par 3 doses quotidiennes d'aztréonam inhalée ont montré des améliorations plus importantes de la fonction pulmonaire sur 18 mois. Les cures intermittentes répétées de 28 jours de traitement ont été bien tolérées. Des bénéfices cliniques sur la fonction pulmonaire, la qualité de vie liée à la santé et le poids ont été observés avec chaque cycle de traitement[90].

5. Médicaments contre les troubles gastro-intestinaux

Lors de la digestion, chez près de 90% des personnes atteintes de mucoviscidose, les canaux du pancréas sont obstrués par un mucus épais qui bloque la décharge d'enzymes nécessaires à la digestion. Ainsi, les enzymes

produites par le pancréas ne peuvent entrer dans l'intestin grêle et les aliments ne sont pas bien digérés. Ceci est alors responsable d'un mauvais état nutritionnel[91,92].

5.1. Produits à base d'enzymes pancréatiques

Dès le diagnostic d'insuffisance pancréatique exocrine confirmé par un dosage de l'élastase fécale (avec de faibles valeurs) et dès lors que les repas ou collations contiennent des graisses, il est recommandé de prescrire en 1ère intention des enzymes pancréatiques gastro-protégées que sont les spécialités CREON® (pancréatine) et EUROBIOL® (Poudre de pancréas d'origine porcine)[93].

5.1.1. Composition des enzymes pancréatiques

Toutes les spécialités à base d'enzymes pancréatiques, disponibles à différentes concentrations (Annexe 1)[93], associent 3 enzymes digestives que sont : la lipase qui permet de digérer les graisses, la protéase qui permet de digérer les protéines et l'amylase qui digère les glucides. Les graisses sont très difficiles à digérer chez les patients atteints de mucoviscidose, ainsi la quantité de lipases doit donc être dosée précisément par le prescripteur et varie en fonction de la teneur en graisse du repas. Ainsi, le nombre indiqué à côté du nom de spécialité du médicament correspond à la quantité de lipases au sein du produit[91].

5.1.2. Spécificités de prises des enzymes pancréatiques

Les enzymes pancréatiques ont un délai d'action compris entre 45 à 60 minutes après avoir été prises par voie orale. Les enzymes pancréatiques doivent être prises plusieurs fois par jour, au cours de tous les repas et collations contenant des graisses. Certains aliments ne nécessitent pas de suppléments enzymatiques, c'est le cas d'aliments de faible teneur en graisses tels que les fruits (sauf l'avocat), les légumes, le sucre, etc[91].

Si les enzymes ne sont pas prises ou si la dose n'est pas adéquate, cela peut conduire à court terme à des aliments mal digérés qui provoquent des troubles digestifs (gaz, douleurs abdominales, odeurs désagréables, constipation…). À long terme, un poids corporel plus élevé traduit une meilleure fonction pulmonaire, ce qui souligne davantage l'importance de prendre les enzymes à tous les repas[91].

III- Les nouvelles approches thérapeutiques en cours d'étude pour le traitement de la mucoviscidose

Dans cette partie, il sera question des nouvelles molécules en cours d'étude dans le cadre de la mucoviscidose. Ces molécules seront classées en fonction de leurs mécanismes d'action et comprendront des molécules à différents stades de développement (essais cliniques à différentes phases, essais *in vivo*, *in vitro*…).

1. Restaurer la fonction CFTR : Thérapies modulatrices CFTR

Cette partie permettra de parler dans un premier temps des nouvelles molécules modulatrices de la protéine CFTR en cours d'étude telles que VX-561 et VX-659. Ensuite l'ataluren sera étudié ici comme traitement potentiel des mutations de classe I. Enfin, le nesolicaftor sera vu comme une nouvelle molécule amplificatrice CFTR.

1.1. Thérapies modulatrices de la protéine CFTR

Depuis 2003, de nouvelles thérapeutiques comme les molécules dites « modulatrices CFTR » permettent de corriger la production de la protéine CFTR défectueuse et/ou de corriger sa fonction intracellulaire. Ces molécules jouent un rôle important dans le traitement de la mucoviscidose, car elles fournissent une approche fondamentalement thérapeutique plutôt qu'une thérapie symptomatique en ciblant la production ou la fonction de la protéine CFTR. Elles sont divisées en deux groupes : les potentialisateurs CFTR et les correcteurs CFTR[74].

a) Les potentialisateurs CFTR : exemple du VX-561 (deutivacaftor)

Les potentialisateurs CFTR, sont des molécules permettant d'augmenter l'ouverture du canal de la protéine CFTR au niveau de la surface cellulaire, permettant ainsi le passage des ions chlorures, cela permet donc de traiter les mutations de classe III ou IV chez les sujets atteints de mucoviscidose. L'ivacaftor (Kalydeco®) est l'exemple le plus connu de ce groupe[74,94].

D'autres nouvelles molécules potentialisatrices CFTR sont en cours d'études, on peut citer le cas du VX-561 (anciennement CTP-656). VX-561, ou ivacaftor deutéré, est une forme modifiée du potentialisateur ivacaftor. C'est-à-dire que l'ivacaftor a subi un processus qui consiste à remplacer un ou plusieurs atomes d'hydrogène par des atomes de deutérium. Le deutérium est une forme stable d'hydrogène qui forme des liaisons plus fortes avec les atomes de carbone par rapport à l'hydrogène. Ainsi, la stabilité chimique de ces liaisons offre la possibilité d'améliorer les propriétés d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion (ADME) du VX-561[95].

Une étude de phase 1 incluant 15 participants à centre unique, ouverte, randomisée et croisée à trois voies a été réalisée pour évaluer la biodisponibilité de VX-561 dans des conditions nourries et à jeun. Dans cette étude, les participants ont reçu une dose de 150 mg de VX-561 administré après un petit-déjeuner faible en gras, 150 mg de VX-561 administré à jeun et 150 mg de VX-561 administré après un petit-déjeuner modérément gras[96]. Les

résultats de cet essai ont confirmé la tolérance et l'innocuité du médicament en plus de la supériorité pharmacocinétique du VX-561 sur l'ivacaftor, notamment une demi-vie plus longue et des taux plasmatiques sanguins plus élevés. Les résultats ont également soutenu que le VX-561 peut être pris qu'une seule fois par jour peu importe la teneur en matières grasses des aliments consommés par les patients, contrairement à l'ivacaftor (qui doit être pris deux fois par jour au cours d'un repas riche en graisse), augmentant ainsi la possibilité d'adhésion et d'observance du patient au traitement[95].

Autrement, après avoir réalisé une autre étude de phase 2 prouvant l'innocuité et l'efficacité d'une association de VX-121 + tezacaftor + VX-561 chez des adultes atteints de mucoviscidose, une nouvelle étude de phase 3 est actuellement en cours pour tester cette trithérapie chez les personnes atteintes de mucoviscidose âgées de 12 ans et plus[97,98]. L'étude s'adresse aux personnes présentant une copie de la mutation F508del et une copie d'une mutation fonctionnelle minimale[99].

b) Les correcteurs CFTR : exemple du VX-659 en trithérapie

Les correcteurs CFTR, sont des molécules visant à corriger le défaut de maturation et de transport de la protéine CFTR, lui permettant de se positionner au niveau de la membrane cellulaire. Le lumacaftor est l'un des exemples de molécules de ce groupe[100].

D'autres nouvelles molécules correctrices CFTR, dites de « nouvelle génération », sont en cours d'études, on peut citer le cas du VX-659 et du VX-440 qui s'utilise principalement en association (trithérapie). Ces médicaments ont été développés pour être utilisés en association avec le tezacaftor et l'ivacaftor (VX-659/tezacaftor/ivacaftor ou VX-440/tezacaftor/ivacaftor) afin de restaurer la fonction de la protéine F508del du gène CFTR des patients hétérozygotes ΔF508-CFTR et des mutations homozygotes ΔF508-CFTR[74].

Une étude de phase 2, multicentrique randomisé, contrôlé, en double aveugle incluant 124 participants a permis d'évaluer le VX-659 en triple association avec le tezacaftor et l'ivacaftor (VX-659-tezacaftor-ivacaftor), à des doses orales différentes chez des patients atteints de mucoviscidose qui étaient hétérozygotes pour la mutation Phe508del CFTR avec une mutation CFTR à fonction minimale (génotypes Phe508del-MF) ou homozygote pour la mutation Phe508del CFTR (génotype Phe508del-Phe508del)[101]. Le principal critère d'évaluation était le changement absolu par rapport à la valeur de base du pourcentage de VEMS[102].

Les résultats de cette étude ont pu montrer que l'association VX-659-tezacaftor-ivacaftor a donné lieu à d'importantes augmentations moyennes dans le pourcentage du VEMS prédit allant jusqu'à 13,3 points chez les patients ayant les génotypes hétérozygotes (Phe508del-MF). De plus, chez les patients avec les génotypes homozygotes (Phe508del-Phe508del) recevant déjà du Tezacaftor-Ivacaftor, l'ajout de VX-659 a entraîné une augmentation supplémentaire de 9,7 points du pourcentage du VEMS prédit[102]. Le résultat le plus important de cette étude est l'amélioration du VEMS des sujets hétérozygotes avec une mutation F508del, pour laquelle le traitement par modulateur CFTR n'est toujours pas disponible actuellement[74].

1.2. Ataluren (PTC124) : un traitement potentiel des mutations de classe I

Les mutations du codon stop (classe I) représentent environ 10 % des mutations du gène CFTR. La mutation par codon stop tronque la production de protéine CFTR par l'introduction d'un arrêt prématuré de l'ARNm, ceci a pour conséquence une formation inachevée de la protéine CFTR[74].

1.2.1. Intérêt thérapeutique de l'ataluren

L'ataluren (PTC124) correspond à un traitement qui permet une lecture ribosomique sélective des codons stop prématurés. Cela veut donc dire que cette molécule est un agent de lecture qui surpasse les codons stop prématurés, présents dans les mutations du gène CFTR de classe I, il permet ainsi de lire le reste des informations sur l'ARNm et de produire des protéines CFTR[17,18].

1.2.2. Ataluren lors d'une étude *in vivo* sur modèle murin

Une étude *in vivo* réalisée sur un modèle murin a permis de montrer l'efficacité de l'ataluren au niveau des mutations non-sens. Au cours de cette étude, des injections SC et/ou des administrations orales de l'ataluren ont été effectuées sur des souris mucoviscidosiques CFTR -/-, exprimant un transgène humain CFTR-G542X. L'ataluren a permis de supprimer la mutation non-sens G542X et de restaurer une quantité importante de la protéine (h)CFTR.

La coloration par immunofluorescence réalisée au cours de cette étude a permis de montrer que le traitement par ataluren entraînait l'apparition de la protéine (h)CFTR à la surface apicale des glandes intestinales chez les souris CFTR -/- (h)CFTR-G542X. De plus, des tests fonctionnels ont démontré que le traitement par ataluren rétablissait 24 à 29 % des courants de chlorure transépithéliaux observés chez ces souris (Tableaux 1 et 2). Ces résultats montrent que l'ataluren permet la suppression de la mutation non-sens (h)CFTR-G542X *in vivo*[103].

Tableau 1 : Effet de l'injection SC de PTC124 sur les courants de chlorure transépithéliaux stimulés par l'AMPc dans les tissus intestinaux de souris CFTR -/- (h)CFTR-G542X et CFTR +/+[103]

	Cftr-/- hCFTR-G542X					*Cftr+/+*	
	Un-Treated	Gent 34mg/kg	PTC124 60mg/kg	PTC124 30mg/kg	PTC124 15mg/kg	Un-Treated	PTC124 60mg/kg
Positive/Total Reactions	1/12	5/8	8/17	2/16	2/13	12/12	10/10
Positive Reactions (%)	8%	63%	47%	13%	15%	100%	100%
Mean Current ($\mu A/cm^2$)	0.20	1.67	1.66	0.29	0.12	5.72	5.78
P value	–	0.023	0.034	0.36	0.36	–	0.48
% WT Current	3.5%	29%	29%	5.1%	2.1%	100%	101%

Tableau 2 : Effet de l'administration orale de PTC124 sur les courants de chlorure transépithéliaux stimulés par l'AMPc dans les tissus intestinaux de souris CFTR -/- (h)CFTR-G542X, CFTR +/+ et CFTR -/-[103]

	Cftr-/- hCFTR-G542X			*Cftr+/+*		*Cftr-/-*	
	Un-Treated	PTC124 0.3mg/ml	PTC124 0.9mg/ml	Un-Treated	PTC124 0.9mg/ml	Un-Treated	PTC124 0.9mg/ml
Positive/Total Reactions	2/16	7/24	5/11	12/12	13/13	0/8	0/8
Positive Reactions (%)	13%	29%	45%	100%	100%	0%	0%
Mean Current ($\mu A/cm^2$)	0.20	0.91	1.35	5.72	6.15	0.00	0.00
P value	–	0.021	0.027	–	0.35	–	–
% WT Current	3.5%	16%	24%	100%	108%	0%	0%

1.2.3. Des résultats incohérents de l'ataluren lors d'un essai de phase 3

Bien que l'activité de l'ataluren pour les mutations non-sens ait été démontrée *in vivo*, l'ataluren n'a pas pu prouver son efficacité lors d'un essai clinique de phase 3. Cette étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo a inclus 238 patients, âgés de plus de 6 ans et atteints de mucoviscidose pour recevoir de l'ataluren (n = 116) par voie orale 3 fois par jour (à 10 mg/kg le matin, 10 mg/kg à midi et 20 mg/kg le soir) ou un placebo (n = 116) pendant 48 semaines. Le critère d'évaluation principal de cette étude était la variation relative en pourcentage du VEMS à la semaine 48. Le critère d'évaluation secondaire était le taux d'exacerbations pulmonaires au sein des deux groupes[104,105].

Les résultats n'ont pas montré de variation significative du VEMS entre le groupe ataluren et le groupe placebo (-2,5 % [ataluren] contre -5,5 % [placebo], p = 0,1235) (Figure 11). De plus, le nombre d'exacerbations pulmonaires ne différait pas significativement entre les deux groupes de traitement. Cependant, une des raisons évoquées pour justifier cet échec est le fait que la tobramycine inhalée fréquemment utilisée chez le patient atteint de mucoviscidose diminue (voire supprime) l'activité de l'ataluren. En effet, l'analyse post-hoc du sous-groupe de patients n'utilisant pas de tobramycine inhalée chronique a montré une différence de 5,7 % du VEMS entre les deux groupes à la semaine 48 (- 0,7 % [ataluren] contre -6,4 % [placebo], p=0,0082) (Figure 11), et moins d'exacerbations pulmonaires dans le groupe ataluren (1,42 exacerbations [ataluren] contre 2,18 exacerbations [placebo]). Son efficacité reste donc incertaine en raison des résultats incohérents des essais cliniques[74,105].

