

Nouvelles thérapies dans la mucoviscidose en 2009

Novel therapies for cystic fibrosis in 2009

I. Sermet-Gaudelus*, M. Le Bourgeois, A. Edelman, G. Lenoir

U INSERM 845, CRCM Hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France

Disponible en ligne sur

 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Mots clés : Mucoviscidose

La mucoviscidose est la plus fréquente des pathologies autosomiques récessives létales dans la population caucasienne. Elle est due à l'absence ou au fonctionnement défectueux d'une protéine située à la membrane apicale des épithéliums, la protéine *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR). Cette protéine est la principale voie de sécrétion du chlorure. Elle module également d'autres voies de transport ionique, notamment elle inhibe celle de la réabsorption du sodium *via* le canal ENaC. Son absence, ou dysfonction, est associée à une déshydratation des sécrétions muqueuses, une inflammation excessive et une colonisation bactérienne chronique (particulièrement par *Pseudomonas aeruginosa*) des sécrétions bronchiques. La survie des patients s'est considérablement améliorée ces 20 dernières années, passant d'une médiane autour de 20 ans dans les années 80 à plus de 40 ans actuellement. Ceci est dû à une meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie et à des avancées thérapeutiques majeures. Ces dernières années, les progrès ont été centrés sur les agents muco-modulateurs, la recherche de voies alternatives de la sécrétion ionique, la thérapie protéique, et la mise au point de nouvelles stratégies anti-infectieuses. De nouvelles molécules sont en cours de développement et pourraient améliorer considérablement la survie illustrant à quel point la mucoviscidose est l'exemple type de maladie où les avancées en recherche fondamentale conduisent à des applications thérapeutiques directes pour le patient.

1. Agents muco-modulateurs

La mise sur le marché de la *dornase alfa*, Pulmozyme®, une DNase recombinante humaine, a été un progrès majeur dans la prise en charge des patients. Elle permet d'hydrolyser l'ADN issu des bactéries et des polynucléaires présents en quantité massive dans les sécrétions et, ainsi, de diminuer la viscosité du mucus et de faciliter la kinésithérapie respiratoire, thérapie fondamentale pour la prise en charge de la maladie pulmonaire.

Les agents hyper-osmolaires permettent d'augmenter l'hydratation du mucus et ainsi de potentialiser l'amélioration de la clairance mucociliaire. Le sérum salé hypertonique a pu montrer une certaine efficacité, mais son inhalation est mal tolérée, souvent associée à des bronchospasmes.

Un autre agent osmotique, le mannitol (Bonchitol®) développé par Pharmaxis, pourrait permettre de réaliser un progrès thérapeutique majeur car sa formulation, sous forme de microsphères creuses, peut pénétrer plus facilement dans les petites voies aériennes que les drogues nébulisées [1]. Ceci est une donnée importante car c'est au niveau de cette localisation, très riche en CFTR, que se constitue le « primum movens » de la maladie. Les études de phase II ont montré une amélioration significative de 7,5 % de la fonction respiratoire en 3 mois de traitement. Des études de phase III versus placebo sont en cours.

2. Voies alternatives de sécrétion ionique

Les recherches sont centrées sur la mise au point de molécules modulant l'activité d'autres transporteurs ioniques de la membrane apicale.

2.1. Certaines molécules majorent le transport de Chlorure (Cl⁻)

Le Denufosol® (Pharmaxis) active les voies de sécrétion de Cl⁻ purine dépendante, en stimulant le récepteur purinergique P2Y² [2]. Les premières études de phase III (TIGER-1) montrent une amélioration significative de la fonction respiratoire après 24 semaines de traitement par rapport au groupe placebo et la poursuite de cette efficacité sur 48 semaines de traitement après la levée de l'aveugle lorsque tous les patients ont bénéficié du traitement.

Molingo1, Duramycin® (Lantibio), est un peptide polycyclique qui active les voies de sécrétion de Cl⁻ calcium dépendante [3]. Les études de phase II ont fait la preuve de son efficacité sur la fonction respiratoire dès 4 semaines de traitement.

