



## DOSSIER DE PRESSE

# 25<sup>ème</sup> édition des Virades de l'espoir

Dimanche 27 septembre,

## Transformons 25 ans de recherche en thérapeutiques !

Contacts Presse :



Laurence  
Jacquillat

**Delphine Eriau**  
**Nolwenn Lorho**  
16, rue de l'Arcade - 75008 Paris  
Tel : 01 45 03 89 93 / 01 45 03 89 94  
Fax : 01 45 03 89 90  
E-mail : d.eriau@ljcom.net  
n.lorho@ljcom.net



**Elodie Guimard**  
**Muriel Papin**  
181, rue de Tolbiac - 75013 Paris  
Tel : 01 40 78 91 96 / 01 40 78 91 75  
Fax : 01 45 80 86 44  
E-mail : eguimard@vaincrelamuco.org  
mpapin@vaincrelamuco.org



# Sommaire

<b>Editorial de Jean Lafond, Président de Vaincre la Mucoviscidose « Transformons 25 ans de recherche en thérapeutiques »</b> .....	3
<b>1. Dimanche 27 septembre, 25<sup>èmes</sup> Virades de l'espoir</b> .....	4
<b>2. Des Virades porteuses du message de la grande cause nationale 2009 sur le don d'organes</b> .....	7
<b>3. Des Virades 2009 cruciales pour transformer les pistes scientifiques prometteuses en thérapeutiques</b> .....	8
<b>4. 2009-2010 : des rendez-vous importants pour la recherche en mucoviscidose</b> .....	10
<b>5. La mucoviscidose : une maladie grave qui touche 6000 patients</b> .....	14
<b>6. Agir contre la mucoviscidose : Vaincre la Mucoviscidose, une association de parents et de patients, membre du Comité de la Charte</b> .....	17
<b>Annexe 1 : Point historique sur la recherche en mucoviscidose</b> .....	19
<b>Annexe 2 : Défaut de fonctionnement de la protéine CFTR (schémas)</b> .....	20

## **2 millions**

C'est le nombre de Français qui sont, sans le savoir, porteurs sains du gène muté de la mucoviscidose.

## **24 ans**

C'est l'âge moyen de décès (mais il y a quelques années les patients décédaient avant l'âge adulte, et avant 10 ans dans les années 60).

## **6 000**

C'est le nombre de malades de la mucoviscidose en France.

## **113 projets et postes de soignants**

Notre association finance chaque année une partie ou la totalité de projets de soins ou de postes de soignants dans les CRCM (Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose) et centres de transplantation.

## **99 projets de recherche**

Financés en 2009 par l'association Vaincre la Mucoviscidose grâce aux dons, ce sont autant d'espoirs pour les malades.

**600 000 enfants et jeunes** de 6 à 25 ans mobilisés

**30 000 bénévoles** la journée du 27 septembre

**1 million de personnes attendues pour les Virades**

**20 000 entreprises et partenaires**

*Vous pouvez télécharger les photos libres de droits à partir du site [www.vaincrelamuco.org](http://www.vaincrelamuco.org)*

## Editorial : Transformons 25 ans de recherche en thérapeutiques

*«Depuis 24 ans, nous invitons les Français à donner du souffle pour ceux qui en manquent lors des Virades de l'espoir. Cette 25<sup>ème</sup> édition des Virades de l'espoir permet de marquer les progrès importants portés par Vaincre la Mucoviscidose depuis la mise en place des Virades en 1985.*

*Les avancées sont réelles en termes de qualité et de durée de vie des patients. Les enfants qui naissent aujourd'hui peuvent espérer atteindre l'âge de 47 ans. Mais, terrible ironie, les patients nés au moment des premières Virades ont une espérance de vie moyenne de 25 ans.*

*Notre but est donc encore et toujours d'aller plus vite que la maladie.*

*Deux enjeux majeurs marquent ces 25<sup>èmes</sup> Virades :*

- *celui de la recherche, puisque des essais cliniques importants en thérapie génique et thérapie de la protéine laissent espérer des traitements dans les années à venir, pour peu que nous disposions des ressources pour maintenir une recherche ambitieuse.*
- *et celui du don d'organes et de la transplantation. En attendant que des traitements innovants voient le jour, la transplantation reste la seule alternative pour prolonger la vie des patients dont l'état pulmonaire s'est dégradé de manière importante. C'est pourquoi Vaincre la Mucoviscidose, labélisée dans le cadre de la grande cause nationale 2009 « don de vie » se mobilise en faveur du don d'organes et du développement de la transplantation pulmonaire, en particulier par un programme de recherche inédit et innovant.*

*Dans un contexte économique difficile je souhaite très fort que les Virades progressent et nous permettent de continuer à financer des recherches prometteuses pour pouvoir un jour inviter les Français à participer à leurs dernières Virades, les Virades de la victoire ».*

**Jean Lafond, Président de Vaincre la Mucoviscidose**

# 1. Dimanche 27 septembre, 25<sup>èmes</sup> Virades de l'espoir

## 1.1. Petite histoire d'un événement sportif, familial et solidaire qui fait marcher...

Les premières Virades de l'espoir voient le jour en 1985 à Romagnat en Auvergne, d'où leur nom provenant du patois auvergnat qui signifie "virée" ou "balade". Inspirées des "Great strides" américaines, les Virades lancent en France le principe de la marche parrainée. Chacun peut accomplir un effort physique à sa mesure en apportant des dons recueillis auprès de son entourage et/ou un don personnel.



Michel à l'initiative des Virades de l'espoir.