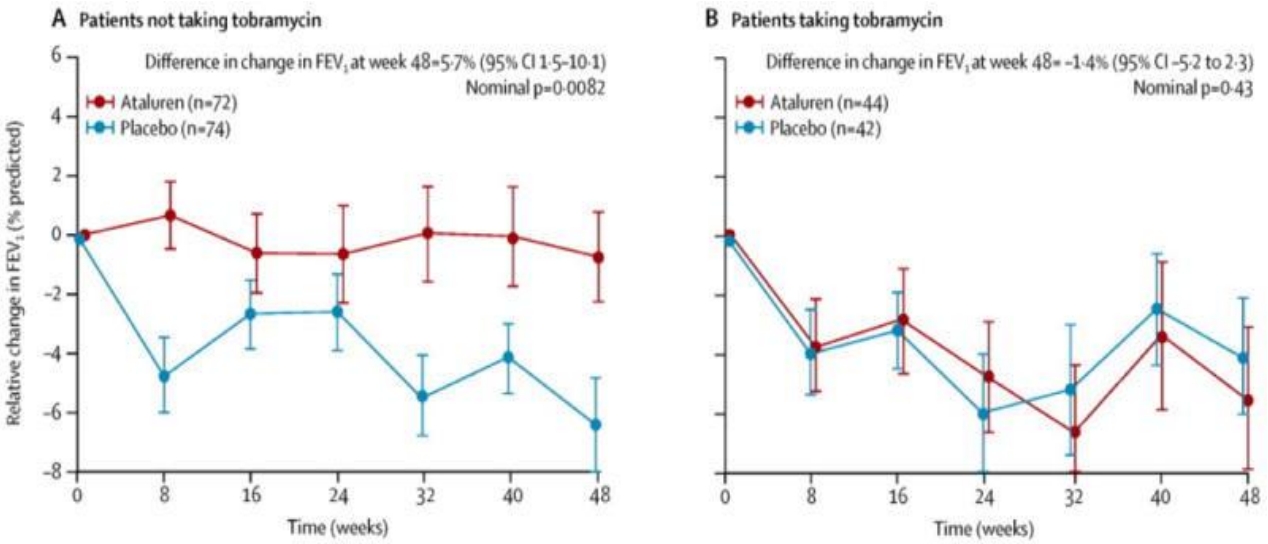

Figure 11 : Variations relatives moyennes du VEMS en pourcentage prévu de l'inclusion à la semaine 48, selon l'utilisation chronique, ou non, d'antibiotiques inhalés (tobramycine)[105]

1.3. Le nesolaftor (PTI-428)

Les traitements dits « amplificateurs » fonctionnent de manière à accroître la quantité de la protéine CFTR dans la cellule[106]. Cela permet d'avoir plus de protéines CFTR disponibles pour les correcteurs et les potentialisateurs de la protéine CFTR[107]. Un exemple prometteur de cette classe de traitements est le nesolaftor (PTI-428). Ce dernier a la particularité d'agir sur une variété de mutations différentes, et non seulement sur la mutation *F508del*[106].

1.3.1. Etude sur le nesolaftor

Une étude de phase 2, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo pour évaluer l'innocuité, la tolérance, la pharmacocinétique et l'effet du PTI-428 chez des sujets atteints de mucoviscidose a été réalisée[108]. Cette étude comptait 40 patients, elle a été menée du mois d'août 2018 à février 2019. Cette étude était destinée aux sujets atteints de mucoviscidose âgés de plus de 18 ans avec deux copies de la mutation F508del et qui prenaient déjà un traitement par l'association de tezacaftor/ivacaftor. L'objectif principal de cette étude était de déterminer si le PTI-428 pouvait augmenter la quantité de protéine CFTR chez les patients déjà traités par tezacaftor/ivacaftor[109].

Les 40 participants de cette étude prenaient du tezacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA) depuis au moins un mois avant leur première prise de PTI-428. Les participants ont été randomisés en deux groupes de 20 personnes pour recevoir l'une des deux doses de traitement : PTI-428 + TEZ/IVA pendant 28 jours pour le premier groupe ou un placebo + TEZ/IVA pendant 28 jours pour le deuxième groupe. Il s'agit ici pour les deux groupes de prendre une dose par voie orale de chaque traitement pendant 28 jours[108,109]. La période d'administration du médicament à l'étude a été suivie d'une période de surveillance de l'innocuité de 14 jours[110].

Les résultats de cette étude ont montré que le PTI-428 a été globalement bien toléré. Le PTI-428 n'a pas amélioré de manière significative la fonction pulmonaire chez les participants prenant déjà du TEZ/IVA. Cependant, grâce à la méthode ELISA, il a été constaté une augmentation de la production de protéines CFTR d'environ 50 %[109].

2. Les molécules anti-inflammatoires

Cette partie s'intéressera au LAU-7b (aussi nommé fenrétinide), un traitement anti-inflammatoire prometteur en cours d'étude pour le traitement des patients atteints de mucoviscidose.

2.1. LAU-7b (fenrétinide)

LAU-7b représente une nouvelle forme de rétinoïde orale, le fenrétinide, qui permettrait de diminuer l'inflammation au niveau pulmonaire chez les sujets atteints de mucoviscidose[111]. Une étude de phase 2 a été réalisée pour tester l'innocuité et l'efficacité du LAU-7b chez les personnes atteintes de mucoviscidose[112].

2.1.1. Mécanisme d'action du fenrétinide

Tout d'abord, il est important de rappeler que l'acide arachidonique (AA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA) sont des acides gras essentiels qui jouent un rôle majeur dans le maintien d'une réponse inflammatoire efficace. Chez les patients mucoviscidosiques, on observe une inflammation exagérée médiée par les AA ainsi qu'une faible résolution médiée par le DHA, ceci est à l'origine d'infections pulmonaires et de lésions tissulaires locales[113].

Le LAU-7b aurait une activité thérapeutique complémentaire à celle des modulateurs de la protéine CFTR. Ce traitement agirait en diminuant l'inflammation chronique. En effet, ce traitement corrige le déséquilibre du taux de DHA/AA, en déclenchant la voie DHA pro-résolutive qui permet ainsi de contrôler l'inflammation sans déclencher une immunosuppression (Figure 12)[114].

Le LAU-7b peut également rééquilibrer certains sphingolipides à longue chaîne (tels que les céramides) qui sont impliqués dans le recrutement, l'agrégation et le positionnement de la protéine CFTR à l'intérieur des radeaux lipidiques membranaires. Ainsi, LAU-7b agit au sein des lipides membranaires afin de stabiliser le canal CFTR et de réduire l'inflammation chronique (Figure 12)[114].

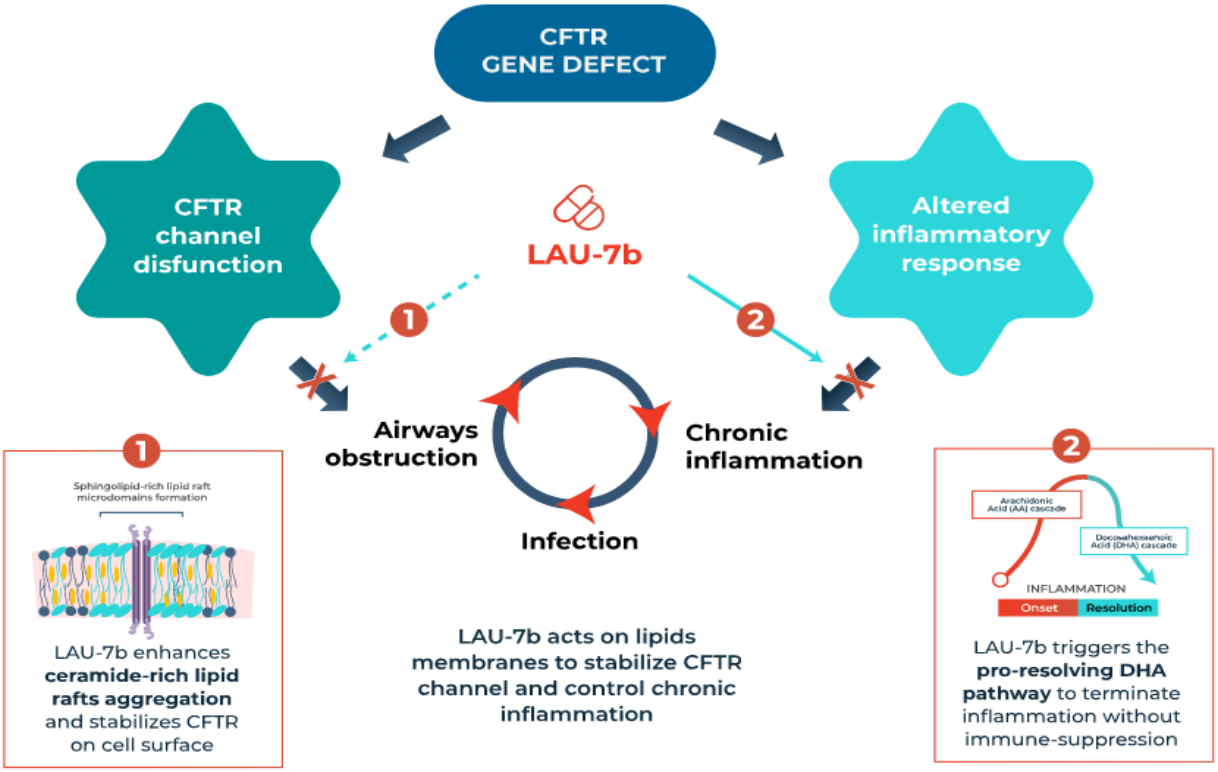

Figure 12 : Mécanisme d'action de LAU-7b[114]

2.1.2. Etude APPLAUD de phase 2 sur le LAU-7b

APPLAUD est le nom donné pour l'étude clinique de phase 2 en double-aveugle, randomisée, contrôlée par placebo réalisée afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du traitement LAU-7b[114,115].

Cette étude comptait 166 patients, elle a été menée du mois d'octobre 2018 à septembre 2021. Cette étude était destinée aux sujets atteints de mucoviscidose âgés de plus de 18 ans qui ont été recrutés dans des sites hospitaliers du Canada, des États-Unis et de l'Australie, pour une durée de traitement de 6 mois[114]. L'objectif principal de ce traitement est de préserver la fonction pulmonaire en réduisant l'inflammation chronique au niveau pulmonaire permettant ainsi de se défendre face aux bactéries résistantes telles que *P. aeruginosa*[115].

Un total de 136 patients adultes atteints de mucoviscidose éligibles a été randomisés pour recevoir soit une dose de 300 mg de LAU-7b ou bien un placebo dans un rapport de 1:1. La participation à l'étude a duré environ 7 mois. Les participants de cette étude ont eu un total de 6 cycles où ils ont reçu du LAU-7b ou un placebo qui a été administré par voie orale une fois par jour au cours du petit-déjeuner pendant une durée de 21 jours, après cela, ils ont eu 7 jours de repos sans prise de médicaments[115].

Les résultats de cette étude ont montré que le traitement LAU-7b à un dosage de 300 mg a été généralement bien toléré et a atteint la concentration plasmatique cible proposée chez tous les participants adultes atteints de mucoviscidose. LAU-7b a également normalisé les taux sanguins d'AA et de DHA chez la plupart des participants, ce qui traduit donc son effet anti-inflammatoire, en particulier lors d'une exacerbation pulmonaire[113].

3. Thérapies par les canaux ioniques

Cette partie permettra de traiter des molécules en cours d'étude permettant d'inhiber l'absorption d'ions sodium comme l'amiloride ainsi que des molécules permettant de stimuler la sécrétion d'ions chlorure tel que le denufosol.

3.1. Inhibition de l'absorption des ions Na^+

Comme vu précédemment, le dysfonctionnement de la protéine CFTR aura pour conséquence une absence de contrôle sur le canal au sodium, qui sera à l'origine d'une entrée plus importante de sodium dans les cellules épithéliales avec absence de passage des ions Cl- au travers des membranes des cellules et donc absence de diffusion passive de l'eau causant ainsi une mauvaise hydratation du mucus qui devient de plus en plus épais et visqueux. Ainsi, des molécules visant à inhiber l'absorption des ions sodium a pu être développée.

3.1.1. Intérêts des canaux sodiques au sein de la mucoviscidose

L'hydratation des voies respiratoires dépend de 2 phénomènes : la sécrétion de Cl^- et de bicarbonate par les canaux CFTR principalement, mais aussi de l'absorption des ions Na^+ médiée par les canaux sodiques épithéliaux (canaux ENaC). Bien que le défaut du canal CFTR affecte principalement la sécrétion des ions Cl^- et de bicarbonate, il entraîne également une détérioration des sécrétions et de l'absorption des électrolytes. Ainsi, à travers les canaux ENaC, on retrouve chez le sujet mucoviscidosique une absorption supérieure de 2 à 3 fois la normale en ions Na^+[116]. L'hyperabsorption d'ions sodium entraîne donc une déshydratation accrue des sécrétions respiratoires associée à une détérioration supplémentaire de la clairance mucociliaire[74].

3.1.2. Amiloride

L'amiloride est un médicament appartenant à la famille des diurétiques épargneurs de potassium (aussi appelé diurétiques distaux), il agit en tant que antagoniste des canaux sodiques épithéliaux (ENaC) au niveau rénal et plus précisément au niveau du tube contourné distal et du tube collecteur. Découverte au cours des années 1960, cette molécule a la particularité de diminuer le taux de mortalité pulmonaire lorsqu'elle est administrée par voie intra-nasale. Néanmoins, son utilisation reste limitée, car elle présente un risque d'hyperkaliémie important *via* l'inhibition des canaux ENaC au niveau rénal[74].

3.1.3. Les dérivés de l'amiloride

L'AZD5634 est un nouveau dérivé de l'amiloride utilisé sous forme inhalée. Une étude de phase 1, randomisée, en simple aveugle et contrôlée contre un placebo a permis d'évaluer la tolérance de ce traitement[117]. Il en est ressortie que ce médicament est plutôt bien toléré avec pour avantage l'absence de risque d'hyperkaliémie[74].

D'autres antagonistes des canaux ENaC ont fait l'objet d'études cliniques, c'est le cas pour le SPX-101 qui se présente sous la forme d'un peptide qui a fait l'objet d'essais de phase 2. SPX-101 a montré des résultats positifs

et significatifs sans provoquer d'hyperkaliémie[74]. Cependant, les études de phases 1 et 2 ont été conduites en dehors des Etats-Unis, il semble qu'aucune autre étude ne soit prévue pour le moment pour cette molécule[118].

3.2. Stimulation de la sécrétion des ions Cl^-

La sécrétion d'ions chlore au niveau des cellules épithéliales est médiée par la protéine CFTR et les canaux chlorés (comme le canal chlorure activé par le calcium). L'augmentation de l'activité des canaux chlorés dans les voies respiratoires inférieures peut compenser la fonction CFTR diminuée ou absente et ainsi améliorer l'état clinique des patients atteints de mucoviscidose.

3.2.1. Dénufosol

Le denufosol est un agoniste des récepteurs $P2Y_2$ qui, via sa protéine G associée, active les canaux chlorure activé par le calcium, ceci a pour conséquence une augmentation de la sécrétion en Cl^-[74].

Un essai clinique de phase 3 sur 466 participants, international, multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlée par placebo a été réalisé pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du denufosol[119]. Le groupe actif (n = 233) a reçu 60 mg de denufosol par inhalation trois fois par jour pendant 12 mois. Le critère d'évaluation principal était la variation du VEMS en litres du jour 0 à la semaine 48. Le groupe placebo a reçu une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, trois fois par jour pendant douze mois[120].

La variation moyenne ajustée du VEMS était de 40 ml pour le denufosol et de 32 ml pour le placebo, tandis que le taux moyen de variation du VEMS par rapport à la valeur prédite sur 0 à 48 semaines (VEMS prédit supérieur ou égal à 75 %, mais inférieur ou égal à 110 % prédit[119]) était de -3,04 % pour le placebo contre -2,30 % pour le denufosol chez tous les patients. Enfin, l'incidence d'exacerbation pulmonaire était de 26 % pour le groupe placebo contre 21 % pour le groupe Dénufosol[120].

Ainsi, au vue des résultats, le traitement par denufosol pendant 48 semaines n'a pas amélioré la fonction pulmonaire ni réduit l'incidence des exacerbations pulmonaires. Donc, bien que le denufosol se soit avéré efficace et bien toléré chez les patients atteints de mucoviscidose légère, il a échoué à l'étape de la phase 3 en raison de résultats insatisfaisants en termes de fonction pulmonaire[74,120].

3.2.2. Moli1901 (duramycine)

Moli1901, aussi connu sous le nom de duramycine, est un peptide polycyclique stable à 19 résidus qui est dérivé de *Streptomyces cannelleum*. Ce peptide interagit avec les phospholipides puis active ainsi les canaux chlorure activé par le calcium par l'intermédiaire de niveaux élevés de Ca^{2+} intracellulaire[74].

