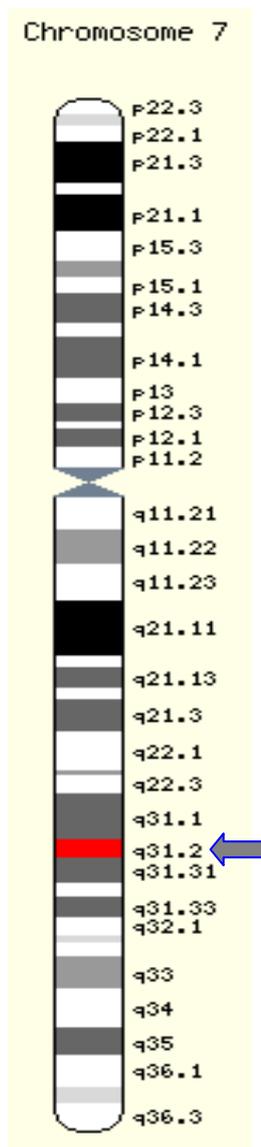
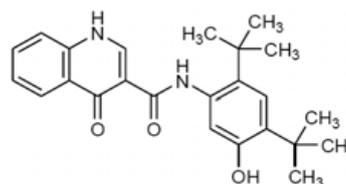


La médecine personnalisée est en marche ... pour guérir certains cas de mucoviscidose



La mucoviscidose est une maladie monogénique, due à la modification d'un seul gène, le gène CFTR qui est porté par le chromosome 7 (en position Q 31.2) et qui fut découvert en 1989. Ce gène permet la synthèse d'une très grosse protéine : une longue chaîne comportant 1 460 maillons appelés aminoacides. Cette protéine pour être active doit atteindre la membrane de la cellule, c'est-à-dire la partie la plus extérieure de la cellule ; elle permet un passage contrôlé des ions chlorure au travers la membrane. L'anomalie la plus fréquente est une délétion de trois nucléotides (le gène a perdu 3 bases) qui codent un aminoacide appelé phénylalanine (F) en position 508, c'est le mutant F508del (dél pour délétion). Mais il y a de nombreuses autres anomalies et, en particulier, l'anomalie qui fait que la glycine (G) 551 est remplacée par un autre aminoacide : l'acide aspartique (D). C'est la mutation G551D ; cette mutation est présente dans quelque 4 % des patients (1 200 patients parmi les quelque 30 000 patients souffrant de la mucoviscidose aux USA). Dans le cas de cette mutation, la protéine est synthétisée et transportée de façon efficace jusqu'à la membrane périphérique de la cellule, malheureusement la protéine est pratiquement inactive.

Un nouveau médicament permet de pallier cette déficience en rendant la protéine active, c'est **Ivacaftor** (Kalydeco) de Vertex Pharmaceuticals Inc.



La FDA (*Food and Drug Administration* : l'organisme américain qui délivre les autorisations de mise sur le marché d'un médicament nouveau) vient d'autoriser la commercialisation de l'Ivacaftor : ce médicament permet de rendre fonctionnelle la protéine mutante G551D, normalement inefficace. Ivacaftor entre dans la catégorie des « **potentiateurs** », c'est-à-dire qu'il augmente la probabilité d'ouverture du canal chlorure de la protéine mutante. Ce médicament contrairement aux autres traitements de la mucoviscidose permet de combattre l'origine de la maladie et non pas ses conséquences. Classiquement, les médicaments sont utilisés pour empêcher les infections pulmonaires ou pour compenser le déficit du passage du chlorure au travers les membres. Dans le cas présent, la protéine mutante qui a fixé ce médicament retrouve, en partie, les propriétés de la protéine normale et autorise le passage contrôlé des ions chlorures. En conséquence, la sueur des patients est moins riche en chlorures et le « volume expiratoire forcé » en une seconde augmente significativement. Il s'agit là d'une grande première : un succès de la médecine personnalisée. En effet, ce traitement ne peut être prescrit que si l'on a préalablement diagnostiqué la présence de cette mutation sur au moins l'un des 2 gènes CFTR, ce qui implique effectivement le séquençage des gènes en question. Fort heureusement, séquencer un gène de ce type ne pose plus de problème aujourd'hui. De fait, aux États-Unis, 92 % des patients qui souffrent de la mucoviscidose ont connaissance de la séquence de leurs gènes CFTR.

Il y a d'autres médicaments en cours d'études qui pourront « guérir » les patients porteurs d'autres mutations induisant la mucoviscidose. Malheureusement aujourd'hui, il n'y a pas de médicament équivalent pour la mutation F508dél la mutation la plus fréquente. Pour cette mutation, la thérapie génique pourrait permettre de déboucher sur une correction du gène lui-même, mais la technique n'est pas encore au point.