« **Pour moi, les Virades de l'espoir c'est la solidarité en marche.**

*En 1981, nous avons vu, à New York, 10 000 jeunes rechercher des parrainages puis faire leur 18 km au profit des maladies génétiques et nous nous sommes dit : pourquoi pas nous. Nous devons être capables de lancer en France une grande action de mobilisation.*

*L'effet multiplicateur du parrainage nous a séduits car c'était le moyen à la fois de faire connaître la mucoviscidose et de collecter de l'argent.*

*Quand, lors de la première Virade de l'espoir, j'ai vu le chapelet des marcheurs dans les collines autour de Clermont Ferrand, j'ai su, qu'avec eux, nous avons fait un grand pas ».*

## 1.2. ...et qui marche

- 1985 : 1<sup>ère</sup> Virade de l'espoir en Auvergne et 15 000 euros collectés
- 1995 : 125 Virades et 3.1 millions d'euros collectés
- 2002 : 350 Virades et 4.8 millions d'euros collectés
- 2004 : 400 Virades et 5 millions d'euros collectés
- 2008 : 480 Virades et 6.4 millions d'euros collectés

Les Virades vont permettre à Vaincre la Mucoviscidose de financer une recherche ambitieuse tournée vers l'intérêt du patient et des programmes d'amélioration de la qualité des soins et de la vie quotidienne. L'association va ainsi contribuer aux événements suivants :

- 1989 : 1<sup>ère</sup> greffe pulmonaire en France chez une patiente atteinte de mucoviscidose
- 1994 : 1<sup>er</sup> essai français à Lyon de thérapie génique de la mucoviscidose
- 2002 : Création des Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) et généralisation du dépistage systématique de la mucoviscidose à la naissance
- 2005 : 1<sup>ère</sup> identification d'une molécule prometteuse dans le domaine de la thérapie de la protéine : le Miglustat
- 2008 : Lancement du 1<sup>er</sup> programme de recherche dédié à la transplantation pulmonaire, co-financé avec l'association Gregory Lemarchal



- ➔ Les Virades de l'espoir sont à l'origine de progrès importants, notamment en matière d'espérance de vie (47 ans pour les enfants qui naissent aujourd'hui contre 7 ans en 1965)
- ➔ Elles représentent aujourd'hui 60% du budget annuel de l'association

### 1.3. Le dimanche 27 septembre, une 25<sup>ème</sup> édition très spéciale



- Avec 500 Virades et **90 départements couverts**, cette 25<sup>ème</sup> édition s'adresse à tous les Français qui trouveront facilement une Virade près de chez eux.
- **600 000 enfants et jeunes** seront sensibilisés via leur école, leur collège ou lycée, internet et des supports d'information. **Plus d'1 million de personnes** sont attendues sur les Virades le jour J.
- De nombreuses **personnalités s'engagent** : Isabelle Carré, François Cluzet, Valérie Bègue, Gérard Lenorman, le chef Guy Savoy, Patrick Fiori.
- **Des sportifs de haut niveau « viradent » tout au long de l'année** : marathoniens du pôle nord, concurrentes du rallye des gazelles, coureurs de l'extrême, cyclistes traversant la France, champions et médaillés olympiques formés à l'INSEP (institut national du sport et de l'éducation physique)...toute l'année des sportifs se mobilisent en perspective de ces 25<sup>ème</sup> Virades.
- **Enfin, une campagne télévisée, une vidéo sur la maladie et des animations internet lanceront cette 25<sup>ème</sup> édition**

### 1.4. Nous soutenir et agir contre la mucoviscidose

- **Venir aux Virades de l'espoir**

Les Virades ont toutes un point commun : « donner son souffle », mais sont toutes différentes. Il y a des virades urbaines, des virades rurales et chacune propose des activités particulières : un parcours sous différentes formes (marche, course à pied, à vélo, en roller) mais aussi des concerts, spectacles, ateliers maquillage, stands restauration etc...

- **Faire un don**

- sur [www.vaincrelamuco.org](http://www.vaincrelamuco.org)
- par chèque à l'ordre de Vaincre la Mucoviscidose, 181 rue de Tolbiac, 75013 Paris
- au 01 40 78 91 91
- sur place en vous rendant sur un site Virade

Pour mémoire, les particuliers bénéficient d'une **réduction d'impôt égale à 66 % du montant des dons** dans la limite de 20 % du revenu imposable. Un don de 50 € ne coûte donc réellement que 17 € au donateur.

- **Mobiliser son entourage**

Grâce aux réseaux sociaux, chacun peut e-mobiliser autour de soi pour développer encore la participation aux Virades et le don en ligne.

**→ Pour trouver la Virade la plus proche de chez vous,  
et faire un don : [www.vaincrelamuco.org](http://www.vaincrelamuco.org)**

## 1.5. 1<sup>ère</sup> ou 25<sup>ème</sup> Virade, ils témoignent !



⇒ **Kévin « Je suis né en même temps que les Virades et j'espère bien vivre plus longtemps qu'elles »**

Je suis né le 4 septembre 1985, 4 mois après la 1<sup>ère</sup> Virade de l'espoir. Je suis vivant, ce qui n'est pas le cas de tous mes amis « mucos » nés en 1985.

Je fais partie de la génération des jeunes adultes qui a bénéficié des avancées de la recherche. J'ai conscience que sans les Virades de l'espoir ces avancées n'auraient jamais vu le jour.

⇒ **Christelle : « La meilleure chose que je puisse faire pour ma fille, c'est d'organiser une Virade de l'espoir »**

Ma fille a 2 ans. Après le choc de l'annonce, nous avons décidé d'agir.

Nous, parents, nous avons deux choix, soit être actifs et lutter contre la maladie, soit n'avoir que nos yeux pour pleurer. Comme ma fille, je ne laisserai pas la maladie prendre le dessus. Mon combat pour elle, c'est d'organiser une Virade.

Il est important pour moi de m'investir aux côtés de Vaincre la Mucoviscidose car il y a encore tellement de choses à faire, notamment en matière de recherche.