Ainsi, une étude de phase II, contrôlée contre placebo a été réalisée. Cette étude a été menée sur 5 jours consécutifs, à dose croissante (dose quotidienne de 0,5, 1,5 ou 2,5 mg de Moli1901) pour étudier la sécurité et

la tolérance de doses multiples de Moli1901 inhalé en aérosol chez 24 patients atteints de mucoviscidose. Les résultats montrent une amélioration du VEMS au sein du groupe Moli1901 à dose de 2,5 mg/j par rapport au groupe recevant le placebo. Cette étude a aussi montré que l'inhalation de Moli1901 jusqu'à une dose cumulée totale de 12,5 mg semble être sans danger chez les patients adultes atteints de mucoviscidose[121].

Cependant, bien que le Moli1901 se soit montré intéressant en améliorant le VEMS, il n'a pas pu être développé davantage en raison de problèmes de formulation au vu du fait qu'il s'agisse d'un peptide[74].

3.3. Organoïdes

Les organoïdes, aussi appelés mini-organes, sont des structures multicellulaires, mimant les fonctions et la structure d'un organe. Les organoïdes sont obtenus à partir de cellules souches pluripotentes que l'on prélève sur un organe déterminé. Cultivées *in vitro* et dans des conditions optimales, ces cellules évoluent puis se regroupent et s'auto-organisent en cultures cellulaires 3D. Elles recréent alors une architecture et une fonctionnalité proche de l'organe duquel elles ont été prélevées[74,122].

3.3.1. Intérêt des organoïdes contre la mucoviscidose

Les organoïdes sont utilisés afin d'étudier des maladies comme la mucoviscidose, mais aussi le cancer, où la génétique peut influencer la gravité de la maladie et l'efficacité des médicaments. Pour la mucoviscidose, les organoïdes sont utilisés pour évaluer la capacité de certaines molécules à restaurer la fonction de la protéine CFTR[74]. Une biopsie rectale est nécessaire pour obtenir ces cellules intestinales qui forment des organoïdes « intestinaux ». Ce geste chirurgical est indolore puisque la muqueuse du rectum n'a pas de terminaisons nerveuses[122]. Cependant, cette alternative a également des limites du fait qu'un organoïde n'est pas une représentation exacte d'un organe. Un organe fonctionnel possède un système vasculaire et est constitué de plusieurs types cellulaires qui communiquent entre eux. Tous ces paramètres physiologiques ne peuvent être reproduits *in vitro*[122].

3.3.2. Etude de l'intérêt des organoïdes

Une étude a pu être réalisée afin de caractériser les réponses aux médicaments modulant le CFTR à l'aide d'organoïdes rectaux dérivés de sujets atteints de mucoviscidose[123]. L'objectif de cette étude était d'évaluer la fonction CFTR à l'aide de deux médicaments : un potentialisateur CFTR (ivacaftor) et un correcteur CFTR (lumacaftor) dans des cultures organoïdes dérivés de l'épithélium rectal de sujets atteints de mucoviscidose avec plusieurs types de mutation du gène CFTR[124].

L'évaluation de la fonction CFTR dépendait à la fois du type de mutation CFTR et de la génétique individuelle des sujets. Cette étude a sélectionné deux sujets exprimant une mutation CFTR rare : le premier sujet avec la mutation G1249R/F508del a montré des réponses cliniques favorables au traitement avec l'ivacaftor tandis que le deuxième sujet avec la mutation F508del/R347P a montré une réponse limitée aux traitements médicamenteux

à la fois *in vitro* et *in vivo*. Ces données suggèrent que les mesures *in vitro* de la fonction CFTR dans les organoïdes rectaux dérivés du patient peuvent être utiles pour identifier les sujets qui bénéficieraient d'un traitement de correction de CFTR, indépendamment de leur mutation CFTR[124].

4. Immunothérapie pour la mucoviscidose

La grande majorité des patients atteints de mucoviscidose sont infectés par *Pseudomonas aeruginosa*. La mucoviscidose étant mortelle et susceptible de développer une résistance croissante aux antibiotiques, il est plus que nécessaire de trouver des alternatives efficaces aux antibiotiques actuels. L'immunothérapie, actuellement en étude, est un exemple d'alternatives aux antibiotiques[125].

4.1. Les interleukines et la mucoviscidose

En ce qui concerne les patients mucoviscidosiques avec une infection à *P. aeruginosa*, on remarque que les taux d'interleukine 17 (IL-17) sont particulièrement élevés. De même lors de l'exacerbation de la maladie les taux d'IL-17 sont également majorés, ce qui est le cas aussi pour l'IL-5 et l'IL-13. De plus, l'IL-17 est corrélée négativement aux résultats du VEMS. Ainsi, plus le taux d'IL-17 sera important plus le VEMS sera bas[74,126].

4.2. Thérapie immunomodulatrice : « IgY anti-*P. aeruginosa* »

Une étude de phase 2 incluant 14 participants a permis de tester des anticorps IgY anti-pseudomonas dans la prévention de la récurrence des infections à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose. Les anticorps IgY anti-*Pseudomonas aeruginosa* ont pu être obtenus à partir d'œufs de poule vaccinée avec *Pseudomonas aeruginosa*. Les patients allergiques aux œufs sont bien évidemment exclus de cette étude[74,127].

Dans cette étude, les patients infectés par *P. aeruginosa* reçoivent une courte cure d'antibiotiques pour éradiquer la bactérie. Par la suite, ces mêmes patients se gargarisent avec une solution d'anticorps IgY anti-*Pseudomonas aeruginosa* tous les soirs pour éviter une nouvelle infection[127].

Les résultats de cette étude ont pu montrer que l'intervalle de temps pour contracter une nouvelle infection est beaucoup plus important. Il faut également ajouter que les patients contractent également moins d'infections que les patients témoins. De plus, les résultats indiquent que les patients n'ont pas contracté de nouvelles bactéries ou champignons opportunistes (*Burkholderia cepacia, Stenotrophomonas maltophilia, Achromobacter xylosoxidans, Mycobactéries atypiques, Aspergillus fumigatus*) au cours de l'étude. Enfin, l'utilisation d'antibiotiques est fortement diminuée et les fonctions pulmonaires et les conditions nutritionnelles ont pu être maintenues au cours de cette étude[127].

5. Améliorer la clairance mucociliaire

Comme vu précédemment, la déshydratation du mucus bronchique altère les capacités de clairance des cils, favorisant ainsi infections respiratoires et réponse exacerbée du système immunitaire. Oligo G constitue une alternative thérapeutique visant à améliorer la clairance au niveau mucociliaire.

5.1. OligoG

5.1.1. Définition

OligoG est un médicament en poudre sèche constitué d'oligosaccharide d'alginate de sodium, il est utilisé sous forme inhalée pour diminuer l'épaisseur du mucus au niveau pulmonaire chez les sujets mucoviscidosiques. Il contribue également à éliminer le mucus plus facilement et améliore l'efficacité de certains antibiotiques[128]. Ce traitement est conçu pour être administré à l'aide d'un inhalateur de poudre sèche, mais aussi sous forme liquide qui sera alors utilisé avec un nébuliseur[129].

5.1.2. Etudes OligoG

Les études de phase 1, 2a, 2b et de dépôt de médicament ont montré que le produit candidat est sûr et bien toléré[128]. Plusieurs propriétés pertinentes ont montré l'efficacité de l'OligoG pour le traitement de la mucoviscidose à l'aide de systèmes modèles *in vitro* et *ex vivo*. On peut citer la libération du mucus stagnant par une réduction de la viscosité des expectorations, la perturbation du biofilm bactérien et une sensibilité bactérienne accrue aux antibiotiques grâce à l'OligoG[130].

Néanmoins, une étude de phase 2b, croisée, multicentrique et randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo incluant 65 participants a été réalisée afin de démontrer l'innocuité et l'efficacité de la poudre sèche inhalée OligoG[131]. Les sujets ont été répartis au hasard pour recevoir une dose de 1050 mg d'OligoG par jour (10 capsules trois fois par jour) ou un placebo correspondant pendant 28 jours, avec des périodes de sevrage de 28 jours après chaque période de traitement. Les résultats de cette étude n'ont malheureusement pas montré une amélioration significative du VEMS au sein des sujets traités par OligoG[132].

Ainsi, bien que ce traitement puisse favoriser l'élimination du mucus et améliore l'efficacité de certains antibiotiques, il reste cependant peu efficace en ce qui concerne l'amélioration du VEMS.

6. Les molécules anti-infectieuses

Le système broncho-pulmonaire des patients atteints de mucoviscidose est très sensible aux infections. En effet, le dysfonctionnement de la protéine CFTR, et l'accumulation de mucus qu'il engendre, créent un environnement favorable pour la colonisation par des microorganismes. La lévofloxacine inhalée est un traitement antibiotique d'intérêt en cours d'étude pour limiter les infections des voies respiratoires[133].

6.1. Lévofloxacine inhalée (Quinsair®)

La lévofloxacine, connue depuis les années 1990, est un antibiotique de la famille des fluoroquinolones[134]. La forme inhalée de lévofloxacine (Quinsair®) est utilisée pour le traitement des infections pulmonaires à long terme causées par la bactérie *Pseudomonas aeruginosa* chez les adultes atteints de mucoviscidose[135]. La Commission européenne a délivré une AMM valide dans toute l'Union européenne pour Quinsair® le 26 mars 2015[135].

6.1.1. Mécanisme d'action

La lévofloxacine, antibiotique à large spectre, agit comme toutes les fluoroquinolones en inhibant les enzymes responsables du désenroulement et du superenroulement de l'ADN au cours du mécanisme de réplication[136]. Ainsi, elle va bloquer l'action de l'ADN gyrase et des topoisomérases IV que les bactéries bacille Gram (-) comme le *P. aeruginosa* utilisent pour faire des copies de leur ADN lors de la multiplication cellulaire. Cela aura pour conséquence une absence de croissance et de multiplication de *P. aeruginosa*[135].

6.1.2. Etude n°1 : Quinsair® vs placebo

Une première étude de phase 3, multicentrique, multinationale, randomisée, a été réalisée afin de comparer l'efficacité et l'innocuité de la lévofloxacine inhalée (MP-376) par rapport à un placebo chez des patients atteints de mucoviscidose stable. Cette étude a été réalisée sur 330 participants âgés de plus de 12 ans. Les critères d'inclusion sont une culture positive à *P. aeruginosa*, être cliniquement stable et ne pas avoir reçu de traitement antibiotique systémique ou nébulisé dans les 28 jours précédant l'inclusion[137].

Les participants ont été randomisés en 2 groupes pour recevoir 240 mg de lévofloxacine inhalée (n = 220) pendant 28 jours ou un placebo (n = 110) au même volume et à la même fréquence que la lévofloxacine[138].

Les résultats de cette étude ont montré qu'après 28 jours de traitement, les patients prenant la lévofloxacine inhalée ont présenté une amélioration du VEMS de 1,73 %, tandis que pour les patients prenant le placebo, l'amélioration du VEMS était d'environ 0,43 %. Soit une amélioration moyenne du VEMS de 1,3 % par rapport au placebo[135), (138].

Cependant, il n'y avait pas de différence significative de l'intervalle de temps jusqu'à obtention d'une exacerbation pulmonaire entre la lévofloxacine inhalée et le placebo au sein des deux groupes de traitement. Par conséquent, l'étude n'a pas atteint son critère d'évaluation principal consistant à démontrer la supériorité de la lévofloxacine inhalée par rapport au placebo dans le délai jusqu'à une exacerbation pulmonaire[138), (135].

6.1.3. Etude n°2 : Quinsair® vs Tobramycine par voie inhalée

Une seconde étude de phase 3, ouverte et randomisée a été réalisée pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de la solution pour inhalation par lévofloxacine (MP-376) par rapport à la solution pour inhalation de tobramycine (TOBI® Novartis Pharmaceuticals) chez des patients stables atteints de mucoviscidose. Cette étude a été réalisée

sur 267 participants âgés de plus de 12 ans. Les critères d'inclusion sont une culture positive à *P. aeruginosa* au cours des 12 derniers mois, être cliniquement stable et ne pas avoir reçu de traitement antibiotique systémique ou nébulisé dans les 28 jours précédant l'inclusion[139].

Les différents participants de l'essai ont été triés par antécédent d'exacerbation pulmonaire au cours de l'année précédente : 0, 1 à 2, ou 3 ou plus. L'exacerbation pulmonaire a été définie comme des événements ayant conduit à un traitement antibiotique[140]. Les participants ont eu soit 240 mg de lévofloxacine inhalée pendant 28 jours suivis de 28 jours sans traitement ou soit une inhalation de tobramycine administrée sur 3 cycles consécutifs de traitement de 28 jours suivis de 28 jours sans traitement[139].

Les résultats ont montré que chez les patients présentant trois exacerbations pulmonaires ou plus au cours de l'année précédente, l'incidence d'exacerbation a été plus faible chez les patients traités par lévofloxacine inhalée, que chez ceux traités par la tobramycine. Les événements indésirables liés au traitement les plus courants observés au cours de l'étude comprenaient une asthénie, une toux productive et une dysgueusie[140]. Cette étude a également montré que la lévofloxacine inhalée était au moins aussi efficace que la tobramycine pour améliorer le VEMS après 1 à 3 cycles de traitement[135].

7. Nouvelles thérapeutiques pour traiter les problèmes gastro-intestinaux de la mucoviscidose

Les extraits pancréatiques d'origine animale représentent un intérêt majeur pour les patients mucoviscidosiques présentant une insuffisance pancréatique exocrine. De nouvelles thérapies sont actuellement en cours d'étude en vue d'avoir des enzymes d'intérêt thérapeutique non dérivées du porc, contrairement aux extraits pancréatiques.

7.1. MS1819-SD

MS1819-SD est une enzyme non dérivée du porc, il s'agit plus précisément d'une version artificielle d'une enzyme lipase extraite de la levure *Yarrowia lipolytica*. Elle est utilisée chez les patients atteints de mucoviscidose présentant une insuffisance pancréatique exocrine[141].

7.1.1. OPTION : Étude d'AzurRx MS1819

AzurRx BioPharma a initié un essai clinique de Phase 2, multicentrique et croisé en deux parties où les 32 participants de l'étude (personnes atteintes de mucoviscidose avec une insuffisance pancréatique exocrine[143]), ont été randomisés pour recevoir du MS1819 associée à une thérapie de remplacement enzymatique pancréatique porcine (PERT : pancreatic enzyme replacement therapy)[142].

Dans la partie 1, les participants ont été randomisés pour recevoir les enzymes pancréatiques de remplacement (PERT) ou du MS1819 (2 240 mg/jour) pendant trois semaines. Après la partie 1, le coefficient d'absorption des

graisses a été obtenu. Dans la partie 2, les participants ont reçu le traitement opposé à celui qu'ils ont reçu dans la partie 1 pendant trois semaines supplémentaires. À la fin de la partie 2, une autre mesure du coefficient d'absorption des graisses a été obtenue[143].

Les résultats de cet essai ont montré que le MS1819 était de manière générale bien toléré. Néanmoins, les symptômes de l'insuffisance pancréatique exocrine étaient plus fréquemment retrouvés dans le groupe MS1819. Trois événements indésirables graves se sont produits au cours de la période de sélection, mais aucun au cours de l'essai. Chacun de ces effets indésirables était dû à des exacerbations pulmonaires de la mucoviscidose[142,143].

Autrement, le coefficient d'absorption des graisses moyen pour le MS1819 était en moyenne de 56 % (de 7 % à 92 %) et le coefficient d'absorption des graisses moyen pour les enzymes pancréatiques de remplacement (PERT) était en moyenne de 86 % (de 57 % à 97 %). L'étude a également examiné le coefficient d'absorption d'azote (CAA). Le CAA moyen pour le groupe MS1819 était de 93 % (entre 87 % et 98 %) et le CAA moyen pour le groupe PERT était de 97 % (entre 93 % et 99 %). Ainsi, le MS1819 était sensiblement inférieur aux enzymes pancréatiques de remplacement (PERT) en ce qui concerne le coefficient d'absorption des graisses et le coefficient d'absorption d'azote[142,143].

