

DOSSIER

La thérapie génique n'a pas dit son dernier mot

P.14



ACTUALITÉS

LES VIRADES DE L'ESPOIR 2018

vues par des délégués territoriaux

P.03

MÉDICAL

CORTICOÏDES :

mieux les
comprendre

P.27

QUALITÉ DE VIE

ÉTUDES & HANDICAP :

qu'est-ce que le PAEH ?

P.30

Sommaire

ACTUALITÉS

- Retour sur les Virades de l'espoir 2018.....03-05
- Retours sur la Finale du Green et le Jour du Macaron.....06
- Bilan 2018 La Pierre Le Bigaut ; Campagne « Donnons du souffle ».....07
- Réorganisation du département des ressources ; Décisions du Conseil d'administration08
- Campagnes « Vouloir vivre pleinement » et « Je fais mon Max ».....09
- 8^{es} Entretiens et Assemblée générale 2019.....10-11
- Rencontre annuelle ; Agenda.....12



DOSSIER

La thérapie génique n'a pas dit son dernier mot
14-24

RECHERCHE

- Mise en évidence des ionocytes pulmonaires.....25
- Déroulement d'un essai clinique.....26

MÉDICAL

- Corticoïdes : mieux les comprendre.....27
- Questions/réponses.....28

QUALITÉ DE VIE

- Question/réponse sur la MDPH.....29
- Le plan d'accueil de l'étudiant handicapé (PAEH).....30

ENCART : Le Souffle des territoires n°6

Un formulaire d'adhésion à l'association Vaincre la Mucoviscidose se trouve en page 13 et un bulletin de don en page 31.



SOUTENIR LA RECHERCHE

“ Dans ce combat multiple et très complexe, personne ne doit rester sur le bord de la route. ”

L'éditorial 2018 des Virades de l'espoir a rencontré un vif succès, démontrant encore une fois que cette journée nationale fédère les patients, les familles et les bénévoles. Quel beau symbole de cohésion fraternelle !

Dans quelques mois, 30 années se seront écoulées depuis la découverte du gène CFTR, responsable de la mucoviscidose. En 1989, cette découverte avait créé un grand espoir car la thérapie génique apparaissait comme la réponse la plus évidente pour s'attaquer aux causes de la mucoviscidose. Trois décennies après, ce sont les modulateurs de la protéine CFTR qui sont présents et qui donnent, tout au moins pour une partie des patients, des résultats significatifs. D'autres essais cliniques sont en cours dans cette stratégie de recherche pour

élargir encore plus la population cible et améliorer l'efficacité de ces traitements innovants. Ce n'est pas pour autant que les recherches sur la thérapie génique doivent être abandonnées, bien au contraire.

C'est pourquoi Vaincre la Mucoviscidose doit continuer à soutenir la recherche, y compris dans le cadre de la transplantation pulmonaire qui concerne en France près de 800 patients déjà greffés¹, mais également les patients pour lesquels, encore dans les années à venir, la transplantation pourra représenter la seule perspective thérapeutique. Dans ce combat multiple et très complexe, personne ne doit rester sur le bord de la route. À toutes et à tous, je vous souhaite d'excellentes fêtes de fin d'année.

Pierre Guérin
Président de Vaincre la Mucoviscidose

1 - D'après les données 2016 du Registre français de la mucoviscidose.
Plus d'informations : vaincrelamuco.org.

▶ VIRADES DE L'ESPOIR 2018

Le délégué territorial, un Viradeur (presque) comme les autres !

Qui suis-je ? J'occupe une place centrale dans notre fonctionnement associatif. Véritable porte-parole de l'association au plus près du terrain, je participe activement aux événements de collecte dont les Virades de l'espoir constituent le temps fort. J'anime et coordonne le réseau territorial en lien avec les adhérents et les bénévoles qui s'unissent pour faire ensemble un pas de plus vers la victoire... Je suis... Un(e) délégué(e) territorial(e) !

“
De beaux gestes,
de belles
surprises.”

Par Odile Dalmont, déléguée territoriale Provence-Alpes

Dans la délégation Provence-Alpes, on a dénombré 10 Virades de l'espoir, la plupart organisées par des Viradeurs très expérimentés.

Impliquée dans l'organisation de la Virade de Marseille, je regrette de ne pas avoir pu rentrer en contact direct avec tous les Viradeurs.

Cette année, une nouvelle Virade est née : celle de La Roque d'Anthéron, initiée par Nabila et Karine, jeunes mamans dynamiques, volontaires, pleines d'idées et d'énergie. Mon humble rôle à leurs côtés a été de nous lancer ensemble dans la commande sur catalogue et de livrer le matériel de délégation. Conviée à une réunion préparatoire avec les bénévoles, j'ai eu le plaisir de constater toutes les bonnes volontés qu'elles avaient su entraîner dans leur sillon.