2.2. Une autre voie de recherche vise à diminuer l'absorption excessive de sodium (Na⁺) des épithéliums des voies respiratoires malades

Un modèle animal récemment développé, a en effet mis en lumière le rôle délétère majeur de l'excès de réabsorption de Na⁺ *via* le canal ENaC, dans la genèse de la maladie [4]. Ces animaux transgéniques développent une maladie pulmonaire en tout point identique à celle des patients, alors que les souris n'exprimant pas CFTR n'ont pas de maladie pulmonaire. Ceci a démontré la potentialité des

* Auteur correspondant.
e-mail : isabelle.sermet@nck.aphp.fr

molécules inhibant cette voie de réabsorption. L'amiloride en est le prototype mais n'a qu'une efficacité transitoire. P-680, développé par Parion Sciences-Gilead, semble être plus prometteur et est actuellement en phase I [5].

3. Thérapie protéique

Selon les mutations, l'anomalie génétique se traduit par l'absence de protéine produite (mutations stop ou non sens), la dégradation de la protéine produite (mutation F508del), ou un dysfonctionnement de la protéine produite. Ceci a conduit au développement des 3 stratégies thérapeutiques suivantes.

3.1. Codons stop prématurés et induction d'une translecture des mutations

Des études *in vitro* ont démontré que les aminosides, et notamment la gentamycine, permettent de masquer les codons stop et donc favorisent la trans-lecture des mutations liées à des codons stop et la synthèse d'une protéine fonctionnelle. Un essai clinique à l'aide de gentamycine intraveineuse a fait la preuve que la trans-lecture de certaines mutations stops de *CFTR* permettait en effet la restauration d'une sécrétion de Cl^- et un bénéfice clinique respiratoire en dehors de tout effet antibiotique [6]. Compte tenu de la néphrotoxicité et ototoxicité des aminosides, ce traitement n'est pas envisageable au long cours. PTC124 est une molécule orale, bien tolérée à court terme, permettant cet effet moléculaire. Des essais de phase II ont démontré la normalisation de la sécrétion de Cl^- chez un nombre significatif de malades, tant adultes que pédiatriques, au bout de 15 jours de traitement [7]. Cet effet moléculaire semble avoir un effet bénéfique respiratoire sur la toux et la fonction respiratoire chez des adultes au bout de 3 mois de traitement.

3.2. Dégradation excessive de la protéine CFTR et inhibition de la voie du protéasome

De nombreuses mutations conduisent à un défaut de repliement de la protéine CFTR et ciblent la protéine CFTR pour dégradation par la voie du protéasome. Cependant, des études fondamentales ont montré que si une petite fraction de cette protéine anormale, à peine 10%, arrive à sa localisation finale à la membrane apicale épithéliale, elle est fonctionnelle et que ceci suffit pour normaliser le transport de fluides trans-épithélial. L'inhibiteur de l' α -1,2 glucosidase, Mglustat, Zavesca® (Acta-Lyon), inhibe une des principales voies de dégradation du protéasome, et a déjà eu une AMM dans ce cadre, pour la maladie de Gaucher. Des études *in vitro* ont montré que cette molécule permet l'adressage à la membrane de CFTR et restaure un transport de Cl^- [8]. Une étude de phase II est en cours en Belgique.

3.3. Fonction défectueuse d'une protéine localisée à la membrane et potentiation de sa perméabilité

Certaines mutations sont associées à un défaut de fonction de la protéine. Un énorme projet a été lancé aux USA pour examiner de manière systématique des molécules, dites correctrices, pouvant potentialiser l'activité de telles protéines. Une molécule issue de

cette stratégie, Vertex-770, augmente la fréquence d'ouverture du canal CFTR, et à ce titre, corrige la fonction des protéines à perméabilité défectueuse [9]. C'est le cas pour la mutation G551D, la mutation majoritaire dans la population celte. Un essai de phase II, versus placebo, chez des patients porteurs de cette mutation, a montré la restauration de sécrétion du Cl^- tant au niveau de l'épithélium nasal que sudoral et surtout un bénéfice significatif à 1 mois sur le VEMS. Un essai de phase III est projeté.

4. Thérapeutiques anti-infectieuses

La mise au point de thérapeutiques efficaces sur *P. aeruginosa* est fondamentale pour prévenir l'infection chronique, cause importante d'aggravation des lésions pulmonaires. Des thérapeutiques inhalées sont en cours d'études de phase 3 en vue d'une mise sur le marché prochaine ; que ce soit l'Aztreonam, développé par Gilead [10], ou les formulations sous forme de poudre sèche de Tobramycine (Novartis) ou de Colimycine (Forest).