7.1.2. OPTION 2 : deuxième étude en cours

Devant ces résultats, une deuxième étude de phase 2 dénommée OPTION 2 est en cours de recrutement[144] en vue d'évaluer une nouvelle fois le MS1819 aux enzymes pancréatiques de remplacement (PERT). Mais cette fois-ci, le MS1819 sera testé à une posologie plus importante afin de permettre d'accroître au maximum le coefficient d'absorption des graisses moyennes du MS1819[145]. Les patients inscrits seront ainsi divisés comme lors de la première étude en deux groupes de traitement de trois semaines : l'un commencera par des pilules PERT standards et l'autre par des gélules entériques MS1819 (à libération retardée) à des doses de 2,2 grammes ou 4,4 grammes par jour. Des échantillons de selles seront ensuite prélevés et analysés pour déterminer l'efficacité du traitement (coefficient d'absorption des graisses). À ce stade de l'étude, chaque groupe a testé un traitement et repars sur trois semaines supplémentaires avec l'autre traitement (PERT ou MS1819)[146].

8. Thérapie génique de la mucoviscidose : de nouveaux outils pour une médecine de précision

Les systèmes d'édition de gènes tels que le système CRISPR/Cas 9 ainsi que les méthodes de livraisons de gènes CFTR fonctionnels par des vecteurs viraux ou non-viraux sont des exemples de nouveaux outils pour une médecine de précision pour le traitement des patients atteints de mucoviscidose.

8.1. Approche de la thérapie génique pour la mucoviscidose

La thérapie génique représente un grand enjeu pour le traitement de la mucoviscidose. En effet, en remplaçant la mutation génétique du gène CFTR par une « version correcte » du gène CFTR, cette méthode offre une potentielle guérison permanente de cette maladie[147].

Des études *in vitro* ont montré qu'il n'est pas nécessaire que toutes les cellules expriment un gène CFTR normal afin d'assurer des fonctions épithéliales normales. En effet, une expérience où des cellules normales ont été mélangées avec des cellules mutantes mucoviscidosiques a montré que seulement 6 à 10 % de l'épithélium devaient contenir des cellules épithéliales exprimant un gène CFTR normal afin de restaurer le transport de chlorure similaire à l'épithélium normal[148]. Autrement, dans une autre étude de ciblage génique, il a été montré que 25 % de correction génique du gène CFTR pourrait restaurer le transport du mucus dans les cellules épithéliales homozygotes des voies respiratoires humaines F508del[147,149].

8.2. Approche d'édition de gènes : système CRISPR/Cas 9

Le système CRISPR/Cas9 est un nouveau système découvert en 2013, il permet de couper l'ADN à un endroit précis du génome, dans n'importe quelle cellule. Il est constitué d'un « ARN guide », qui a pour rôle de cibler une séquence d'ADN particulière, associé à l'enzyme protéique Cas9, qui, comme grâce à son rôle de ciseaux moléculaires, coupe l'ADN. Une fois la séquence d'ADN coupée, les systèmes de réparation de la cellule vont recoller les extrémités des deux morceaux d'ADN créés par la coupure[150].

Il y a alors 2 possibilités (Figure 13) :

- En l'absence de séquence de jonction modèle, le processus de réparation rajoute ou enlève quelques nucléotides à chacune des extrémités d'ADN afin de pouvoir les recoller, cela provoque alors des anomalies dans la séquence d'ADN ciblée : le gène devient alors aléatoirement inactif ou réparé.

- En présence d'une séquence d'ADN synthétique sans anomalie génétique, apportée par les chercheurs dans la cellule, il y aura alors intégration de la séquence d'ADN synthétique au niveau de la coupure par le processus de réparation : le gène est alors corrigé[150].

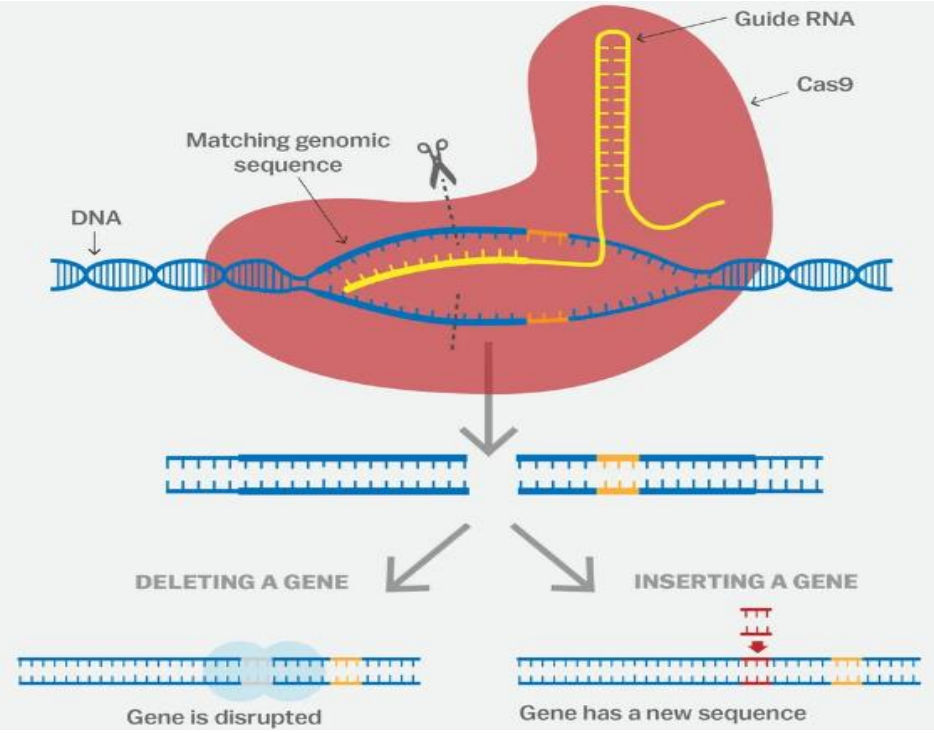

Figure 13 : Editions de gènes par le système CRISPR/Cas9[151]

8.2.1. Limites du système CRISPR/Cas 9

Le système CRISPR/Cas 9 corrige la mutation dans la cellule; ainsi, son grand avantage est que l'effet est permanent. Cependant, les outils d'édition de gènes doivent être conçus spécifiquement pour chaque type de mutation CFTR. La problématique majeure est qu'il existe plus de 2000 types de mutations pour la mucoviscidose. De plus, les outils d'édition de gènes peuvent casser l'ADN au mauvais endroit (hors cible) et provoquer une erreur entraînant de nouvelles mutations dans d'autres gènes. Cela pourrait entraîner des conséquences inattendues, telles qu'un risque accru de cancer[74].

8.2.2. Potentiel *in vitro* du système CRISPR/Cas 9

La restauration complète de la fonctionnalité de la protéine CFTR a pu être obtenue en utilisant la technologie d'édition de gènes CRISPR/Cas9 dans des cellules souches intestinales en culture (organoïdes) obtenues à partir de patients atteints de mucoviscidose. Un gène CFTR réparé *in vitro* par CRISPR/Cas9 dans des organoïdes cultivés peut être réinséré dans l'hôte avec succès. Cela pourrait être le début d'une nouvelle ère[152]. Dans un avenir proche, il sera peut-être possible d'obtenir des cellules souches pulmonaires de patients atteints de mucoviscidose, de les concevoir avec CRISPR/Cas9 pour corriger la mutation CFTR et de les greffer dans des poumons où les cellules souches trouveront leur micro-environnement approprié au niveau les voies respiratoires des patients[74].

8.3. Livraison de gènes CFTR fonctionnels

Les vecteurs d'administration non-viraux et viraux ont été testés dans le cadre de la recherche sur la thérapie génique de la mucoviscidose afin d'introduire un gène CFTR thérapeutique et fonctionnel[147]. Les vecteurs qu'ils soient viraux ou non viraux doivent acquérir certaines propriétés pour une utilisation optimale. En effet, ils doivent être produits en grande quantité, ne pas induire de réaction immunitaire importante et pouvoir intégrer de grands fragments d'ADN[153]. Ainsi, il existe actuellement différents types de vecteurs viraux ou non avec des propriétés différentes (Tableau 3).

Tableau 3 : Propriétés des différents types de vecteurs utilisés pour la thérapie génique[153]

	VECTEURS TYPE RÉTROVIRUS	VECTEURS TYPE LENTIVIRUS	VECTEURS TYPE ADÉNOVIRUS	VECTEURS TYPE VIRUS ADÉNO-ASSOCIÉS (AAV)	VECTEURS NON-VIRAUX
Capacités d'empaquetage	8.0 kb	8.0 kb	30.0 kb	4.8 kb	illimité
Facilité de production	+/-		+/-	difficile	+++++
Intégration dans le génome de l'hôte	Oui	Oui	Non	Rarement (< 10%)	rarement
Tropisme cellulaire	uniquement dans les cellules qui se divisent	Large spectre	Large spectre	Large spectre	Large spectre
Expression dans le temps	Long terme		transitoire	Long terme dans les cellules post-mitotiques	Généralement transitoire
Réponse immunitaire	faible	faible	élevée	Relativement faible	faible
Problèmes de sécurité	mutagène	mutagène	Réponse inflammatoire	aucune	aucune
Transmission dans les cellules germinales	+/-		aucune	+/-	aucune
Avantages	Expression stable dans les cellules filles	Expression stable dans les cellules filles	transfert efficace dans la plupart des tissus	Non pathogénique	Non virulent
Déavantages	S'intègre uniquement dans les cellules qui se divisent et risquent de développer des cancers au moment de l'intégration	risque de développer des cancers au moment de l'intégration	L'enveloppe virale peut induire une forte réaction immunitaire	transfert de petites séquences d'ADN	Assez inefficace concernant la transduction

8.3.1. Les vecteurs non-viraux

Des vecteurs non-viraux ont été étudiés afin de délivrer le gène CFTR dans le traitement de la mucoviscidose. L'objectif principal du développement de vecteurs non-viraux (synthétiques) est de minimiser le risque d'immunogénicité, ce qui n'est pas le cas des vecteurs viraux. Les vecteurs non-viraux sont des molécules d'ADN plasmidique circulaires qui sont complexées avec une série de lipides et de polymères cationiques appelés « lipoplexes » et « polyplexes »[74]. La livraison de l'ADN plasmidique complexé avec des liposomes cationiques au

sein de l'épithélium pulmonaire par un système d'aérosol a entraîné une correction de 25 % du défaut de transport des ions CFTR[154]. Ces méthodes de livraison de gènes non-intégratrices ne perturbent pas le génome de l'hôte et donc le risque de provoquer une mutagenèse est faible. Cependant, l'efficacité de la délivrance de gènes est comparativement inférieure à celle des méthodes virales[147].

Dans un essai de phase 2 randomisé, en double aveugle, la thérapie génique non virale pGM169/GL67A a été administrée pendant 1 an et les valeurs du VEMS avant et après traitement de 114 patients ont été calculées[155]. Les résultats du VEMS ont montré une augmentation jusqu'à 3,7 % de la fonction CFTR au niveau des poumons des patients atteints de mucoviscidose par rapport au placebo[74,147].

L'inconvénient de l'approche médiée par des liposomes cationiques est la nécessité d'une administration répétée, car l'expression transitoire de CFTR n'a pas un effet durable. Ainsi, les méthodes non-virales de délivrance de gènes ne peuvent pas restaurer de façon permanente les fonctions pulmonaires[147].

8.3.2. Les vecteurs viraux

Afin d'améliorer l'efficacité du ciblage des cellules, plusieurs méthodes d'administration du gène CFTR via un vecteur viral (bien évidemment atténué pour éviter toute réaction inflammatoire) ont été testées. On peut citer le vecteur *via* adénovirus, mais aussi *via* adéno-associé, ainsi que le vecteur rétroviral et le vecteur lentivirus.

a) Adénovirus (Ad)

Une première technique consiste à transplanter un gène CFTR sain au sein d'un adénovirus atténué. Les adénovirus (virus ADN double brin) se répliquent au sein des noyaux des cellules infectées. Ces adénovirus, ont la particularité d'avoir un tropisme très large (mais avec une prédilection respiratoire) leur permettant d'infecter une grande diversité de cellules. De plus, ils ont un génome de grande taille dont on peut remplacer une partie par un gène d'intérêt (gène CFTR), à condition de conserver les séquences virales nécessaires à sa réplication. Plusieurs essais ont été menés avec administration du vecteur par les voies respiratoires, site de pénétration préférentiel du virus dans l'organisme chez des patients atteints de mucoviscidose[156].

Bien que les adénovirus se soient avérés sûrs dans les applications répétitives et n'ont déclenché aucune réponse immunitaire dans les expérimentations animales[157], il existe néanmoins des preuves d'une réponse pro-inflammatoire qui a été trouvée avec ces vecteurs adénovirus au sein d'études cliniques[158]. De plus, ces adénovirus nécessitent une administration répétée pour une délivrance efficace du gène CFTR[147].

b) Virus adéno-associé (AAV)

Une autre technique consiste à utiliser les vecteurs à base de virus adéno-associé (virus à ADN simple brin) comme outil d'administration de gènes. Le virus adéno-associé a pour avantage de persister plus longtemps *in-vivo* par rapport à son homologue adénovirus[147,159]. Une particularité des AAV est que, selon le sérotype du

virus, le tropisme de la capside peut varier considérablement (Figure 14). Malheureusement, les virus adéno-associés ne permettent le transfert que de petites séquences génétiques (< 4,8 kb) contrairement aux rétrovirus et aux adénovirus qui peuvent transférer plus de 7 kb[153].

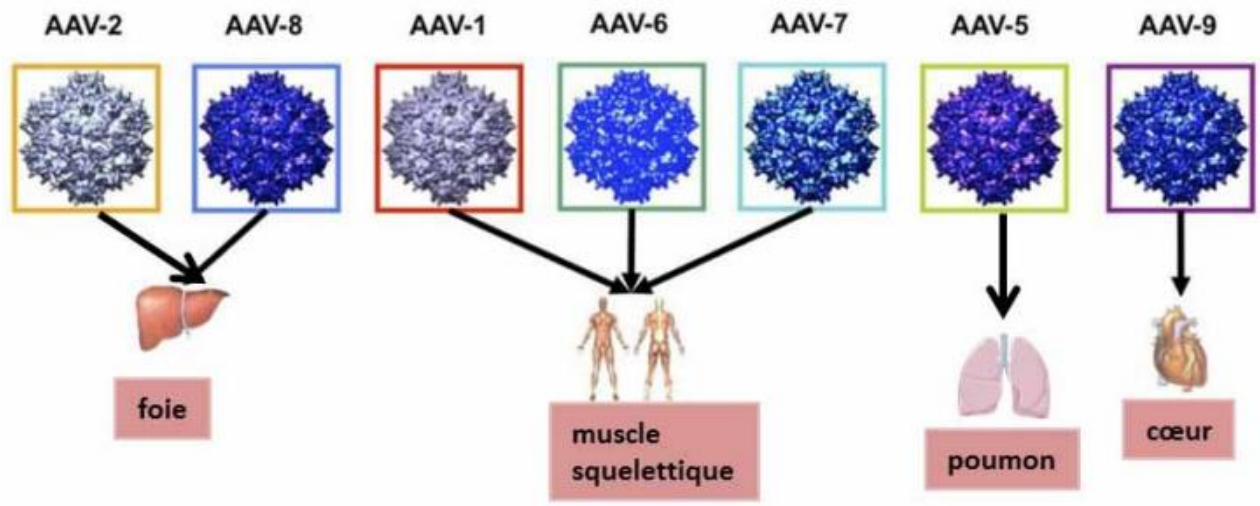

Figure 14 : Sérotypes de virus adéno-associé les plus couramment utilisé pour le transfert de gène chez l'animal et leurs tropismes respectifs[153]

En 1998, un premier essai clinique réussi sur l'homme avec administration répété d'AAV2-CFTR dans les sinus maxillaires a démontré une restauration de la fonction CFTR sans toxicité notable ni réponse immunitaire importante 2 semaines après la livraison du gène CFTR sain[147,160].