⇒ **Isabelle, maman de 2 enfants atteints de mucoviscidose : « Je tiens à remercier tous ceux qui, grâce des Virades de l'espoir, nous aident à nous battre contre cette terrible maladie »**

Je me suis engagée pour les Virades de l'espoir il y a 4 ans maintenant, car c'est le seul moyen d'aider la recherche pour que nos enfants guérissent vite. Je tiens vivement à remercier tous les bénévoles et les donateurs de toutes les Virades de l'espoir de France, merci d'être présents avec nous dans ce combat très dur. Merci également à tous les élèves qui, chaque année, collectent de l'argent autour d'eux pour nous aider à avancer. Merci pour les 6000 malades atteints de la mucoviscidose.

⇒ **Christelle, chercheur à Reims : « Participer, c'est la moindre des choses pour montrer à quoi servent les dons »**

Il est important pour nous chercheurs de donner de notre temps, de notre souffle, et aussi de notre argent pour les patients.

Cette année, en plus d'aller marcher ou faire du vélo avec les autres participants, nous avons décidé de tenir un stand, pour montrer « en vrai » notre travail au grand public. Nous souhaitons montrer concrètement à quoi servent les dons faits à Vaincre la Mucoviscidose.

⇒ **Frédéric, professeur et chercheur à Poitiers : « Aujourd'hui il y a un réel espoir, il faut poursuivre et financer une recherche ambitieuse. »**

Aujourd'hui nous avons des pistes sérieuses, il y a un réel espoir du fait de l'accumulation des connaissances, des travaux réalisés et des progrès techniques. Les fonds servent à l'achat de machines, de matériel d'analyses biologiques mais aussi à financer des équipes très pointues. Concrètement, nous avons besoin de financements pour réaliser nos recherches.

## 2. Des Virades porteuses du message de la grande cause nationale 2009 sur le don d'organes

La transplantation pulmonaire est encore aujourd'hui la seule alternative pour prolonger la vie de patients atteints de mucoviscidose et dont l'état s'est irrémédiablement dégradé. Vaincre la Mucoviscidose se mobilise depuis plusieurs années pour développer cette activité, améliorer la survie et la qualité de vie.

### 2.1. Vaincre la Mucoviscidose labellisée grande cause nationale 2009 « don de vie »

- **Sauver des vies, tel est l'objectif du collectif « don de vie »<sup>1</sup> qui a obtenu le label grande cause nationale pour son combat en faveur du don de sang, de plaquettes, de plasma, de moelle osseuse et d'organes.**
- Les Virades relaieront cette année ce message et notamment l'invitation à réfléchir et à parler du don d'organes autour de soi, alors même que le taux de refus augmente en France.
- Pour notre association, l'enjeu est de répondre à l'accroissement des besoins en transplantation pulmonaire et d'empêcher une augmentation du nombre de patients décédés sur liste d'attente (20 décès en 2007, contre 17 en 2006 et 8 en 2005 ; les patients atteints de mucoviscidose représentent 50% des décès sur liste d'attente de greffe pulmonaire).
- Au-delà des Virades, Vaincre la Mucoviscidose développera toute l'année des actions en faveur du don d'organes avec ses partenaires du collectif, notamment via une campagne publicitaire et un site internet [www.dondevie.com](http://www.dondevie.com)

### 2.2. Une mobilisation sans précédent de l'association en faveur de la transplantation pulmonaire

- **Améliorer l'ensemble de la chaîne de la transplantation pulmonaire**  
Au-delà du don d'organes, l'enjeu est d'optimiser en permanence la qualité des techniques, la capacité de greffe des centres de transplantation et les traitements accompagnant et suivant l'opération. Il s'agit ainsi de faire progresser encore la survie après la greffe.
- **Financer des projets et des postes dans les centres de transplantation**  
8 centres de transplantation bénéficieront, en 2009, suite à une étude de leurs besoins d'un soutien financier de 440 000€.
- **Innover avec un programme de recherche pluri-annuel dédié à la transplantation pulmonaire co-financé avec l'association Gregory Lemarchal.**  
Ce programme lancé en 2008 est une première en Europe et a pour objectif majeur de favoriser la qualité des transplantations, leur nombre, la qualité de vie et la survie après la greffe.  
**19 projets sont financés sur 4 ans. 1 051 000€ sont d'ores et déjà attribués pour 2009.**
- **Accompagner individuellement chaque patient dans son parcours de greffe**  
La transplantation est un processus long, qui nécessite une grande implication du patient alors grandement fragilisé par la maladie. Pour l'aider dans toutes ces étapes et dans les démarches médico-sociales, l'association a mis en place un dispositif de soutien individualisé (aide psychologique, administrative et financière...)

<sup>1</sup> Le collectif « don de vie » regroupe 13 associations : Vaincre la Mucoviscidose, Grégory Lemarchal, Fondation Greffe de Vie, Association Laurette Fugain, France Moelle Espoir, France Adot, Défi Plaquettes, La Fédération Française des Associations de Greffés du Cœur, Don du Sang, Transhépate, Iris, La Fédération Nationale d'Aide aux Insuffisants Rénaux, La Fédération Française pour le Don de Sang Bénévole

## 3. Des Virades 2009 cruciales pour transformer les pistes scientifiques prometteuses en thérapeutiques pour soigner et guérir

### 3.1. 20 ans après la découverte du gène, le traitement de l'origine de la maladie est envisageable

- L'identification du gène en 1989 a fait naître un très grand espoir. « **Ce qui s'est déroulé en 20 ans est extraordinaire. Aujourd'hui, nous espérons la mise en place de médicaments qui s'attaqueront à la cause de la maladie et non plus seulement aux symptômes. Nous sommes en train de changer d'échelle.** » Claude Ferec, Président de la 32<sup>ème</sup> conférence européenne (voir page 10) sur la mucoviscidose et membre du Conseil Scientifique de Vaincre la Mucoviscidose.