De beaux gestes, de belles surprises... Après avoir soutenu les organisatrices pour cette première édition, Jean-Pierre Serrus, le maire de La Roque d'Anthéron, a pris son adhésion à Vaincre la Mucoviscidose.

Et le constructeur automobile Renault, qui prête un véhicule utilitaire depuis 4 ans à la Virade de Marseille, a livré cette année un véhicule doté d'un sticker aux couleurs des Virades de l'espoir.

© Grégory Vignier - La Provence



“

Organiser
une Virade de
l'espoir, c'est
un peu comme
préparer
une naissance.”

Par Nadette Poulard, déléguée territoriale Drôme-Ardèche

Pour les organisateurs, une Virade de l'espoir, c'est un peu comme une naissance : d'abord l'envie, puis la conception, les 9 mois de gestation avec les rêves, les espoirs, les craintes, et puis... La découverte, la rencontre, les instants magiques de la Virade !

Nouvelle élue en 2018 au poste de déléguée territoriale de Drôme-Ardèche, je me suis rendue disponible auprès des organisateurs de Virades par l'animation de la « réunion pré-Virade » en juin, mais aussi en rencontrant des organisateurs et en échangeant sur leurs besoins spécifiques pour répondre au mieux à leurs questions ou sollicitations. Par exemple, les relations avec la presse écrite et radio ont offert une belle couverture de nos Virades dans les médias. À la veille de la Virade, des messages chaleureux montraient bien l'implication totale de tous les organisateurs dans cette grande aventure.

Étant moi-même organisatrice de Virade, je regrette beaucoup de ne pouvoir aller sur d'autres Virades de l'espoir pour partager ces moments forts.

L'heure est maintenant au bilan et déjà de nouvelles idées sont nées pour 2019 !

Bravo et merci vraiment à tous les bénévoles engagés dans la lutte contre la mucoviscidose.

© Vaincre la Mucoviscidose



© Sokazunana7 - fotolia.com



Merci !

“

Les Virades de l'espoir, c'est avant tout une fête.”



Par Pascal Salomon, délégué territorial Languedoc-Roussillon

J'ai repris le flambeau de la délégation territoriale cette année, et cela ne fut pas évident : mon prédécesseur avait occupé ce poste pendant douze ans, et personne ne s'était porté volontaire pour lui succéder. Néanmoins, je savais que je pouvais m'appuyer sur des personnes de confiance, et connaissant le terrain car présentes de longue date.

Je connais les « Viradeurs » depuis une dizaine d'années. Dans la délégation, l'une des organisatrices de Virade est sympathisante active depuis 17 ans ! Les Virades, c'est avant tout une fête, un moment de plaisir, des retrouvailles, du partage, mais nous gardons tous en tête un but commun. Co-organisateur d'une Virade pendant trois ans, j'ai moi-même eu la chance de m'y épanouir, ainsi que d'y rencontrer et d'y échanger avec de nouvelles familles.

Les Viradeurs de notre délégation sont rodés ; ils me contactent uniquement pour une information très précise ou un conseil.

À mon goût, nous ne nous voyons pas assez régulièrement, mais le territoire de la délégation est assez vaste, des montagnes à la Méditerranée. Le jour J, lors de la distribution des flyers, j'ai entendu des remarques comme « *La mucoviscidose, c'est la maladie des muscles* », « *Ce sont les mycoses* », « *C'est l'association de Michel Fugain / de Zidane* », etc. J'ai l'impression que nous avons encore du pain sur la planche en termes de communication ! Deux départements se retrouvent malheureusement sans Virade, dont celui du CRCM de Montpellier (Hôpital Arnaud de Villeneuve). Je vais m'efforcer de trouver de nouvelles personnes prêtes à s'engager dans l'aventure des Virades de l'espoir afin de faire connaître notre association au plus grand nombre. Nous allons également essayer d'être présents sur un ou deux gros événements de la région.

“

Un moment très attendu des Viradeurs.”

Par Sonia Olivari, déléguée territoriale Côte d'Azur - Corse

Le dernier week-end de septembre est un moment très attendu des Viradeurs, car nous fêtons les Virades de l'espoir contre la mucoviscidose. Mon rôle de déléguée consiste à les soutenir, les conseiller, les écouter tout en restant à ma place. Cette année, la Virade du Pradet a organisé sa première Color Run, une vraie réussite ! Malheureusement, sur les 400 inscrits, la moitié ont dû être refusés par manque d'espace : on ne s'attendait pas à un tel engouement ! Aussi, le maire du Pradet, Hervé Stassinis, a promis de trouver une solution pour 2019, car celle-ci sera reconduite sous la direction de Thierry Sampéré, qui l'organise depuis 2017. Il a su redonner la dynamique et l'énergie nécessaires à une belle réussite, avec la complicité d'Anne-Marie Nicolle, représentante territoriale du Var, le soutien de son mari Alain, Marie-Thérèse Piraud, notre confidente à tous et toutes, sans oublier l'équipe du CRCM de Giens.