Néanmoins, d'autres essais cliniques réalisés des années plus tard n'ont pas réussi à montrer une correction fonctionnelle suffisante du CFTR par l'AAV-CFTR[147]. En effet, un essai de phase 2 incluant 42 participants, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, a permis d'évaluer le transfert répété de gènes CFTR de la mucoviscidose médiée par les aérosols du virus adéno-associé de sérotype 2 aux poumons de patients atteints de mucoviscidose. L'objectif de cette étude était de déterminer l'innocuité, la tolérance ainsi que l'efficacité de doses répétées en aérosol d'un vecteur de sérotype 2 adéno-associé contenant de l'ADN complémentaire du gène CFTR [tgAAVCF]. Sur 42 sujets randomisés, 20 sujets ont reçu 3 doses inhalées de tgAAVCF administrées à 30 jours d'intervalle et 17 sujets ont reçu un placebo.

Les résultats ont pu montrer de légères améliorations de l'interleukine-8 induite dans les expectorations ($p = 0,03$) et du VEMS ($p = 0,04$) par rapport au placebo[161]. Autrement, le tgAAVCF a été bien toléré. Néanmoins, l'étude n'a pas atteint son critère principal d'efficacité d'amélioration statistiquement significative du VEMS 30 jours après l'administration initiale de tgAAVCF par rapport au placebo. De plus, il n'y avait pas eu de différences significatives dans la fonction pulmonaire spirométrique au fil du temps entre les deux groupes. Ainsi, le tgAAVCF n'a pas entraîné d'amélioration significative de la fonction pulmonaire au fil du temps[162].

c) Rétrovirus et lentivirus

Les lentivirus sont des vecteurs à ARN appartenant à la famille des rétrovirus. Une fois que les lentivirus pénètrent dans la cellule, ils sont rétrotranscrits en ADN grâce à la transcriptase inverse, ainsi l'ADN transcrit est intégré dans le génome de la cellule hôte. L'avantage est qu'au cours du transfert par les lentivirus, le gène CFTR reste intact dans les cellules filles après la division cellulaire. Par conséquent, il fournit une expression à long terme[74].

Les vecteurs lentiviraux ont été efficaces pour administrer le transgène CFTR dans l'épithélium des voies respiratoires avec un potentiel de cible sur une population de cellules souches pulmonaires afin d'obtenir une expression du gène CFTR au long cours[147,163].

Alors que les rétrovirus et les lentivirus peuvent cibler efficacement les cellules hôtes et s'intégrer dans le génome de l'hôte, leur utilisation en tant que vecteur d'administration pour la thérapie génique demeure préoccupante. En effet, les réponses immunitaires de l'hôte restent un obstacle important à l'administration efficace de matériel génétique exogène par des méthodes virales. Dans le cadre de la mucoviscidose, le milieu pro-inflammatoire des voies respiratoires malades aggravé par les obstructions du mucus pose un défi pour toutes les méthodes de livraison de gènes. De plus, il existe un risque de mutagenèse retrouvé avec les rétrovirus et lentivirus[147,164].

Conclusion

La mucoviscidose est une maladie d'origine génétique complexe touchant différents organes qui nécessite l'usage de différents traitements pour traiter les différents symptômes résultant de l'altération du gène CFTR. Par le passé, dans les années 1960, l'espérance de vie des enfants atteints de mucoviscidose ne dépassait pas plus de 5 ans. Grâce aux progrès de la recherche et de la prise en charge de la maladie, l'espérance de vie se situe aujourd'hui autour de 50 ans.

Cependant, du fait de l'hétérogénéité des mutations, les nouvelles thérapies restaurant la fonctionnalité de la protéine CFTR défectueuse ou potentialisant son activité ne sont pas applicables à tous les malades. Néanmoins, plusieurs cibles thérapeutiques sont à l'étude pour faciliter l'insertion sociale et professionnelle des patients atteints de mucoviscidose. On peut citer le cas de la triple association de VX-659-tezacaftor-ivacaftor actuellement en cours d'étude de phase 3. Les résultats des essais cliniques ont pu montrer une amélioration de la fonction respiratoire des sujets hétérozygotes avec une mutation F508del, pour laquelle le traitement par modulateur CFTR n'est pas disponible actuellement.

Bien que l'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose ait nettement augmenté et que leur qualité de vie ait été améliorée, aucun traitement curatif n'est encore disponible. La thérapie génique représente ainsi un grand enjeu pour le traitement de la mucoviscidose. En effet, en remplaçant la mutation génétique du gène CFTR par une version correcte du gène CFTR, cette méthode offre une potentielle guérison permanente de cette maladie. Ainsi, les systèmes d'édition de gènes tels que le système CRISPR/Cas 9 ainsi que les méthodes de livraison de gènes CFTR fonctionnels par des vecteurs viraux ou non-viraux constituent de nouveaux outils pour une médecine de précision pour le traitement des patients atteints de mucoviscidose.

Bibliographie

1. Inserm. Mucoviscidose - Des pistes thérapeutiques encourageantes [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2021 [cité 13 juin 2021]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/mucoviscidose

2. Institut Pasteur. Mucoviscidose [Internet]. Institut Pasteur. 2021 [cité 13 juin 2021]. Disponible sur: https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/mucoviscidose

3. Inserm. Mucoviscidose - Des pistes thérapeutiques encourageantes [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 12 mars 2020]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/mucoviscidose

4. Dehillotte C, Lemonnier L. Registre français de la mucoviscidose 2018 [Internet]. Vaincre la Mucoviscidose. 2020 [cité 13 juin 2021]. Disponible sur: https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre_francais_de_la_mucoviscidose_bilan_donnees_2018_0.pdf

5. Férec C. La mucoviscidose : du gène CFTR au conseil génétique [Internet]. Campus cerimes. 2012 [cité 14 juin 2021]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/genetique-medicale/enseignement/genetique31/site/html/1.html

6. Anderson MP, Gregory RJ, Thompson S, Souza DW, Paul S, Mulligan RC, et al. Demonstration that CFTR is a chloride channel by alteration of its anion selectivity. Science. 12 juill 1991;253(5016):202-5.

7. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. Science. 8 sept 1989;245(4922):1066-73.

8. Jarry-Lacombe H. Les traitements de la mucoviscidose : de la prise en charge symptomatique aux nouvelles thérapeutiques [Internet]. UNIVERSITÉ DE LIMOGES. 2016 [cité 14 mars 2020]. Disponible sur: http://aurore.unilim.fr/ori-oai-search/thematic-search.html?menuKey=tef_ex&submenuKey=pharmacie&search=true&ref=&ref=H%C3%A9l%C3%A8ne%20JARRY-LACOMBE

9. Randak CO, Ver Heul AR, Welsh MJ. Demonstration of phosphoryl group transfer indicates that the ATP-binding cassette (ABC) transporter cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) exhibits adenylate kinase activity. J Biol Chem. 19 oct 2012;287(43):36105-10.

10. Le Henaff C. La protéine CFTR : Implication et cible thérapeutique dans la maladie osseuse chez les patients atteints de mucoviscidose. [Internet] [Thèse de doctorat]. [France]: Université de Reims Champagne-Ardenne; 2012 [cité 18 juin 2021]. Disponible sur: http://www.theses.fr/2012REIMS022/document

11. Belmadi N. Développement, formulation et biodistribution de vecteurs synthétiques pour le transfert de gènes dans le cadre de la thérapie génique de la mucoviscidose [Internet] [Thèse de doctorat]. [France]: Université de Bretagne occidentale - Brest; 2015 [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01996412

12. Sheppard DN, Welsh MJ. Structure and Function of the CFTR Chloride Channel. Physiological Reviews. 1 janv 1999;79(1):S23-45.

13. Edelman A, Saussereau E. La mucoviscidose et autres canalopathies. Archives de Pédiatrie. 1 mai 2012;19:S13-6.

14. Leroy S, Pradelli J. Physiopathologie et actualités de la prise en charge de la mucoviscidose [Internet]. EDIMARK - Publication Médicales Spécialisées. 2017 [cité 23 juin 2021]. Disponible sur: https://www.edimark.fr/correspondances-mhdn/physiopathologie-actualites-prise-charge-mucoviscidose

15. Ameli. Comprendre la mucoviscidose [Internet]. 2019 [cité 12 mars 2020]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/mucoviscidose/comprendre-mucoviscidose

16. Fanen P, Hasnain A. Mucoviscidose et Gène CFTR [Internet]. Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology. 2001 [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/CisticFibFr.html

17. Murphy B. Types of CFTR mutations [Internet]. Cystic Fibrosis News Today. 2021 [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: https://cysticfibrosisnewstoday.com/types-of-cftr-mutations/

18. Molina SA, Hunt WR. Chapter 12 - Cystic Fibrosis : An Overview of the Past, Present, and the Future. In: Sidhaye VK, Koval M, éditeurs. Lung Epithelial Biology in the Pathogenesis of Pulmonary Disease [Internet]. Boston: Academic Press; 2017 [cité 21 juin 2021]. p. 219-49. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128038093000129

19. CFF. Types of CFTR Mutations [Internet]. Cystic fibrosis fondation. 2021 [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: https://www.cff.org/What-is-CF/Genetics/Types-of-CFTR-Mutations/

20. TV5MONDE. Mutation faux-sens : définition et synonyme de mutation faux-sens [Internet]. Découvrir le français. 2000 [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: https://langue-francaise.tv5monde.com/decouvrir/dictionnaire/m/mutation%20faux-sens

21. Cystic Fibrosis News Today. Cavosonstat (N91115) for Cystic Fibrosis [Internet]. Cystic Fibrosis News Today. 2021 [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: https://cysticfibrosisnewstoday.com/cavosonstat-n91115-cystic-fibrosis/

22. Lycée Maupassant. Les symptômes de la mucoviscidose [Internet]. SVT au lycée Maupassant. 2019 [cité 23 juin 2021]. Disponible sur: https://svtmaupassant.files.wordpress.com/2018/01/sc3a9ance-2-mucoviscidose-documents-et-questionnaire-2018-v2.pdf

23. Cystic fibrosis fondation. Basics of the CFTR Protein [Internet]. Cystic fibrosis fondation. 2021 [cité 19 juin 2021]. Disponible sur: https://www.cff.org/Research/Research-Into-the-Disease/Restore-CFTR-Function/Basics-of-the-CFTR-Protein/

24. Buchanan JP, Queen's University Belfast. Microbial infection in cystic fibrosis [Internet]. Immunology. 2021 [cité 20 juin 2021]. Disponible sur: https://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/pathogens-and-disease/microbial-infection-in-cystic-fibrosis

25. Gehl B. Inflammation et mucoviscidose : intérêt d'une prise en charge nutritionnelle [Internet]. Université de Lorraine; 2012 [cité 27 juin 2021]. p. non renseigné. Disponible sur: https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731692

26. Lenoir G, Vrielynck S, Clairicia M, Fezaa DA, Sorin M, Sermet-Gaudelus I. Infection bactérienne et mucoviscidose. Revue Francophone des Laboratoires. 1 déc 2007;2007(397):49-57.

27. Sanofi-aventis France. Streptococcus aureus (staphylocoque doré) [Internet]. Antibio-responsable. 2020 [cité 1 juill 2021]. Disponible sur: https://www.antibio-responsable.fr/bacteries/staphylocoque-dore

28. SFM. Pseudomonas aeruginosa - Société Française de Microbiologie [Internet]. Société Française de Microbiologie. 2019 [cité 5 juill 2021]. Disponible sur: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/07/BACTERIE_Pseudomonas.pdf

29. Biquand A. Les infections à Pseudomonas aeruginosa et leurs traitements en 2017 [Internet] [Thèse d'exercice]. [France]: Université Bretagne Loire; 2017 [cité 5 juill 2021]. Disponible sur: https://ecm.univ-rennes1.fr/nuxeo/site/esupversions/14e8304e-3e75-4c79-9769-a4911cb6a54e

30. Reynaud A, Caroff N, Marchandin H. Fiche espèce BACTERIOLOGIE - Haemophilus influenzae [Internet]. AEMIP - Association des Enseignants de Microbiologie et d'Immunologie des Facultés de Pharmacie. 2019. Disponible sur: http://aemip.fr/wp-content/uploads/2019/11/Fiche-INTERNAT-AEMIP_Haemophilus-influenzae_v2019.pdf

31. Sciensano, Agence pour une Vie de Qualité. Infection invasive à Haemophilus Influenzae type b [Internet]. Sciensano. 2016 [cité 6 juill 2021]. Disponible sur: https://www.wiv-isp.be/matra/Fiches/H_influenzae.pdf

32. Bador J. Résistance aux antibiotiques par mécanisme d'efflux chez Achromobacter xylosoxidans [Internet]. [CHU Dijon]: Université de Bourgogne; 2013 [cité 10 août 2021]. Disponible sur: https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00990010

33. Meghdas I, Loïez C, Baïda N, Dabboussi F, Hamze M, Husson M-O, et al. Épidémiologie des infections provoquées par les bactéries du « complexe Burkholderia cepacia » au cours de la mucoviscidose. Archives de Pédiatrie. 1 avr 2004;11(4):360-6.

34. Institut Pasteur. Aspergillose [Internet]. Institut Pasteur. 2021 [cité 11 août 2021]. Disponible sur: https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/aspergillose

35. Le Bourgeois M, Sermet-Gaudelus I, Catherinot E, Gaillard JL. Mycobactéries atypiques et mucoviscidose. Archives de Pédiatrie. 1 août 2005;12:S117-21.

36. Waters V, Ratjen F. Traitement antibiotique des mycobactéries non tuberculeuses chez les personnes atteintes de mucoviscidose [Internet]. Cochane. 2020 [cité 12 août 2021]. Disponible sur: https://www.cochrane.org/fr/CD010004/CF_traitement-antibiotique-des-mycobacteries-non-tuberculeuses-chez-les-personnes-atteintes-de

37. Kessler L, Abély M. Atteinte pancréatique exocrine et endocrine dans la mucoviscidose. Archives de Pédiatrie. 1 déc 2016;23(12, Supplement):12S21-32.

38. Sarles J. Atteinte digestive (pancréatique et intestinale) de la mucoviscidose : approche physiopathologique. Archives de Pédiatrie. 1 mai 2012;19:S20-2.