**L'identification du gène a ouvert le champ de l'identification des mutations du gène :**

- **Plus de 1600 mutations** responsables de la mucoviscidose ont pu être identifiées depuis. A la clé une meilleure connaissance des caractéristiques et formes différentes de la maladie (phénotypes) selon les mutations et en conséquences des pistes thérapeutiques spécifiques à chacune.
- Ces mutations sont réparties en 5 grandes classes et plus simplement encore en **3 types de dysfonctionnement de la protéine CFTR**, qui contribue à l'hydratation du mucus (voir schémas annexe 2, page 19)
  1. défaut de synthèse,
  2. défaut de maturation
  3. et défaut de fonctionnement .70% des patients atteints de mucoviscidose sont porteurs de la mutation delta F508 (défaut de maturation). Cette mutation concentre donc les efforts de recherche mais les autres mutations font également l'objet d'études, qui pourront aider à faire progresser l'ensemble des connaissances.
- A noter : l'identification précise du gène et de ses mutations a **permis la mise en place en 2002 du dépistage néonatal** et du conseil génétique aux familles.

- **Thérapie génique : les vecteurs synthétiques viennent compléter l'arsenal des vecteurs viraux**

- Avant tout, l'enjeu de la découverte du gène c'est bien évidemment le développement de la thérapie génique. Son objectif : amener un gène sain dans une cellule malade en utilisant des vecteurs. Depuis la découverte du gène, une trentaine d'essais cliniques ont été menés, notamment en utilisant des **vecteurs viraux, c'est-à-dire dérivés de virus**. Mais, l'utilisation de ces vecteurs se heurte à leurs effets immunogènes (le caractère viral du vecteur entraîne sa destruction par la cellule).
- Si ce type de vecteur n'est pas abandonné (il sera sans doute possible à l'avenir de réduire les effets immunogènes) un espoir important apparaît aujourd'hui du côté des vecteurs synthétiques. **Ces vecteurs synthétiques construits de toute pièce** et initiés dans les années 1990 ouvrent un nouveau champ de nouvelles opportunités dans la thérapie génique de la mucoviscidose.

**Essentiellement développé en Europe, ce champ est extrêmement prometteur aujourd'hui (voir page 10 sur les actualités 2009-2010)**

- **La découverte de la protéine CFTR, dans la foulée de celle du gène, est à l'origine de recherches et d'essais cliniques porteurs d'espoirs**

- Depuis la découverte du gène CFTR en 1989, la connaissance concernant la structure et le fonctionnement de la protéine CFTR s'est considérablement enrichie. Cette molécule a un rôle capital puisque le transfert ionique qu'elle assure contribue à l'hydratation de la surface externe des cellules. C'est cette hydratation qui permet par exemple l'élimination du mucus pulmonaire.
- L'absence ou l'insuffisance de l'activité CFTR dans la mucoviscidose engendre la stagnation d'un mucus épais. Au niveau pulmonaire, cela entraîne la prolifération de bactéries et autres micro-organismes. Au niveau digestif, cela se traduit notamment par des occlusions intestinales.

- **La thérapie de la protéine consiste à corriger ou stimuler la protéine CFTR.**

Deux types de molécules sont recherchés :

- 1. les correcteurs :**

Ils agissent sur les protéines CFTR altérées chez les patients présentant une mutation du gène entraînant un défaut de maturation.

Ces recherches sont particulièrement importantes car plus de 70% des patients sont concernés par ce type de mutation et donc par les perspectives ouvertes par les molécules correctrices.

- 2. les activateurs :** ils sont efficaces sur les protéines CFTR altérées par une mutation du gène entraînant un défaut de fonctionnement.

NB : un troisième type de molécule concerne les mutations génétiques plus rares entraînant l'absence totale de protéine.

**L'enjeu est de taille, corriger les protéines et/ou les activer cela signifie enrayer leurs effets délétères et favoriser une meilleure hydratation du mucus, voire même une hydratation quasi-normale.**

Il est fort possible que les correcteurs seuls soient insuffisants et nécessitent d'être combinés avec des activateurs. Mais globalement ce qu'on entrevoit aujourd'hui c'est l'espoir de traitements au long cours qui permettraient d'enrayer l'évolution de la maladie.

### **3.2. Le traitement des symptômes**

Si l'accent est aujourd'hui mis sur le traitement de l'origine, porteur d'un grand espoir, les traitements symptomatiques font toujours l'objet de recherches afin de développer encore leur efficacité et réduire au maximum les effets néfastes de la maladie. Un certain nombre d'essais cliniques en cours dans ce domaine pourraient aboutir à la mise à disposition de nouveaux traitements.

Ainsi, Vaincre la Mucoviscidose finance chaque année de nombreux projets dans les domaines de la lutte contre l'inflammation et l'infection.

Un programme spécifique à la transplantation pulmonaire a également été initié en 2008 et co-financé avec l'association Gregory Lemarchal.

## 4. 2009-2010 : des rendez-vous importants pour la recherche en mucoviscidose

### 4.1. Du 10 au 13 juin 2009, la 32<sup>e</sup> conférence européenne sur la mucoviscidose à Brest a fait un point complet sur les avancées de la recherche

1 500 spécialistes de la mucoviscidose se sont réunis à Brest pour la conférence européenne de la mucoviscidose.

Cette conférence a rassemblé l'ensemble de la communauté des soignants, des chercheurs et des associations luttant contre la mucoviscidose.

A noter notamment dans le programme très dense :

- La plénière d'ouverture sur les 20 ans de la découverte du gène (en présence des découvreurs) a fait largement le point sur les innovations actuelles en thérapie génique et thérapie de la protéine.
- La plénière de clôture a situé l'enjeu actuel des essais cliniques, aussi bien en termes de priorités que de recrutement des patients.

