

Paris, le 30 mars 2007

Information presse

Mucoviscidose : une nouvelle approche thérapeutique

Des tests génétiques pourraient permettre de cibler des traitements efficaces pour les patients atteints de mucoviscidose. A l'origine de ce résultat, Aleksander Edelman, Directeur de recherche CNRS au sein de l'Unité Inserm 845 « Centre de recherche croissance et signalisation », et sa collègue Isabelle Sermet-Gaudelus, en collaboration avec l'équipe de Jean-Pierre Rousset (Institut de génétique et microbiologie, CNRS / Université Paris 11) et plusieurs centres hospitaliers, ont mis en évidence que certains malades atteints de mucoviscidose et présentant un type très particulier de mutation du gène CFTR pouvaient bénéficier d'un traitement par la gentamicine, un antibiotique couramment utilisé. Publiée dans BMC Medicine le 30 mars 2007, cette étude ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques pour la mucoviscidose mais également pour d'autres maladies à « codons stop », comme certaines myopathies.

Certaines maladies génétiques entraînent la synthèse de protéines tronquées et inactives : on parle alors de maladies à « codons stop ». Celles-ci sont liées à des mutations stop ou non-sens du patrimoine génétique. Depuis quelques années, une thérapie originale est en cours de développement afin de soigner les patients atteints de ces maladies.

Ce nouveau traitement consiste à déjouer l'effet de ces mutations non-sens, via le mécanisme de translecture, en utilisant des antibiotiques de la famille des aminoglycosides, tels que la gentamicine. Il vise à ré-exprimer les protéines « inactives », c'est-à-dire à les rendre fonctionnelles. Cette approche comporte toutefois une limite essentielle : seules certaines mutations appelées « bonnes répondeuses » permettent effectivement d'obtenir la ré-expression d'une protéine fonctionnelle. D'après plusieurs études, l'absence de réponse à ce traitement est induite par la séquence entourant la mutation.

Plus particulièrement, la mucoviscidose est engendrée par la présence de mutations dans le gène Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (CFTR). Plus de 1 500 mutations de ce gène sont aujourd'hui connues ; 10 % correspondent à l'apparition d'un codon stop. Partant de ces données, les équipes d'Aleksander Edelman et de Jean-Pierre Rousset se sont associées à Isabelle Semert-Gaudelus afin d'étudier les résultats d'un traitement à la gentamicine sur un panel de neuf patients atteints de mucoviscidose et portant diverses mutations non-sens. Par un test en culture de cellules, ils ont ainsi révélé que seule une mutation particulière dans le gène CFTR - il s'agit de la mutation Y122X, principalement détectée chez les patients originaires de l'île de la Réunion - permettait d'obtenir un taux de translecture élevé. Puis, ces patients ont été traités par perfusion intraveineuse de gentamicine pendant 15 jours, l'étude se déroulant simultanément dans les centres hospitaliers de Necker (Paris), Saint Denis et Saint Pierre de la Réunion. Un bénéfice thérapeutique significatif, en particulier au niveau respiratoire, a été observé chez six des neuf patients traités. Il est lié à la ré-expression de la protéine précédemment

absente chez les malades. En revanche, aucun des patients porteurs d'une mutation non-sens autre que la mutation Y122X ou porteurs d'une mutation d'un type différent, n'a présenté d'amélioration clinique.

Autre résultat de grande importance, un simple test en culture de cellules in vitro peut prédire s'il est envisageable de supprimer les mutations non-sens décelées chez des patients. Cette méthode pourrait constituer l'étape initiale dans le développement de traitements efficaces pour des personnes atteintes de mucoviscidose ou d'autres maladies à « codons stop ».

En outre, la gentamicine présente l'avantage d'être déjà utilisée régulièrement à l'hôpital. Toutefois, elle n'est certainement pas la molécule idéale : elle entraîne, chez certains patients, des effets secondaires graves, tels que des néphropathies et des surdités. D'autres molécules, au mode d'action comparable et comportant moins d'effets secondaires, sont donc en cours d'étude, telles que le PTC124 et l'amikacine, un antibiotique de la même famille que la gentamicine. Reste à déterminer si ces molécules possèdent le même potentiel thérapeutique que la gentamicine...

> Pour en savoir plus

Source

"In vitro prediction of stop-codon suppression by intravenous gentamicin in patients with cystic fibrosis : a pilot study"

Isabelle Sermet-Gaudelus^{1,2}, Michel Renouil³, Anne Fajac⁴, Laure Bidou^{5,6}, Bastien Parbaille^{5,6}, Sébastien Pierrot⁷, Nolwen Davy³, Elise Bismuth³, Philippe Reinert⁸, Gérard Lenoir¹, Jean François Lesure⁹, Jean Pierre Rousset^{5,6}, Aleksander Edelman^{2,10}

¹ Centre de ressources et de compétence en mucoviscidose, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Paris, France.

² Unité Inserm 845 "Centre de recherche croissance et signalisation", Université Paris Descartes, site Necker, Paris, France.

³ Centre de ressources et de compétence en mucoviscidose, Groupe hospitalier Sud Réunion, Saint Pierre, France.

⁴ Service d'histologie-biologie tumorale, Hôpital Tenon, AP-HP, UPRES EA 3499, Université Pierre et Marie Curie, Paris, France.

⁵ IGM, Université Paris-Sud, UMR 8621, Orsay, France.

⁶ CNRS, Orsay, France.

⁷ Service d'ORL, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Paris, France.

⁸ Centre de ressources et de compétence en mucoviscidose, Centre hospitalier intercommunal, 40, avenue de Verdun, Créteil, France.

⁹ Centre de ressources et de compétence en mucoviscidose, Hôpital d'enfants, Saint Denis, France.

¹⁰ Université Paris Descartes, Faculté de médecine René Descartes, Paris, France.

BMC Medicine, 29 mars 2007 ; 5 :5.

Contacts chercheurs

Aleksander Edelman

Tél. : 01 40 61 56 21

E-mail : edelman@necker.fr

Jean-Pierre Rousset

Tél. : 01 69 15 50 51

E-mail : jean-pierre.rousset@igmors.u-psud.fr