39. Association FMC-HGE. La mucoviscidose [Internet]. Association Française de Formation Médicale Continue en Hépato-Gastro-Entérologie. 2013 [cité 17 août 2021]. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/la-mucoviscidose/

40. Brepson C. Prise en charge des enfants atteints de mucoviscidose, dépistés à la naissance, à l'hôpital d'enfants à Nancy [Internet]. UHP - Université Henri Poincaré; 2010 [cité 24 juin 2021]. p. non renseigné. Disponible sur: https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01738773

41. J. Cochran W. Iléus méconial - Pédiatrie [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2020 [cité 24 août 2021]. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/troubles-gastro-intestinaux-chez-le-nouveau-n%C3%A9-et-chez-le-nourrisson/il%C3%A9us-m%C3%A9conial

42. Kelly T, Buxbaum J. Gastrointestinal Manifestations of Cystic Fibrosis. Dig Dis Sci. 1 juill 2015;60(7):1903-13.

43. Cystic Fibrosis - Canada. Syndrome d'occlusion distale de l'intestin [Internet]. Fibrose kystique Canada - Toujours plus loin. 2021 [cité 25 août 2021]. Disponible sur: https://www.cysticfibrosis.ca/fr

44. CFSource. Le système digestif - La mucoviscidose est responsable de dysfonctionnement du système digestif [Internet]. CFSource. 2019 [cité 23 août 2021]. Disponible sur: https://www.cfsource.fr/fr/symptomes/le-syst-me-digestif

45. Shaffer C, Liji T. Cystic Fibrosis and Infertility [Internet]. News Medical Life Sciences. 2019 [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: https://www.news-medical.net/health/Cystic-Fibrosis-and-Infertility.aspx

46. Hubert D. Mucoviscidose. EMC - Médecine. 1 févr 2005;2(1):34-41.

47. Association AJD. Le diabète de la mucoviscidose [Internet]. AIDE AUX JEUNES DIABÉTIQUES. 2020 [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: https://www.ajd-diabete.fr/le-diabete/les-autres-types-de-diabete/le-diabete-de-la-mucoviscidose/

48. Lobanov D. Diabète [Internet]. Vaincre la Mucoviscidose. 2015 [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: http://www.vaincrelamuco.org/vivre-avec/la-mucoviscidose/autres-symptomes/diabete

49. Castellani C, Assael BM. Cystic fibrosis: a clinical view. Cell Mol Life Sci. 1 janv 2017;74(1):129-40.

50. Healthwise S. How Cystic Fibrosis Affects the Sweat Glands - Topic Overview [Internet]. Kaiser Permanente. 2017 [cité 14 sept 2021]. Disponible sur: https://wa.kaiserpermanente.org/kbase/topic.jhtml?docId=hw185029

51. Beucher J, Corvol H. Mise au point sur la mucoviscidose [Internet]. SFIPP – Société Francophone d'imagerie pédiatrique & prénatale. 2012 [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: https://www.sfip-radiopediatrie.org/wp-content/uploads/2018/07/Beucher_trousseau2012-1.pdf

52. CFF. Ivacaftor (Kalydeco®) | CFF Clinical Trials Tool [Internet]. Cystic fibrosis fondation. 2019 [cité 26 déc 2021]. Disponible sur: https://apps.cff.org/Trials/Pipeline/details/49/Ivacaftor-Kalydeco

53. VIDAL. GAMME DE MÉDICAMENTS KALYDECO [Internet]. VIDAL France. 2021 [cité 26 déc 2021]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/kalydeco-55167.html

54. VIDAL. KALYDECO 25 mg glé en sachet [Internet]. VIDAL France. 2021 [cité 26 déc 2021]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/kalydeco-25-mg-gle-en-sachet-210141.html

55. Volkova N, Moy K, Evans J, Campbell D, Tian S, Simard C, et al. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: Data from national US and UK registries. Journal of Cystic Fibrosis. 1 janv 2020;19(1):68-79.

56. Viviescas A. Kalydeco Shows Long-term Efficacy in CF Patients in Real-world Setting [Internet]. Cystic Fibrosis News Today. 2019 [cité 26 déc 2021]. Disponible sur: https://cysticfibrosisnewstoday.com/2019/06/18/kalydeco-shows-long-term-efficacy-in-cf-patients-in-real-world-setting/

57. VIDAL. ORKAMBI 100 mg/125 mg cp pellic [Internet]. VIDAL France. 2021 [cité 29 déc 2021]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/orkambi-100-mg-125-mg-cp-pellic-188627.html

58. CFF. Lumacaftor + ivacaftor (Orkambi®) | CFF Clinical Trials Tool [Internet]. Cystic fibrosis fondation. 2019 [cité 29 déc 2021]. Disponible sur: https://apps.cff.org/Trials/Pipeline/details/86/Lumacaftor-ivacaftor-Orkambi-

59. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. N Engl J Med. 19 juill 2015;373(3):220-31.

60. CFF. Tezacaftor + ivacaftor (Symdeko®) | CFF Clinical Trials Tool [Internet]. Cystic fibrosis fondation. 2021 [cité 29 déc 2021]. Disponible sur: https://apps.cff.org/Trials/Pipeline/details/88/Tezacaftor-ivacaftor-Symdeko

61. VIDAL. SYMKEVI 100 mg/150 mg cp pellic [Internet]. VIDAL France. 2021 [cité 29 déc 2021]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/symkevi-100-mg-150-mg-cp-pellic-196590.html

62. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. N Engl J Med. 23 nov 2017;377(21):2013-23.

63. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. N Engl J Med. 23 nov 2017;377(21):2024-35.

64. CFSource, Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Guide thérapeutique SYMDEKO® [Internet]. CFSource. 2019 [cité 29 déc 2021]. Disponible sur: https://www.cfsource.ch/fr

65. Paitraud D. Mucoviscidose : KAFTRIO, première trithérapie à base d'ivacaftor, tezacaftor et elexacaftor [Internet]. VIDAL France. 2021 [cité 30 déc 2021]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/27368-mucoviscidose-kaftrio-premiere-tritherapie-a-base-d-ivacaftor-tezacaftor-et-elexacaftor.html

66. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. A Study of VX-445 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 janv [cité 28 déc 2021]. Report No.: NCT03525548. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03525548

67. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. A Phase 3 Study of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 mai [cité 28 déc 2021]. Report No.: NCT03525444. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03525444

68. CFF. Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor (Trikafta®) | CFF Clinical Trials Tool [Internet]. Cystic fibrosis fondation. 2020 [cité 30 déc 2021]. Disponible sur: https://apps.cff.org/Trials/Pipeline/details/10150/Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor-Trikafta

69. Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, Gibson RL, Mall MA, McKone EF, et al. A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. Am J Respir Crit Care Med. 15 juin 2021;203(12):1522-32.

70. CFF. Study of the triple-combination modulator, elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, in children 2-5 years old with cystic fibrosis (Part B) (VX20-445-111 PART B) | CFF Clinical Trials Tool [Internet]. Cystic fibrosis fondation. 2020 [cité 30 déc 2021]. Disponible sur: https://apps.cff.org/Trials/Finder/details/617/Study-of-the-triple-combination-modulator-elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor-in-children-2-5-years-old-with-cystic-fibrosis-Part-B

71. DRUGBANK Online. Dornase alfa [Internet]. DRUGBANK Online. 2016 [cité 26 déc 2021]. Disponible sur: https://go.drugbank.com/drugs/DB00003

72. VIDAL. PULMOZYME 2500 U/2,5 ml sol p inhal p nébulis [Internet]. VIDAL France. 2021 [cité 26 déc 2021]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/pulmozyme-2500-u-2-5-ml-sol-p-inhal-p-nebulis-14010.html

73. Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ, et al. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. J Pediatr. 1 déc 2001;139(6):813-20.

74. FAKIOĞLU DM, ALTUN B. New Therapeutic Approaches in Cystic Fibrosis. Turk J Pharm Sci. 23 déc 2020;17(6):686-97.

75. Robinson M, Hemming AL, Regnis JA, Wong AG, Bailey DL, Bautovich GJ, et al. Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. Thorax. 1 oct 1997;52(10):900-3.

76. Agence de Presse Médicale. L'ibuprofène ralentit l'atteinte pulmonaire associée à la mucoviscidose [Internet]. APM news. 2007 [cité 25 déc 2021]. Disponible sur: https://www.apmnews.com/freestory/10/171971/l-ibuprofene-ralentit-l-atteinte-pulmonaire-associee-a-la-mucoviscidose

77. Editorial Team. Ibuprofen Use In Cystic Fibrosis [Internet]. Cystic-Fibrosis.com. 2020 [cité 25 déc 2021]. Disponible sur: https://cystic-fibrosis.com/clinical/ibuprofen-use

78. Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB. Effect of High-Dose Ibuprofen in Patients with Cystic Fibrosis. New England Journal of Medicine. 30 mars 1995;332(13):848-54.

79. Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, Patel L. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 14 nov 2012;11:CD002203.

80. Edmondson C, Davies JC. Current and future treatment options for cystic fibrosis lung disease: latest evidence and clinical implications. Ther Adv Chronic Dis. 1 mai 2016;7(3):170-83.

81. Nick JA, Moskowitz SM, Chmiel JF, Forssén AV, Kim SH, Saavedra MT, et al. Azithromycin May Antagonize Inhaled Tobramycin When Targeting Pseudomonas aeruginosa in Cystic Fibrosis. Annals ATS. 1 mars 2014;11(3):342-50.

82. HAS. TOBI (tobramycine) [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2011 [cité 30 déc 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1080278/en/tobi-tobramycine

83. EMA. Tobi Podhaler [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 30 déc 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tobi-podhaler

84. CFF. Tobramycin Inhaled Powder (TOBI® Podhaler™) | CFF Clinical Trials Tool [Internet]. Cystic fibrosis fondation. 2019 [cité 30 déc 2021]. Disponible sur: https://apps.cff.org/Trials/Pipeline/details/14/Tobramycin-Inhaled-Powder-TOBI-Podhaler

85. Caducee. TOBI® Podhaler® : un traitement rapide et simple d'utilisation pour faciliter la vie des patients atteints de mucoviscidose. [Internet]. Caducee.net. 2012 [cité 30 déc 2021]. Disponible sur: https://www.caducee.net/actualite-medicale/10957/tobi-podhaler-un-traitement-rapide-et-simple-d-utilisation-pour-faciliter-la-vie-des-patients-atteints-de-mucoviscidose.html

86. Almeida MJ. Arikayce - Cystic Fibrosis News Today [Internet]. Cystic Fibrosis News Today. 2020 [cité 31 déc 2021]. Disponible sur: https://cysticfibrosisnewstoday.com/inhaled-liposomal-amikacin-for-lung-infections/

87. Insmed Incorporated. Liposomal Amikacin for Inhalation (LAI) for Nontuberculous Mycobacteria [Internet]. clinicaltrials.gov; 2019 août [cité 29 déc 2021] p. 1. Report No.: NCT01315236. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01315236

88. VIDAL. CAYSTON 75 mg pdre/solv p sol p inhal [Internet]. VIDAL France. 2021 [cité 27 déc 2021]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/cayston-75-mg-pdre-solv-p-sol-p-inhal-95608.html

89. Gilead Sciences. Safety and Efficacy Study of Aztreonam for Inhalation Solution (AZLI) in Cystic Fibrosis (CF) Patients With Pseudomonas Aeruginosa (PA) (AIR-CF3) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2011 mai [cité 22 déc 2021] p. 1. Report No.: NCT00128492. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00128492

90. Oermann CM, Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, McCoy KS, Montgomery AB, et al. An 18-Month Study of the Safety and Efficacy of Repeated Courses of Inhaled Aztreonam Lysine in Cystic Fibrosis. Pediatr Pulmonol. 1 nov 2010;45(11):10.1002/ppul.21301.

91. Almeida MJ. PERT – Pancreatic Enzyme Replacement Therapy for Cystic Fibrosis [Internet]. Cystic Fibrosis News Today. 2020 [cité 25 déc 2021]. Disponible sur: https://cysticfibrosisnewstoday.com/pert-pancreatic-enzyme-replacement-therapy-cystic-fibrosis/

92. Association Vaincre la mucoviscidose. Extraits pancréatiques [Internet]. Vaincre la Mucoviscidose. 2015 [cité 25 déc 2021]. Disponible sur: https://www.vaincrelamuco.org/vivre-avec/la-mucoviscidose/symptomes-digestifs/extraits-pancreatiques

93. HAS. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 11 MARS 2020 - CREON (PANCRÉATINE) 35 000 U, gélule gastro-résistante [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2020 [cité 25 déc 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-03/creon_pic_ins_avisdef_ct17809.pdf

94. CFF. VX-561 (deutivacaftor) [Internet]. Cystic fibrosis fondation. 2019 [cité 21 déc 2021]. Disponible sur: https://apps.cff.org/trials/pipeline/details/10134/VX-561-formerly-CTP-656

95. Lancastre J. VX-561 (Formerly CTP-656) [Internet]. 2017 [cité 21 déc 2021]. Disponible sur: https://cysticfibrosisnewstoday.com/ctp-656-cystic-fibrosis/

96. Concert Pharmaceuticals. Food Effect Study of CTP-656 in Healthy Male Volunteers [Internet]. clinicaltrials.gov; 2016 avr [cité 20 déc 2021] p. 1. Report No.: NCT02680249. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02680249

97. CFF. VX-121 + tezacaftor + VX-561 | CFF Clinical Trials Tool [Internet]. Cystic fibrosis fondation. 2021 [cité 21 déc 2021]. Disponible sur: https://apps.cff.org/Trials/Pipeline/details/10166/VX-121-tezacaftor-VX-561

98. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Vertex to Initiate Phase 3 Development Program for New Once-Daily Triple Combination Regimen in People With Cystic Fibrosis | Vertex Pharmaceuticals [Internet]. Vertex. 2021 [cité 21 déc 2021]. Disponible sur: https://investors.vrtx.com/news-releases/news-release-details/vertex-initiate-phase-3-development-program-new-once-daily

99. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. A Phase 3 Study of VX-121 Combination Therapy in Participants With Cystic Fibrosis (CF) Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation (F/MF) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 déc [cité 20 déc 2021] p. 1. Report No.: NCT05033080. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05033080

100. Vaincre la Mucoviscidose. Nouvelle génération de correcteurs de CFTR : des résultats préliminaires encourageants [Internet]. Vaincre la Mucoviscidose. 2017 [cité 21 déc 2021]. Disponible sur: https://www.vaincrelamuco.org/2017/07/26/nouvelle-generation-de-correcteurs-de-cftr-des-resultats-preliminaires-encourageants-2077

101. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. A Study Evaluating the Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 mars [cité 20 déc 2021] p. 1. Report No.: NCT03224351. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03224351

102. Davies JC, Moskowitz SM, Brown C, Horsley A, Mall MA, McKone EF, et al. VX-659-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. N Engl J Med. 25 oct 2018;379(17):1599-611.

103. Du M, Liu X, Welch EM, Hirawat S, Peltz SW, Bedwell DM. PTC124 is an orally bioavailable compound that promotes suppression of the human CFTR-G542X nonsense allele in a CF mouse model. Proc Natl Acad Sci U S A. 12 févr 2008;105(6):2064-9.

104. PTC Therapeutics. Study of Ataluren (PTC124™) in Cystic Fibrosis [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 mai [cité 19 déc 2021] p. 1. Report No.: NCT00803205. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00803205

105. EitanKerem, Konstan MW, De Boeck K, Accurso FJ, Sermet-Gaudelus I, Wilschanski M, et al. A randomized placebo-controlled trial of ataluren for the treatment of nonsense mutation cystic fibrosis. Lancet Respir Med. 1 juill 2014;2(7):539-47.

106. Lancastre J. Nesolicaftor (PTI-428) - Cystic Fibrosis News Today [Internet]. Cystic Fibrosis News Today. 2020 [cité 22 sept 2021]. Disponible sur: https://cysticfibrosisnewstoday.com/pti-428-for-cystic-fibrosis/

107. CFF. Nesolicaftor (PTI-428) | CFF Clinical Trials Tool [Internet]. Cystic fibrosis fondation. 2019 [cité 22 sept 2021]. Disponible sur: https://www.cff.org/Trials/Pipeline/details/10184/Nesolicaftor-PTI-428

108. Proteostasis Therapeutics, Inc. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Effect of PTI-428 in Subjects With Cystic Fibrosis [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 févr [cité 21 sept 2021]. Report No.: study/NCT03591094. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03591094

109. CFF. Phase 2 study of PTI-428 drug in people with CF ages 18 and older who have two copies of the F508del CFTR mutation (Proteostasis PTI-428-06) | CFF Clinical Trials Tool [Internet]. Cystic fibrosis fondation. 2020 [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: https://www.cff.org/Trials/Finder/details/536/Phase-2-study-of-PTI-428-drug-in-people-with-CF-ages-18-and-older-who-have-two-copies-of-the-F508del-CFTR-mutation

110. ICH GCP. Étude évaluant l'innocuité, la tolérance, la pharmacocinétique et l'effet du PTI-428 chez des sujets atteints de fibrose kystique [Internet]. Good Clinical Practice. 2021 [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/NCT03591094

111. CTA. Laurent to continue study of LAU-7b in Covid-19 patients [Internet]. Clinical Trials Arena. 2021 [cité 30 sept 2021]. Disponible sur: https://www.clinicaltrialsarena.com/news/laurent-study-hospitalised-patients/

112. CFF. LAU-7b | CFF Clinical Trials Tool [Internet]. Cystic fibrosis fondation. 2021 [cité 30 sept 2021]. Disponible sur: https://www.cff.org/Trials/Pipeline/details/10137/LAU-7b

113. Cystic Fibrosis News Today. LAU-7b for Lung Inflammation in Cystic Fibrosis [Internet]. Cystic Fibrosis News Today. 2021 [cité 30 sept 2021]. Disponible sur: https://cysticfibrosisnewstoday.com/lau-7b-lung-inflammation-cystic-fibrosis/

114. Laurent Pharmaceuticals. LAU-7b | Pipeline [Internet]. Laurent Pharma. 2021 [cité 30 sept 2021]. Disponible sur: https://laurentpharma.com/pipeline/

115. Laurent Pharmaceuticals Inc. APPLAUD : A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Phase II Study of the Efficacy and Safety of LAU-7b in the Treatment of Cystic Fibrosis in Adults [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 août [cité 28 sept 2021]. Report No.: study/NCT03265288. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03265288

116. Hobbs CA, Da Tan C, Tarran R. Does epithelial sodium channel hyperactivity contribute to cystic fibrosis lung disease? J Physiol. 15 sept 2013;591(18):4377-87.