A noter, la 23<sup>ème</sup> Conférence nord-américaine sur la mucoviscidose aura lieu à Minneapolis du 15 au 17 octobre 2009.

### 4.2. Thérapie génique : résultats d'un essai clinique pilote sur des vecteurs synthétiques

#### Un essai clinique pilote en thérapie génique au Royaume-Uni

Un consortium de laboratoires localisés à Edinburgh, Londres et Oxford a initié un essai clinique pilote visant à vérifier l'innocuité d'une formulation comprenant un gène sain inséré dans un vecteur synthétique, le GL67A. L'innocuité de ce vecteur et sa capacité à transférer efficacement un gène avaient été mesurées avec succès au cours d'une première étude clinique menée avec 8 patients et dont les résultats avaient été publiés en 1999. Depuis, le gène sain utilisé a été amélioré et une méthodologie complexe a été mise au point pour la réalisation de l'étude clinique pilote et la préparation d'une étude plus longue.

L'association britannique de lutte contre la mucoviscidose (UK CF Trust) assure un soutien financier important à ce consortium.

Le consortium a identifié et caractérisé des vecteurs synthétiques susceptibles d'amener une copie du gène sain dans les cellules de patients. Les chercheurs ont montré l'expression efficace du gène sain en utilisant ces vecteurs chez la souris, la brebis mais aussi le nez et le poumon humains.

**L'étude pilote débutée cette année consiste en l'administration d'une dose unique de la formulation par inhalation et mobilise 27 patients.**

#### **Les résultats pourraient être connus au second semestre 2009.**

Sur la base de ces résultats, le consortium décidera si les données recueillies sont suffisantes pour lancer une étude majeure mobilisant une centaine de patients pendant plusieurs mois et visant à tester l'efficacité de la formulation choisie.

### 4.3. Thérapie de la protéine / Des échéances en 2009 et 2010 sur des essais cliniques majeurs

#### Correcteurs de CFTR - thérapie de la protéine :

##### - **Miglustat (laboratoire Actelion) : essai en Europe**

Cette molécule (il s'agit d'un médicament existant pour la maladie de Gaucher) a été identifiée comme ayant des effets sur la mucoviscidose par le Pr Frédéric Becq (laboratoire CNRS de Poitiers) dont les travaux sont financés par Vaincre la Mucoviscidose.

Fin 2007, le laboratoire propriétaire de la molécule a lancé un essai clinique de phase 2a en Espagne, puis en Belgique. Le laboratoire Actelion a publié en juillet ses résultats financiers pour le 1<sup>er</sup> semestre 2009 sur son site internet. Au sein de ce rapport, il est décrit de manière succincte, que les résultats de l'étude clinique de phase 2a récemment terminé n'étaient pas en faveur d'un développement clinique du miglustat dans la mucoviscidose pour le moment. Cependant, au regard des résultats convaincants obtenus principalement par l'UMR 6187, et publiés dans la littérature scientifique, la compagnie indique vouloir mener des études pré-cliniques complémentaires avant de se prononcer quant au devenir du miglustat dans la mucoviscidose.

Vaincre la Mucoviscidose va rencontrer Actelion pour obtenir toutes les précisions nécessaires à la compréhension des résultats et à la poursuite des essais.

##### - **Vx 809 (laboratoire Vertex) : essai aux Etats-Unis**

Aux Etats-Unis, un essai clinique de phase 2 (Vx 809) a été lancé en mars 2009 impliquant 90 patients. Les résultats sont attendus pour mars 2010. **Il s'agit après le Miglustat d'un 2<sup>ème</sup> essai majeur de molécule correctrice de CFTR.**

#### Activateurs de CFTR

##### - **VX770 (laboratoire Vertex) : essai aux Etats-Unis puis en Europe**

La phase 2 s'est avérée concluante. La phase 3 se prépare aux Etats-Unis et en Europe (dont la France).

##### - **Denufosol (laboratoire Inspire Pharmaceuticals) : essai en Europe et aux Etats-Unis**

Une phase 3 est en cours aux Etats-Unis.

##### - **Moli 1901 (laboratoire AOP Orphan Pharmaceuticals AG) : essai en Europe et aux Etats-Unis**

La phase 2 est terminée et les analyses sont en cours. Si les résultats sont concluants, une phase 3 est envisageable en 2010.

#### Contournement des mutations stop (absence totale de protéine CFTR)

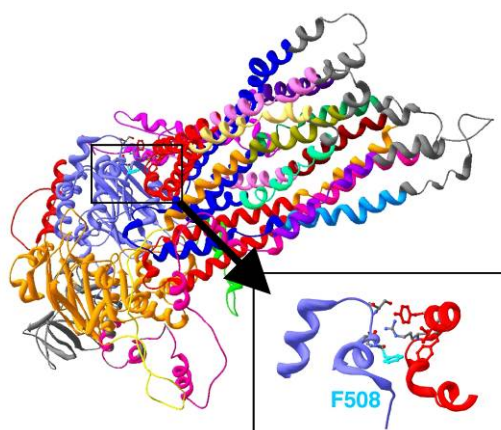
##### - **PTC 124 (laboratoire PTC Therapeutics) : Essai en Europe, Israël et aux Etats-unis**

Une phase 3 devrait être initiée avant la fin du 1<sup>er</sup> semestre 2009.

## Une première mondiale : des chercheurs français publient un modèle de la structure tridimensionnelle (3D) de la protéine CFTR complète

Dans la version en ligne de la revue scientifique « Cellular and Molecular Life Sciences » datée du 26 août 2009, le Dr Jean-Paul Mornon, le Pr Pierre Lehn et le Dr Isabelle Callebaut ont exposé leur percée importante dans la modélisation moléculaire de la protéine CFTR, par des travaux effectués grâce au soutien de Vaincre la Mucoviscidose.