5. Perspectives

Il est probable que ces nouvelles molécules vont avoir un impact important sur la prise en charge des patients. À court terme, l'utilisation du Bronchitol®, possiblement en association avec Pulmozyme®, pourrait permettre d'améliorer le drainage bronchique et de ralentir l'évolution de la maladie respiratoire.

Les modulateurs des voies de sécrétions ioniques sont d'authentiques thérapeutiques « modificatrices » qui pourraient permettre de court-circuiter les anomalies physiopathologiques. Ils pourraient être employés en association.

Les thérapies protéiques agissent sur l'origine moléculaire de la maladie. Cette voie thérapeutique ouvre pour la première fois des perspectives passionnantes et très encourageantes à l'heure où les politiques nationales de dépistage néonatal mises en place par de nombreux pays permettent une prise en charge très précoce de la maladie. Il faut néanmoins rester très prudent sur leur utilisation au long cours car ces drogues perturbent la machinerie cellulaire et pourraient avoir des conséquences encore non envisagées.

D'autres cibles thérapeutiques encore en développement au laboratoire sont très prometteuses. Les Toll-like récepteurs (TLR), première ligne de défense de l'immunité innée, semblent un des acteurs majeurs de la réponse inflammatoire excessive dans la mucoviscidose [11]. Les inhibiteurs des TLRs, naturels ou synthétiques, offrent à ce titre une cible intéressante. Les thérapies cellulaires, notamment par cellules souches, offrent également une perspective thérapeutique novatrice, visant au remodelage pulmonaire et à la modulation de la réponse anti-inflammatoire et anti-infectieuse [12].

Le champ des nouvelles thérapeutiques dans la mucoviscidose est très vaste et au début de son développement. Il est probable que tous les patients ne pourront pas bénéficier au même titre de toutes ces avancées compte tenu de leurs caractéristiques génétiques, épigénétiques et environnementales propres. L'avenir, plus lointain, est à la mise au point, d'une carte d'identité génétique ou protéique pour chaque patient destinée à cibler les traitements les plus efficaces [13].

Références

1. Jaques A, Daviskas E, Turton JA, et al. Inhaled mannitol improves lung function in cystic fibrosis. *Chest*. 2008;133:1388-96.
2. Kellerman D, Rossi Mospan A, Engels J, et al. Denufosol: a review of studies with inhaled P2Y₂ agonists that led to Phase 3. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008;21:600-7.
3. Grasemann H, Stehling F, Brunar H, et al. Inhalation of Moli1901 in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2007;131:1461-6.
4. Mall MA, Harkema JR, Trojanek JB, et al. Development of chronic bronchitis and emphysema in beta-epithelial Na⁺ channel-overexpressing mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:730-42.
5. Hirsh AJ, Zhang J, Zamurs A, et al. Pharmacological properties of N-(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carbonyl)-N'-4-[4-(2,3-dihydroxypropoxy)phenyl]butyl-guanidine methanesulfonate (552-02), a novel epithelial sodium channel blocker with potential clinical efficacy for cystic fibrosis lung disease. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;325:77-88.
6. Sermet-Gaudelus I, Renouil M, Fajac A, et al. In vitro prediction of stop-codon suppression by intravenous gentamicin in patients with cystic fibrosis: a pilot study. *BMC Med* 2007;5:5.
7. Kerem E, Hirawat S, Armoni S, et al. Effectiveness of PTC124 treatment of cystic fibrosis caused by nonsense mutations: a prospective phase II trial. *Lancet* 2008;372:719-27.
8. Norez C, Noel C, Wilke M, et al. Rescue of functional delF508-CFTR channels in cystic fibrosis epithelial cells by the α -glucosidase inhibitor miglustat. *FEBS Letter* 2006;580:2081-6.
9. Van Goor F, Straley KS, Cao D, et al. Rescue of DeltaF508-CFTR trafficking and gating in human cystic fibrosis airway primary cultures by small molecules. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006 ;29:L1117-30.
10. McCoy KS, Quittner AL, Oermann CM, et al. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:921-8.
11. Blohmke CJ, Victor RE, Hirschfeld AF, et al. Innate immunity mediated by TLR5 as a novel anti-inflammatory target for cystic fibrosis lung disease. *J Immunol* 2008;180:7764-73.
12. Weiss DJ. Stem cells and cell therapies for cystic fibrosis and other lung diseases. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21:588-94.
13. Temple LKF, McLeod RS, Gallinger S, et al. Defining disease in the genomics era. *Science* 2001;293:807-10.