117. AstraZeneca. A Phase I, Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of AZD5634 Following Single-Ascending Inhaled Doses (Part A) and After Single Inhaled and Intravenous Doses (Part B) in Healthy Subjects [Internet]. clinicaltrials.gov; 2018 mars [cité 16 déc 2021] p. 1. Report No.: study/NCT02679729. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02679729

118. CFF. SPX-101 | CFF Clinical Trials Tool [Internet]. Cystic fibrosis fondation. 2020 [cité 19 déc 2021]. Disponible sur: https://apps.cff.org/trials/pipeline/details/10128/SPX-101

119. Merck Sharp & Dohme Corp. Study of Denufosol Tetrasodium Inhalation Solution in Patients With Cystic Fibrosis (CF) Lung Disease [Internet]. clinicaltrials.gov; 2015 oct [cité 16 déc 2021] p. 1. Report No.: NCT00625612. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00625612

120. Ratjen F, Durham T, Navratil T, Schaberg A, Accurso FJ, Wainwright C, et al. Long term effects of denufosol tetrasodium in patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 1 déc 2012;11(6):539-49.

121. Grasemann H, Stehling F, Brunar H, Widmann R, Laliberte TW, Molina L, et al. Inhalation of Moli1901 in patients with cystic fibrosis. Chest. 1 mai 2007;131(5):1461-6.

122. Association Vaincre la mucoviscidose. LES ORGANOÏDES [Internet]. Vaincre la Mucoviscidose. 2019 [cité 22 déc 2021]. Disponible sur: https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/la_saviez_vous_organoides.pdf

123. Dekkers JF, Berkers G, Kruisselbrink E. Characterizing responses to CFTR-modulating drugs using rectal organoids derived from subjects with cystic fibrosis [Internet]. ResearchGate. 2016 [cité 22 déc 2021]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/304356649_Characterizing_responses_to_CFTR-modulating_drugs_using_rectal_organoids_derived_from_subjects_with_cystic_fibrosis#read

124. Dekkers JF, Berkers G, Kruisselbrink E, Vonk A, Jonge HR de, Janssens HM, et al. Characterizing responses to CFTR-modulating drugs using rectal organoids derived from subjects with cystic fibrosis. Science Translational Medicine. 22 juin 2016;8:14.

125. Commission européenne. L'immunothérapie orale pour la mucoviscidose | IMPACTT Project | Results in brief | FP7 [Internet]. CORDIS | European Commission. 2016 [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: https://cordis.europa.eu/article/id/91124-oral-immunotherapy-for-cystic-fibrosis/fr

126. McAllister F, Henry A, Kreindler JL, Dubin PJ, Ulrich L, Steele C, et al. Role of IL-17A, IL-17F, and the IL-17 receptor in regulating growth-related oncogene-alpha and granulocyte colony-stimulating factor in bronchial epithelium: implications for airway inflammation in cystic fibrosis. J Immunol. 1 juill 2005;175(1):404-12.

127. Immunsystem AB. Anti-pseudomonas IgY to Prevent Infections in Cystic Fibrosis (PseudIgY) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2016 août [cité 19 déc 2021] p. 1. Report No.: NCT00633191. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00633191

128. Cystic Fibrosis News Today. OligoG for Mucociliary Clearance [Internet]. Cystic Fibrosis News Today. 2020 [cité 17 déc 2021]. Disponible sur: https://cysticfibrosisnewstoday.com/oligog-for-mucociliary-clearance-in-cf/

129. CFF. OligoG - Drug Development Pipeline [Internet]. Cystic fibrosis fondation. 2020 [cité 17 déc 2021]. Disponible sur: https://apps.cff.org/Trials/Pipeline/details/10022/OligoG

130. AlgiPharma. Clinical Development Programme [Internet]. AlgiPharma. 2019 [cité 18 déc 2021]. Disponible sur: https://algipharma.com/products/

131. AlgiPharma AS. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Cross Over Study of Inhaled Alginate Oligosaccharide (OligoG) Administered for 28 Days in Subjects With Cystic Fibrosis [Internet]. clinicaltrials.gov; 2018 avr [cité 16 déc 2021]. Report No.: NCT02157922. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02157922

132. Koningsbruggen-Rietschel S van, Davies JC, Pressler T, Fischer R, MacGregor G, Donaldson SH, et al. Inhaled dry powder alginate oligosaccharide in cystic fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover phase 2b study. ERJ Open Research [Internet]. 1 oct 2020 [cité 18 déc 2021];6(4). Disponible sur: https://openres.ersjournals.com/content/6/4/00132-2020

133. Vaincre la Mucoviscidose. Infection et inflammation [Internet]. Vaincre la Mucoviscidose. 2014 [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: https://www.vaincrelamuco.org/guerir-demain/thematiques-de-recherche/infection-et-inflammation

134. Cystic Fibrosis News Today. Inhaled Levofloxacin (Quinsair) for Lung Infections [Internet]. Cystic Fibrosis News Today. 2020 [cité 15 déc 2021]. Disponible sur: https://cysticfibrosisnewstoday.com/inhaled-levofloxacin-quinsair-for-lung-infections/

135. EMA. Quinsair [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 15 déc 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/quinsair

136. Collège National de Pharmacologie Médicale. Quinolones [Internet]. Pharmacomédicale. 2019 [cité 15 déc 2021]. Disponible sur: https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/quinolones

137. Horizon Pharma USA, Inc. A Phase 3, Multi-Center, Multinational, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of MP-376 (Levofloxacin Inhalation Solution; Aeroquin™) In Stable Cystic Fibrosis Patients [Internet]. clinicaltrials.gov; 2018 janv [cité 15 déc 2021]. Report No.: NCT01180634. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01180634

138. Cystic fibrosis fondation. Levofloxacin Inhalation Solution (Aeroquin™) compared to placebo in people with Cystic Fibrosis (MPEX 207) [Internet]. Journal of Cystic Fibrosis. 2016 [cité 17 déc 2021]. Disponible sur: https://apps.cff.org/trials/finder/details/192/Levofloxacin-Inhalation-Solution-Aeroquin-compared-to-placebo-in-people-with-Cystic-Fibrosis

139. Horizon Pharma USA, Inc. Phase 3, Open-label, Randomized Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MP-376 Inhalation Solution (Aeroquin) vs. Tobramycin Inhalation Solution (TIS) in Stable CF Patients [Internet]. clinicaltrials.gov; 2018 janv [cité 16 déc 2021]. Report No.: NCT01270347. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01270347

140. Semedo D. New Data on Phase 3 Trial of Quinsair for Cystic Fibrosis Presented by Raptor at European CF Conference [Internet]. Lung Disease News. 2016 [cité 17 déc 2021]. Disponible sur: https://lungdiseasenews.com/2016/06/14/raptor-pharmaceutical-announces-presentation-of-new-data-analyses-from-a-phase-3-study-of-quinsair-at-the-39th-european-cystic-fibrosis-conference/

141. CFF. MS1819-SD [Internet]. Cystic fibrosis fondation. 2020 [cité 19 déc 2021]. Disponible sur: https://apps.cff.org/Trials/Pipeline/details/10163/MS1819-SD

142. AzurRx BioPharma, Inc. A Phase 2, Open-Label, Multicenter, 2x2 Crossover Trial to Assess the Safety and Efficacy of MS1819-SD in Patients With Exocrine Pancreatic Insufficiency Due to Cystic Fibrosis [Internet].

clinicaltrials.gov; 2020 févr [cité 16 déc 2021] p. 1. Report No.: NCT03746483. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03746483

143. CFF. OPTION : Study of AzurRx MS1819 in people with cystic fibrosis (CF) and exocrine pancreatic insufficiency who are 18 years and older (AzurRX AZ-CF2001) [Internet]. Cystic fibrosis fondation. 2020 [cité 19 déc 2021]. Disponible sur: https://apps.cff.org/Trials/Finder/details/544/OPTION-Study-of-AzurRx-MS1819-in-people-with-cystic-fibrosis-CF-and-exocrine-pancreatic-insufficiency-who-are-18-years-and-older

144. AzurRx BioPharma, Inc. OPTION 2: A Trial to Assess the Safety and Efficacy of MS1819 in Enteric Capsules in Patients With Cystic Fibrosis | Clinical Research Trial Listing (Pancreatic disorder | Cystic Fibrosis | Lung Disease | Exocrine pancreatic insufficiency | Pancreatic Disorders | Pulmonary Disease) (NCT04375878) [Internet]. CenterWatch. 2021 [cité 19 déc 2021]. Disponible sur: https://www.centerwatch.com/clinical-trials/listings/248775/option-2-a-trial-to-assess-the-safety-and-efficacy-of-ms1819-in-enteric-capsules-in-patients-with-cystic-fibrosis/?&radius=50

145. AzurRx BioPharma, Inc. OPTION 2: A Phase 2, Open-Label, Multicenter, 2x2 Crossover Trial to Assess the Safety and Efficacy of MS1819 in Enteric Capsules in Patients With Exocrine Pancreatic Insufficiency Due to Cystic Fibrosis; With an Extension Phase Evaluation of Immediate Release MS1819 Capsules [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 sept [cité 16 déc 2021]. Report No.: NCT04375878. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04375878

146. Carvalho T. CF Trial of MS1819, Yeast-based EPI Treatment, Opens 2 Sites in Poland [Internet]. 2021 [cité 19 déc 2021]. Disponible sur: https://cysticfibrosisnewstoday.com/2021/02/01/ms1819-yeast-pert-epi-expansion-option-2-trial-poland-azurrx-biopharma/

147. Lee J-A, Cho A, Huang EN, Xu Y, Quach H, Hu J, et al. Gene therapy for cystic fibrosis: new tools for precision medicine. Journal of Translational Medicine. 30 oct 2021;19(1):452.

148. Johnson LG, Olsen JC, Sarkadi B, Moore KL, Swanstrom R, Boucher RC. Efficiency of gene transfer for restoration of normal airway epithelial function in cystic fibrosis. Nat Genet. 1 sept 1992;2(1):21-5.

149. Carroll D. Genome engineering with zinc-finger nucleases. Genetics. 1 août 2011;188(4):773-82.

150. Association française contre les myopathies. CRISPR/Cas9 [Internet]. AFM-Téléthon. 2020 [cité 23 déc 2021]. Disponible sur: https://www.afm-telethon.fr/glossaire/crisprcas9-90754

151. Barclay E. Scientists successfully used CRISPR to fix a mutation that causes disease. This is huge. [Internet]. Vox. 2017 [cité 24 déc 2021]. Disponible sur: https://www.vox.com/science-and-health/2017/8/2/16083300/crispr-heart-disease

152. Schwank G, Koo B-K, Sasselli V, Dekkers JF, Heo I, Demircan T, et al. Functional Repair of CFTR by CRISPR/Cas9 in Intestinal Stem Cell Organoids of Cystic Fibrosis Patients. Cell Stem Cell. 5 déc 2013;13(6):653-8.

153. Lannoy N, Hermans C. Thérapie génique en 2017 : Etat des lieux et perspectives. Louvain médical. 30 janv 2017;136:1-9.

154. Prickett M, Jain M. Gene therapy in cystic fibrosis. Translational Research. 1 avr 2013;161(4):255-64.

155. Alton EWFW, Boyd AC, Porteous DJ, Davies G, Davies JC, Griesenbach U, et al. A Phase I/IIa Safety and Efficacy Study of Nebulized Liposome-mediated Gene Therapy for Cystic Fibrosis Supports a Multidose Trial. Am J Respir Crit Care Med. 1 déc 2015;192(11):1389-92.

156. DENIS F. ADÉNOVIRUS [Internet]. Encyclopædia Universalis. 2020 [cité 23 déc 2021]. Disponible sur: https://www.universalis.fr/encyclopedie/adenovirus/

157. Zabner J, Petersen DM, Puga AP, Graham SM, Couture LA, Keyes LD, et al. Safety and efficacy of repetitive adenovirus-mediated transfer of CFTR cDNA to airway epithelia of primates and cotton rats. Nat Genet. 1 janv 1994;6(1):75-83.

158. Hay JG, McElvaney NG, Herena J, Crystal RG. Modification of nasal epithelial potential differences of individuals with cystic fibrosis consequent to local administration of a normal CFTR cDNA adenovirus gene transfer vector. Hum Gene Ther. 1 nov 1995;6(11):1487-96.

159. Hallek M, Wendtner CM. Recombinant adeno-associated virus (rAAV) vectors for somatic gene therapy: recent advances and potential clinical applications. Cytokines Mol Ther. 1 juin 1996;2(2):69-79.

160. Wagner JA, Reynolds T, Moran ML, Moss RB, Wine JJ, Flotte TR, et al. Efficient and persistent gene transfer of AAV-CFTR in maxillary sinus. The Lancet. 6 juin 1998;351(9117):1702-3.

161. Moss RB, Rodman D, Spencer LT, Aitken ML, Zeitlin PL, Waltz D, et al. Repeated adeno-associated virus serotype 2 aerosol-mediated cystic fibrosis transmembrane regulator gene transfer to the lungs of patients with cystic fibrosis: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Chest. 1 févr 2004;125(2):509-21.

162. Moss RB, Milla C, Colombo J, Accurso F, Zeitlin PL, Clancy JP, et al. Repeated aerosolized AAV-CFTR for treatment of cystic fibrosis: a randomized placebo-controlled phase 2B trial. Hum Gene Ther. 1 août 2007;18(8):726-32.