Pour la 1<sup>ère</sup> fois au monde, une modélisation complète de la protéine CFTR devrait permettre de mieux connaître son fonctionnement, les répercussions des mutations et ainsi d'envisager des stratégies thérapeutiques pharmacologiques spécifiques ciblant la protéine altérée dans la mucoviscidose. Ce modèle moléculaire a été mis à la disposition de l'ensemble de la communauté scientifique internationale afin d'en accélérer l'exploitation.



*Modèle 3D de la protéine CFTR complète, et focalisation sur la région où est localisé F508, qui assure un contact essentiel entre les différents domaines de la protéine.*

Référence de l'article : Cell Mol Life Sci. 2009 Aug 26. [Epub ahead of print]

#### 4.4. Face aux nombre d'essais cliniques à venir, une organisation internationale de ces essais se met en place en Europe

- **Un enjeu majeur : transformer les progrès de la recherche**

Avec la hausse du nombre d'essais s'est imposée la nécessité d'optimiser l'organisation de la recherche clinique dans ses différentes étapes et domaines, pour que "plus d'essais cliniques" signifie "plus d'essais concluants", vers plus de thérapies.

Chaque essai nécessite un nombre minimum de patients pour valider ses résultats. Or la cohorte de patients ne change pas, elle est limitée, et un patient ne peut participer qu'à un seul essai clinique à la fois.

Il est donc nécessaire de rationaliser, coordonner et prioriser la participation des patients.

- **Un réseau européen de recherche clinique : ECFS-CTN (European Cystic Fibrosis Society Clinical Trial Network)**

En 2008 l'ECFS<sup>2</sup> a fondé l'ECFS-CTN (European Cystic Fibrosis Society Clinical Trial Network). Ce réseau a pour objectif d'organiser et de faciliter la réalisation d'essais cliniques multicentriques en Europe, en coordination avec les réseaux nationaux existants, les associations de patients et l'industrie pharmaceutique.

18 centres dans 9 pays, parmi lesquels 5 centres français ont été sélectionnés.

Ce réseau permettra :

- d'aboutir à un accroissement du nombre de projets cliniques de qualité
- un renforcement des partenariats avec les industriels
- une augmentation du nombre de patients inclus dans les études
- l'organisation d'essais multicentriques internationaux, nécessitant la mobilisation d'un grand nombre de patients
- de tester et valider également en Europe des essais cliniques mis en place aux Etats-Unis. Par exemple, une molécule testée et validée sur une population nord-américaine devrait pouvoir également être testée et validée sur une population européenne dans les meilleurs délais, et ainsi être exploitable en France le plus rapidement possible. Pour cela il faut coordonner la recherche clinique mondiale.

**Une réunion de ce réseau est organisée dans le cadre de la conférence européenne sur la mucoviscidose à Brest (du 10 au 13 juin 2009).**

- **Une information des patients indispensable**

Chaque année, Vaincre la Mucoviscidose organise une journée d'information dans les CRCM (Centres de Ressources et de compétences de la Mucoviscidose) à destination des patients et des familles. En 2009, un thème plus que jamais d'actualité a été choisi : « Participer à un essai clinique ».

Le but de cette journée est d'informer les patients sur les différentes phases d'un essai clinique, sur les modalités de participation et sur leurs droits.

<sup>2</sup> ECFS : European Cystic Fibrosis Foundation

## 5. La mucoviscidose : une maladie grave qui touche 6 000 patients

### 5.1. Le point sur cette maladie qui détruit les poumons

→ **La mucoviscidose est une maladie génétique mortelle qui détruit les poumons.**

→ **Une maladie très grave qui ne se voit pas mais « tue » à petit feu les malades en détruisant leurs poumons.**

La mucoviscidose provoque un épaississement du mucus qui tapisse les bronches et les canaux du pancréas et favorise ainsi infections pulmonaires et troubles digestifs. Les infections pulmonaires à répétition engendrent une dégradation progressive et irréversible des poumons.

→ **Contre des troubles respiratoires et digestifs très lourds, une vie quotidienne pénible et astreignante : médicaments, soins, traitements hospitaliers.**

→ **À ce jour, une seule alternative pour prolonger la vie des patients : la greffe des poumons.**

La greffe reste aujourd'hui le seul espoir de prolonger la vie des patients très atteints. Cette opération, très lourde, ne permet cependant pas la guérison.

- **2 millions de Français** sont, sans le savoir, porteurs sains du gène de la mucoviscidose.
- Si 2 parents sont porteurs sains, à chaque naissance le risque pour un enfant d'être atteint de mucoviscidose est de 1 sur 4.
- On compte **6 000 patients** en France aujourd'hui.
- **L'âge moyen de décès n'est que de 24 ans** (mais il y a quelques années les patients décédaient avant l'âge adulte, et avant 10 ans dans les années 60).
- En revanche, **l'évolution des soins et de la recherche laisse espérer** pour ceux qui naissent aujourd'hui une espérance de vie moyenne estimée à 46 ans et plus encore, si la recherche continue d'avancer !!!
- **Pas un jour sans soins !**
- **1h30 à 6h de soins quotidiens selon l'état de santé** du patient : kinésithérapie respiratoire, aérosols...
- **20 gélules médicamenteuses** en moyenne par jour.
- **En période de surinfection, cure antibiotique par voie intraveineuse** sur des périodes de 14 à 21 jours tous les 3 à 4 mois.

## 5.2. Des soins lourds et contraignants

Traitements	Période « normale »	Période de surinfection
Durée des traitements	1h30 / jour	6h / jour
Kinésithérapie sous la forme de massages thoraciques favorisant le drainage des bronches (20 minimum / séance)	1 fois / jour	1 à 3 fois / jour
Aérosolthérapie (10 à 15 minutes par séance, plus le temps de montage et de nettoyage)	1 à 2 fois / jour	2 fois / jour
Traitement par voie orale (extraits pancréatiques pour digérer, vitamines, médicaments pour le foie, contre des microbes, etc.)	20 gélules en moyenne / jour	20 à 40 gélules / jour
Cure intraveineuse En perfusion continue ou en 3 fois par jour (30 à 90 minutes) ; à l'hôpital ou à domicile	Pas de cure	Cure d'antibiotiques par voie intraveineuse, 14 à 21 jours tous les 3 à 4 mois

### → Examens et suivi médical

Tous les 2 à 3 mois, chaque patient se rend au CRCM (Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose) pour une visite de suivi, qui dure une demi-journée. Et, une fois par an, a lieu un bilan complet, qui nécessite une journée complète.

**La visite de suivi** : discussion avec l'infirmière coordinatrice sur les événements depuis la dernière visite, prise de poids et de taille, mesure du souffle, séance de kinésithérapie, prélèvement bronchique, visite avec le médecin. Auscultation : poumons, gorge, ventre.

**Le bilan annuel** : il reprend tous les examens des visites de suivi, avec une mesure du souffle plus complète. A cela s'ajoutent des examens supplémentaires : prise de sang, radio des poumons, échographie du système digestif, examen ORL, mesure du taux de graisse dans les selles (pour adapter le médicament nécessaire à la digestion), bilan diététique. Plus, éventuellement, entretien avec un psychologue et une assistante sociale.

## 5.3. Les aggravations

### **Plus de la moitié des patients développe un diabète**

Dans la mucoviscidose, la destruction du pancréas aboutit au diabète. Le processus est lent et le plus souvent sans autre symptôme que l'amaigrissement. Le nombre de patients diabétiques augmente avec l'âge et la majorité le devient.

### **6% des patients ont recours à l'assistance nutritionnelle au long cours**

En cas de dégradation des paramètres nutritionnels, la nutrition entérale devient nécessaire. Cette assistance nutritive nécessite une hospitalisation pour sa mise en place. Elle est réalisée soit via une sonde naso-gastrique (tube qui passe par le nez et qui est relié directement à l'estomac), soit, pour la majorité des cas, grâce à une gastrostomie (incision au niveau du ventre qui permet une communication directe avec l'estomac ; fermée par un "bouton", on y raccorde des poches de nutriments pour assurer l'alimentation du patient).

### **15% des adultes et 5% des adolescents ont besoin d'une assistance respiratoire**

Quand le poumon n'assure plus ses fonctions (apporter l'oxygène et éliminer le gaz carbonique), le traitement s'alourdit considérablement. Les patients sont alors sous oxygène jusqu'à 24 heures sur 24, grâce à une bouteille d'oxygène reliée à leur nez par un tube. 5% des patients, tous âges confondus, ont en plus recours à la ventilation non invasive, qui requiert le port d'un masque, relié à une machine qui pallie l'activité déficiente des poumons).

### **20% des patients ont un cathéter greffé sous la peau pour faciliter les perfusions**

En cas d'infections chroniques, les cures d'antibiothérapie par voie intraveineuse peuvent être très rapprochées, voire continues. Pour permettre cela sans abîmer les veines, les patients se font greffer un cathéter à chambre implantable sous la peau : c'est un petit boîtier en caoutchouc branché directement sur une grosse veine jusqu'au cœur, ce qui améliore le confort du patient en évitant de le piquer à plusieurs reprises.

### **Plus de 100 patients candidats à la greffe des poumons**

Les critères d'indications sont nombreux : insuffisance respiratoire, résistance aux antibiotiques, risques de complications menaçantes, traitement maximal, altération de la qualité de vie... En résumé, lorsque la vie des patients paraît en danger à court terme, la greffe devient la seule thérapeutique possible.

### **Une perte auditive due à certains antibiotiques**

Certains patients doivent de ce fait porter un appareil auditif.

## 6. Agir contre la mucoviscidose : Vaincre la Mucoviscidose, une association de parents et de patients, membre du Comité de la Charte

Créée en 1965, son conseil d'administration est composé en priorité de parents et de patients, mais également de médecins, de chercheurs, de sympathisants, tous bénévoles. L'activité quotidienne est animée par des bénévoles et des salariés permanents autour d'un objectif unique : vaincre la mucoviscidose. L'association dispose de 34 délégations régionales assurées par des bénévoles. Reconnue d'utilité publique, elle est également membre du Comité de la Charte de déontologie et se soumet donc annuellement au contrôle de cet organisme, s'engageant à respecter les principes de transparence définis par celui-ci.

### 6.1. Ses missions

- **Guérir** la mucoviscidose en soutenant et en finançant la recherche
- **Soigner** la mucoviscidose en améliorant la qualité des soins
- **Vivre mieux** avec la mucoviscidose en améliorant la qualité de vie des patients.
- **Sensibiliser** le grand public à la mucoviscidose et informer parents et patients.

#### **Contre la mucoviscidose : plus qu'une association, une communauté**

Il n'y a pas d'un côté l'association " Vaincre la Mucoviscidose " et d'un autre des chercheurs, des soignants, des donateurs, des bénévoles etc. Non, il y a aujourd'hui une communauté unique, regroupée dans un esprit de solidarité et d'effort autour d'un même objectif. C'est cette communauté unie plus que jamais qui seule est capable d'avancer, de brûler les étapes et de gagner.

Des décès toujours trop nombreux de " mucos " emportés trop jeunes nous entraînent à pousser notre engagement commun au-delà du possible. Ensemble nous y arriverons.