163. Castellani S, Conese M. Lentiviral Vectors and Cystic Fibrosis Gene Therapy. Viruses. 1 févr 2010;2(2):395-412.

164. Bushman FD. Retroviral integration and human gene therapy. J Clin Invest. 1 août 2007;117(8):2083-6.

Table des matières

SOMMAIRE **11**

LISTE DES ABREVIATIONS **14**

INTRODUCTION **1**

I- RAPPEL SUR LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MUCOVISCIDOSE **2**

1. Épidémiologie **2**
2. Génétique **3**
2.1. Le gène CFTR 3
2.2. La protéine CFTR 3
2.2.1. Structure et expression de la protéine CFTR 3
2.2.2. Fonctions et dysfonction de la protéine CFTR 4
a) Une protéine à canal chlore 4
b) Autres fonctions 4
2.3. Les mutations du gène CFTR 5
2.3.1. Classe 1 7
a) Classe 1a 7
b) Classe 1b 7
2.3.2. Classe 2 8
2.3.3. Classe 3 8
2.3.4. Classe 4 8
2.3.5. Classe 5 9
2.3.6. Classe 6 9
3. Signes cliniques de la mucoviscidose **10**
3.1. Les manifestations respiratoires 10
3.1.1. Physiopathologie respiratoire 10
3.1.2. Inflammation 11
3.1.3. Infection locale et chronique 12
a) Streptococcus aureus 13
b) Pseudomonas aeruginosa 13
c) Haemophilus influenzae 14
d) Achromobacter xylosoxidans 14
e) Complexe Burkholderia cepacia 14
f) Les Aspergillus 15
g) Les mycobactéries atypiques 15
3.2. Manifestations digestives 15
3.2.1. L'insuffisance pancréatique 16
3.2.2. Les altérations intestinales 16
a) L'iléus méconial 17
b) Le syndrome d'obstruction intestinale distale 17
c) La constipation 17
d) Le prolapsus rectal 18
3.2.3. Le reflux gastro-intestinale 18
3.2.4. L'atteinte hépato-biliaire 18
3.3. Autres manifestations 18
3.3.1. Manifestations génitales 19
3.3.2. Manifestations diabétiques 19
3.3.3. Manifestations osseuses 20
3.3.4. Atteinte des glandes sudoripares 20
3.3.5. Atteinte oto-rhino-laryngologique 20

II- LES TRAITEMENTS ACTUELS DE LA MUCOVISCIDOSE **21**

1. Médicaments pour la restauration de la protéine CFTR **21**
1.1. Ivacaftor (Kalydeco®) 21
1.1.1. Indication de l'ivacaftor 21
1.1.2. Des études cliniques aux résultats pertinents 21
1.2. Lumacaftor + ivacaftor (Orkambi®) 23

1.2.1. Mécanisme d'action d'Orkambi® 23
1.2.2. Efficacité et sécurité de l'association au sein des études cliniques 23
1.3. Tezacaftor + ivacaftor (Symdeko®) 24
1.3.1. Indication de Symkevi® 24
1.3.2. Principaux bénéfices de l'association tezacaftor + ivacaftor lors des essais cliniques 24
1.4. Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor (Trikafta® ou Kaftrio®) 25
1.4.1. Trikafta®, un nouvel arsenal thérapeutique contre la mucoviscidose 25
1.4.2. Intérêt thérapeutique de cette triple association 25
2. Médicaments pour améliorer la clairance muco-ciliaire 25
2.1. Dornase Alfa (Pulmozyme®) 26
2.1.1. Mode d'action de la dornase alfa 26
2.1.2. Etude de la dornase alfa sur le maintien de la fonction pulmonaire 26
2.2. Thérapies osmotiques 26
2.2.1. Sérum physiologique hypertonique 27
2.2.2. Le Mannitol par voie inhalée (Bronchitol®) 27
3. Médicaments anti-inflammatoires 27
3.1. Ibuprofène à haute dose 27
3.1.1. Résultats des études cliniques sur l'ibuprofène 28
4. Médicaments anti-infectieux 28
4.1. Azithromycine 28
4.2. Tobramycine par voie inhalée 29
4.2.1. Tobramycine en solution pour inhalation par nébuliseur (TOBI®) 29
4.2.2. Poudre de tobramycine inhalée (TOBI® Podhaler™) 29
4.2.3. Intérêt de TOBI® Podhaler™ par rapport à TOBI® 29
4.3. Inhalation de liposomes d'amikacine (Arikayce®) 30
4.3.1. Mode d'action 30
4.3.2. Etudes cliniques 30
4.4. Aztréonam (Cayston®) 31
4.4.1. Etudes cliniques sur l'aztréonam 31
5. Médicaments contre les troubles gastro-intestinaux 31
5.1. Produits à base d'enzymes pancréatiques 32
5.1.1. Composition des enzymes pancréatiques 32
5.1.2. Spécificités de prises des enzymes pancréatiques 32

III- LES NOUVELLES APPROCHES THERAPEUTIQUES EN COURS D'ETUDE POUR LE TRAITEMENT DE LA MUCOVISCIDOSE 33

1. Restaurer la fonction CFTR : Thérapies modulatrices CFTR 33
1.1. Thérapies modulatrices de la protéine CFTR 33
a) Les potentialisateurs CFTR : exemple du VX-561 (deutivacaftor) 33
b) Les correcteurs CFTR : exemple du VX-659 en trithérapie 34
1.2. Ataluren (PTC124) : un traitement potentiel des mutations de classe I 35
1.2.1. Intérêt thérapeutique de l'ataluren 35
1.2.2. Ataluren lors d'une étude *in vivo* sur modèle murin 35
1.2.3. Des résultats incohérents de l'ataluren lors d'un essai de phase 3 36
1.3. Le nesolaftor (PTI-428) 37
1.3.1. Etude sur le nesolaftor 37
2. Les molécules anti-inflammatoires 38
2.1. LAU-7b (fenrétinide) 38
2.1.1. Mécanisme d'action du fenrétinide 38
2.1.2. Etude APPLAUD de phase 2 sur le LAU-7b 39
3. Thérapies par les canaux ioniques 40
3.1. Inhibition de l'absorption des ions Na^+ 40
3.1.1. Intérêts des canaux sodiques au sein de la mucoviscidose 40
3.1.2. Amiloride 40
3.1.3. Les dérivés de l'amiloride 40
3.2. Stimulation de la sécrétion des ions Cl^- 41
3.2.1. Dénufosol 41
3.2.2. Moli1901 (duramycine) 41
3.3. Organoïdes 42

3.3.1. Intérêt des organoïdes contre la mucoviscidose 42
3.3.2. Etude de l'intérêt des organoïdes 42
4. Immunothérapie pour la mucoviscidose 43
4.1. Les interleukines et la mucoviscidose 43
4.2. Thérapie immunomodulatrice : « IgY anti-*P. aeruginosa* » 43
5. Améliorer la clairance mucociliaire 44
5.1. OligoG 44
5.1.1. Définition 44
5.1.2. Etudes OligoG 44
6. Les molécules anti-infectieuses 44
6.1. Lévofloxacine inhalée (Quinsair®) 45
6.1.1. Mécanisme d'action 45
6.1.2. Etude n°1 : Quinsair® vs placebo 45
6.1.3. Etude n°2 : Quinsair® vs Tobramycine par voie inhalée 45
7. Nouvelles thérapeutiques pour traiter les problèmes gastro-intestinaux de la mucoviscidose 46
7.1. MS1819-SD 46
7.1.1. OPTION : Étude d'AzurRx MS1819 46
7.1.2. OPTION 2 : deuxième étude en cours 47
8. Thérapie génique de la mucoviscidose : de nouveaux outils pour une médecine de précision 47
8.1. Approche de la thérapie génique pour la mucoviscidose 48
8.2. Approche d'édition de gènes : système CRISPR/Cas 9 48
8.2.1. Limites du système CRISPR/Cas 9 49
8.2.2. Potentiel *in vitro* du système CRISPR/Cas 9 49
8.3. Livraison de gènes CFTR fonctionnels 50
8.3.1. Les vecteurs non-viraux 50
8.3.2. Les vecteurs viraux 51
a) Adénovirus (Ad) 51
b) Virus adéno-associé (AAV) 51
c) Rétrovirus et lentivirus 53
CONCLUSION 54
BIBLIOGRAPHIE 55
TABLE DES ILLUSTRATIONS 69
TABLE DES TABLEAUX 70
TABLE DES ANNEXES 71

Table des illustrations

Figure 1 : Évolution du nombre de patients atteints de la mucoviscidose depuis 1992[4] 2
Figure 2 : Hypothèse de structure de la protéine CFTR[12] 4
Figure 3 : La protéine CFTR, une protéine à fonction régulatrice d'ions[11] 5
Figure 4 : Mode de transmission de la mucoviscidose[15] 6
Figure 5 : Classes de mutations du gène CFTR et leurs conséquences moléculaires[11] 7
Figure 6 : Schéma des principales atteintes de la mucoviscidose (modifié d'après[11,14,22]) 10
Figure 7 : Comparaison du fonctionnement de la protéine CFTR au niveau pulmonaire chez un sujet sain et un sujet atteint de mucoviscidose[24] 11
Figure 8 : Répartition des bactéries cliniquement importantes chez les patients atteints de mucoviscidose en fonction de la classe d'âge[4] 12
Figure 9 : Fonction pulmonaire (mesurée par le VEMS) au fil du temps chez des patients américains (A) et britanniques (B) prenants ou non de l'ivacaftor[55] 22
Figure 10 : Proportion de patients avec au moins une exacerbation pulmonaire au fil du temps chez des patients américains (A) et britanniques (B) prenants ou non de l'ivacaftor[55] 23
Figure 11 : Variations relatives moyennes du VEMS en pourcentage prévu de l'inclusion à la semaine 48, selon l'utilisation chronique, ou non, d'antibiotiques inhalés (tobramycine)[105] 37
Figure 12 : Mécanisme d'action de LAU-7b[114] 39
Figure 13 : Editions de gènes par le système CRISPR/Cas9[151] 49
Figure 14 : Sérotypes de virus adéno-associé les plus couramment utilisé pour le transfert de gène chez l'animal et leurs tropismes respectifs[153] 52

Table des tableaux

Tableau 1 : Effet de l'injection SC de PTC124 sur les courants de chlorure transépithéliaux stimulés par l'AMPc dans les tissus intestinaux de souris CFTR -/- (h)CFTR-G542X et CFTR +/+[103] 35
Tableau 2 : Effet de l'administration orale de PTC124 sur les courants de chlorure transépithéliaux stimulés par l'AMPc dans les tissus intestinaux de souris CFTR -/- (h)CFTR-G542X, CFTR +/+ et CFTR -/-[103] 36
Tableau 3 : Propriétés des différents types de vecteurs utilisés pour la thérapie génique[153] 50

Table des annexes

Annexe 1 : Les spécialités à base d'enzymes pancréatiques actuellement disponibles en France[93] 72

Annexe 1 : Les spécialités à base d'enzymes pancréatiques actuellement disponibles en France[93]

NOM (DCI) *Laboratoire*	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
CREON 5 000 U, granulés gastro-résistants (pancréatine) *Mylan Medical SAS*	Oui	Traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine du nourrisson et de l'enfant, notamment au cours de la mucoviscidose.	20/07/2016 (renouvellement)	Important	-	Oui
CREON 12 000 U[13], gélules gastro-résistantes (pancréatine) *Mylan Medical SAS*	Oui	Traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine de l'adulte et de l'enfant au cours : - de la mucoviscidose ; - de la pancréatite chronique documentée (notamment par l'existence de calcifications pancréatiques), en présence d'une stéatorrhée > 6 g/24 h ; - des résections pancréatiques céphaliques ou totales.	20/07/2016 (renouvellement)	Important	-	Oui
CREON 25 000 U, gélule gastro-résistante (pancréatine) *Mylan Medical SAS*	Oui	Traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine de l'adulte et de l'enfant au cours : - de la mucoviscidose ; - de la pancréatite chronique documentée (notamment par l'existence de calcifications pancréatiques), en présence d'une stéatorrhée > 6 g/24 h ; - des résections pancréatiques céphaliques ou totales.	20/07/2016 (renouvellement)	Important	-	Oui
CREON 40 000 U, gélule gastro-résistante (pancréatine) *Mylan Medical SAS*	Oui	Traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine de l'adulte et de l'adolescent au cours : - de la mucoviscidose ; - de la pancréatite chronique documentée (notamment par l'existence de calcifications pancréatiques), en présence d'une stéatorrhée > 6 g/24 h ; - des résections pancréatiques céphaliques ou totales.	15/10/2014	Important	V	Oui
EUROBIOL 2500 U/dose, granulés gastro-résistants EUROBIOL 12 500 U, gélule gastro-résistante EUROBIOL 40 000 U, gélule gastro-résistante (poudre de pancréas d'origine porcine) *Mayoly Spindler*	Oui	Traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine du nourrisson et de l'enfant (2 500 U/dose) de l'adulte et de l'adolescent (12 500 U et 40 000 U) au cours : - de la mucoviscidose ; - de la pancréatite chronique documentée (notamment par l'existence de calcifications pancréatiques), en présence d'une stéatorrhée ≥ 6 g/24h ; - des résections pancréatiques céphaliques ou totales.	06/04/2016	Important	V	Oui
EUROBIOL 12 500 U/Dose , granulés[14] (poudre de pancréas d'origine porcine) *Mayoly Spindler*	Oui	Chez des patients non équilibrés avec une formulation gastro-résistante aux doses recommandées, traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine de l'adulte et de l'enfant au cours : - de la mucoviscidose ; - de la pancréatite chronique documentée (notamment par l'existence de calcifications pancréatiques), en présence d'une stéatorrhée ≥ 6 g/24h ; - du suivi des résections pancréatiques céphaliques ou totales.	18/02/2015 (renouvellement)	Important	-	Oui
EUROBIOL 25 000 U, gélule gastro-résistante (poudre de pancréas d'origine porcine) *Mayoly Spindler*	Oui	Traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine de l'adulte et de l'enfant au cours : - de la mucoviscidose ; - de la pancréatite chronique documentée (notamment par l'existence de calcifications pancréatiques), en présence d'une stéatorrhée ≥ 6 g/24h ; - des résections pancréatiques céphaliques ou totales.	18/02/2015 (renouvellement)	Important	-	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

YOUSFI Yassin

Nouvelles perspectives thérapeutiques en cours d'étude dans la prise en charge de la mucoviscidose

RÉSUMÉ

La mucoviscidose est une maladie génétique, potentiellement grave qui a pour origine un gène CFTR défectueux. Les patients atteints de cette maladie présente un mucus visqueux qui entraîne notamment de graves difficultés respiratoires et digestives, mais peut toucher aussi d'autres organes (organes génitaux, atteintes osseuses, etc.). Depuis la découverte du gène CFTR responsable de cette maladie, les efforts de la recherche pour trouver de nouvelles thérapeutiques se sont accentués en vue d'améliorer la qualité de vie et l'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose. Depuis quelques années, les progrès de la recherche ont permis d'ouvrir une nouvelle ère de traitements innovants et efficaces qui permettent de rétablir en partie la fonction assurée par le gène CFTR. Ils devraient prochainement conduire à une véritable évolution de l'espérance de vie des patients. Cette thèse parcourt les traitements actuellement disponibles de la mucoviscidose et dresse le bilan des nombreuses alternatives thérapeutiques en cours d'étude en 2022. Bien que l'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose ait nettement augmenté et que leur qualité de vie ait été améliorée, aucun traitement curatif n'est encore disponible. La thérapie génique représente ainsi un grand enjeu pour le traitement de la mucoviscidose. En effet, en remplaçant la mutation génétique du gène CFTR par une version correcte du gène CFTR, cette méthode offre une potentielle guérison permanente de cette maladie.

mots-clés : mucoviscidose – gène CFTR – canal chlore – mucus – nouvelles thérapeutiques – thérapie génique

New therapeutic perspectives under study in the management of cystic fibrosis

ABSTRACT

Cystic fibrosis is a potentially serious genetic disease caused by a defective CFTR gene. Patients with this disease have a viscous mucus that causes severe respiratory and digestive difficulties, but can also affect other organs (genitals, bones, etc.). Since the discovery of the CFTR gene responsible for this disease, research efforts to find new therapeutics have increased to improve the quality of life and life expectancy of cystic fibrosis patients. In recent years, research progress has opened a new era of innovative and effective treatments that can partially restore the function provided by the CFTR gene. They should soon lead to a real evolution in the life expectancy of patients. This thesis reviews the currently available treatments for cystic fibrosis and assesses the numerous therapeutic alternatives under study in 2022. Although the life expectancy of cystic fibrosis patients has increased significantly and their quality of life has been improved, no curative treatment is yet available. Gene therapies therefore represents a major challenge for the treatment of cystic fibrosis. By replacing the genetic mutation of the CFTR gene with a correct version of the CFTR gene, this method offers a potential permanent cure for this disease.

keywords : cystic fibrosis – CFTR gene – chlorine channel – mucus – new therapies – gene therapy

Présidence de l'université
40 rue de rennes – BP 73532
49035 Angers cedex
Tél. 02 41 96 23 23 | Fax 02 41 96 23 00

université angers