Jean Lafond  
Président de " Vaincre la Mucoviscidose "

### **Vaincre la Mucoviscidose vit à 95 % de la générosité du public et des partenaires**

### 6.2. Les postes et projets soutenus financièrement par l'association en 2009

#### 1) Recherche

Vaincre la Mucoviscidose a choisi de soutenir l'ensemble des pistes de recherche au travers de ses appels à projets scientifiques. Elle consacre ainsi une enveloppe de 3,7 millions d'euros en 2009 pour le financement de ces 99 projets de recherche, un effort conséquent par rapport à 2008 (78 projets pour un montant de près de 2,6 millions d'euros).

Les projets financés en 2009 se répartissent de la manière suivante :

- **Génétique, thérapie génique et thérapie cellulaire : 12 projets**  
Les projets retenus visent principalement à améliorer la connaissance du gène CFTR, faciliter la mise au point de vecteurs efficaces, et explorer le potentiel thérapeutique des cellules souches.
- **Étude de CFTR et autres canaux cellulaires : 11 projets**  
Ces projets visent à améliorer la connaissance de la protéine CFTR et d'autres canaux cellulaires, ainsi qu'à tester la capacité de certaines molécules à restaurer la fonction de CFTR dans le cadre de la mucoviscidose.
- **Microbiologie et étude des mécanismes d'infection : 17 projets**  
Les projets financés explorent les propriétés du mucus ainsi que le fonctionnement de germes délétères pour les patients atteints de mucoviscidose (*Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium abscessus*, *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*)
- **Étude des mécanismes d'inflammation : 13 projets**  
Ces projets visent principalement à étudier les mécanismes moléculaires de l'inflammation et à explorer le potentiel anti-inflammatoire de certaines molécules dans le cadre de la mucoviscidose.
- **Recherche clinique : 27 projets**  
Les projets concernent principalement l'étude de la qualité de vie des patients, l'amélioration des protocoles de diagnostic et de soins, l'étude du diabète et de la minéralisation osseuse dans la mucoviscidose.
- **Transplantation pulmonaire : 19 projets**  
En 2008, Vaincre la Mucoviscidose a lancé un appel à projets spécifique dans ce domaine. Les 19 projets retenus et financés en 2009 constituent un programme de recherche qui a pour objectif d'apporter des avancées majeures dans la connaissance des mécanismes biologiques liés à la transplantation pulmonaire  
Ce programme est cofinancé avec l'association Grégory Lemarchal.

## 2) Qualité des soins

Depuis 1992, l'Association finance les équipes hospitalières spécialisées et joue un rôle mobilisateur pour que chaque patient puisse bénéficier des dernières avancées thérapeutiques.

Le budget consenti s'élève à **1 820 000 euros**, et bénéficie à **113 postes et projets** répartis dans toute la France concernant **41 CRCM, 8 centres de transplantation, 2 centres relais et 4 réseaux de soins**.

**L'enveloppe attribuée affiche une augmentation de plus de 25 % par rapport à celle de 2008 :**

- 20 postes d'infirmières coordinatrices (+ 6 par rapport à 2008)
- 9 postes de médecins
- 4 postes de secrétaires
- 22 postes de psychologues
- 10 postes de kinésithérapeutes
- 18 postes de diététiciennes
- 17 postes de travailleurs sociaux
- 10 postes projets

# Annexe 1 : Point historique sur la recherche en mucoviscidose

## ● Flash back sur la recherche en mucoviscidose

Initiée notamment aux Etats-Unis dès la création de la fondation CFF (Cystic Fibrosis Foundation), la recherche en mucoviscidose s'est développée en Europe et en France, au départ grâce à des cliniciens très engagés sur cette maladie<sup>3</sup>.

C'est ensuite la création d'associations et notamment de Vaincre la Mucoviscidose en France (1965), qui va permettre de structurer cette recherche. Dès 1970, Vaincre la Mucoviscidose finance des projets de recherche. La même année, la première conférence européenne sur la mucoviscidose voit le jour, suivie en 1987 par la première conférence scientifique américaine.

## ● Les années 1980 : un tournant majeur

Deux éléments très porteurs pour la recherche ont lieu dans cette décennie :

- **les premières Virades de l'espoir en 1985**, inspirées des "Great strides" américaines . Au vu de leur développement dans les années qui vont suivre, elles vont permettre à Vaincre la Mucoviscidose d'augmenter ses ressources et de financer en France une recherche ambitieuse tournée vers l'intérêt du patient. Ainsi, toutes les pistes de recherche seront encouragées : celles qui permettent de traiter les symptômes et de déboucher rapidement sur des résultats en termes de qualité et d'espérance de vie (plus de 40 ans aujourd'hui contre 7 ans en 1965). Et, évidemment, celles plus longues qui s'attaquent à l'origine de la maladie.
- Au-delà, rappelons que les Virades ont permis de financer de nombreux programmes de soins et de qualité de vie, dont les bénéfiques pour les patients sont également indiscutables.
- **la découverte du gène en 1989 ouvre un champ de recherche très riche : celui du traitement de l'origine de la maladie.** En 1989, le gène dont les défauts sont responsables de la mucoviscidose est identifié sur le chromosome n°7 par une équipe canadienne de Toronto (Lap Chee Tsui, Jack Riordan, Bat-Sheva Kerem). Cette découverte est le fruit d'une formidable aventure scientifique et d'une émulation entre des équipes américaines et européennes. La découverte du gène donnera lieu assez vite à l'identification de la protéine CFTR, jusque là inconnue dans le bataillon des protéines animales et humaines.

---

<sup>3</sup> Notamment le docteur Jean Feigelson à l'origine d'une des première publications en France en 1960 « Traitement de la mucoviscidose »

## Annexe 2 : Défaut de fonctionnement de la protéine CFTR (schémas)