J'ai une pensée particulière pour Pierre-Louis Brandolèse, trésorier de la Virade, qui nous a quittés subitement. Il nous soutenait avec ferveur dans notre combat contre la mucoviscidose.

Tous à vos agendas !

Vous souhaitez organiser une Virade en 2019, vous former, vous informer, faire part de votre expérience et/ou donner de nouvelles orientations pour la prochaine édition des Virades de l'espoir ? Alors le Carrefour des Virades est fait pour vous ! Le prochain se tiendra **le week-end des 2 & 3 février 2019** au Novotel Paris Sud Porte de Charenton. Nous espérons que vous serez nombreux à répondre présents !



Pour plus d'informations : contactez Mélanie Grospeud en appelant le 01 40 78 91 72 ou en écrivant à mgrospeud@vaincrelamuco.org. Vous pouvez également vous rendre sur vaincrelamuco.org > À la Une > Près de chez vous pour prendre contact avec votre délégation territoriale.



© Vaincre la Mucoviscidose

Un très grand merci à tous les Viradeurs !

Bénévoles, participants et partenaires : Vaincre la Mucoviscidose tient à remercier chaleureusement tous les organisateurs de Virades, les délégués territoriaux, leurs équipes respectives, ainsi que les donateurs et partenaires pour leur engagement et leur très fort investissement, pour beaucoup depuis de longs mois.

▶ COLLECTE

Les internautes invités à découvrir le quotidien des patients

« Vouloir vivre pleinement », à 100 % : c'est de ce souhait qu'ont tous les patients et leur famille que l'idée de la campagne de collecte de fin d'année est née. À travers cette campagne, les internautes ont la possibilité de vivre une expérience inédite en se rendant sur le mini-site événementiel acouperlesouffle.vaincrelamuco.org, accessible depuis la pré-home du site institutionnel de Vaincre la Mucoviscidose. Au cours d'une expérience baptisée « #acouperlesouffle », ils sont invités à activer le micro de leur smartphone ou de leur ordinateur et à souffler tout l'air dont

ils disposent pour découvrir la durée de leur souffle. L'objectif ? Prendre conscience de la difficulté de vivre à 100 % pour une personne atteinte de mucoviscidose et ses proches. À travers une vidéo, des interviews et des projets à soutenir, ils découvrent ensuite pas à pas à quel degré (50, 75, 100 % ?) Ninon, 5 ans, et son entourage vivent quotidiennement avec la mucoviscidose. Tout au long de cette expérience, l'internaute est invité à faire un don afin de faire progresser la recherche, la qualité de vie et les soins, permettant ainsi aux patients de vivre pleinement.



Pour découvrir cette campagne :
rendez-vous sur le site vaincrelamuco.org

▶ ROUTE DU RHUM 2018

Je fais mon Max pour vaincre la muco



À l'occasion de la Route du Rhum 2018, Vaincre la Mucoviscidose a lancé une campagne intitulée « Je fais mon Max pour vaincre la muco ». « Max », comme le prénom du skipper Maxime Sorel, parrain de cette campagne.



© Jean-Marie Liot / V&B

L'OBJECTIF :
466 000 € D'ICI LE 31 DÉCEMBRE 2018

L'idée de cette campagne de levée de fonds est de financer des programmes de recherche pour faire gagner la vie face à la mucoviscidose.

L'association souhaite engager à ses côtés des philanthropes, des mécènes et des grandes entreprises. Leur soutien peut se concrétiser par des dons, mais aussi par la mobilisation de leurs réseaux (donateurs individuels, entreprises, fondations).

UNE OPÉRATION PARRAINÉE PAR MAXIME SOREL

À l'instar de Maxime Sorel, skipper au grand cœur et sensibilisé à la mucoviscidose depuis l'enfance, qui a pris la mer le 4

novembre dernier pour affronter sa deuxième Route du Rhum, les chercheurs font chaque jour preuve de détermination et d'ambition pour faire reculer la maladie. Il était donc évident que Maxime, qui incarne audace et courage, parraine cette campagne.

VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE SUR LA ROUTE DU RHUM

L'association était présente à Saint-Malo, sur le Village de la Route du Rhum, du 24 octobre au 4 novembre. Le 2 novembre, plusieurs événements ont été organisés pour lancer cette campagne de levée de fonds, parmi lesquels une conférence presse autour de Maxime Sorel, d'Olivier Tabary, porteur d'un projet de recherche particulièrement prometteur, et de Pierre Guérin, président de Vaincre la Mucoviscidose. Un cocktail de bienfaisance a également été organisé, au cours duquel le président et le chercheur ont pris la parole sur cet ambitieux projet.



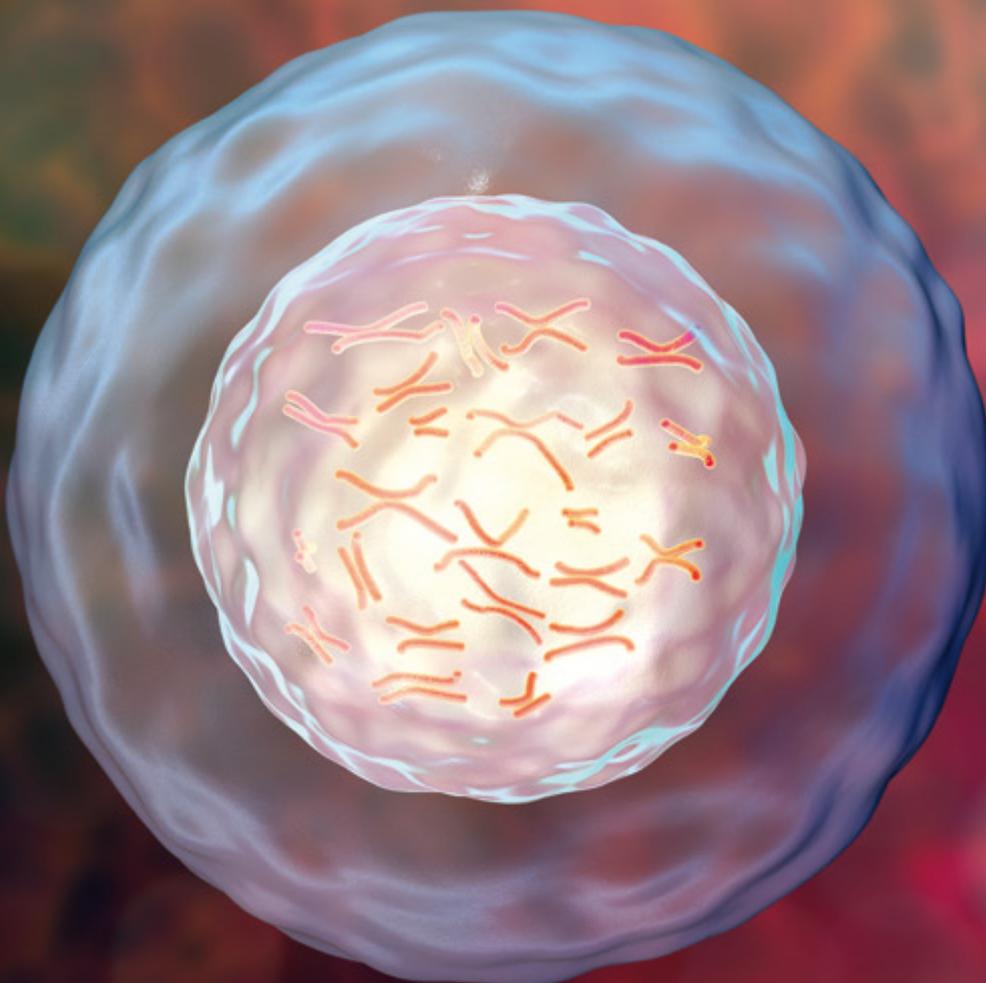
Pour plus d'informations :

rendez-vous sur la page vaincrelamuco.org/route-du-rhum-2018-jefaismonmax

Pour faire un don et/ou mobiliser autour de vous, rendez-vous en page 31.

La thérapie génique

N'A PAS DIT SON DERNIER MOT



Trente ans après la découverte du gène CFTR et après une trentaine d'essais cliniques, nombreuses sont les personnes touchées par la mucoviscidose qui se demandent si elles verront un jour un traitement de thérapie génique proposé aux patients.

Il permettrait théoriquement de soigner tous les malades, indépendamment du type de mutation, en administrant aux cellules pulmonaires le matériel génétique nécessaire à la synthèse d'une protéine CFTR fonctionnelle. Mais si l'engouement semble pour certains un peu retombé, les chercheurs continuent à y travailler sans relâche, et les espoirs restent réels. Un éclairage sur les avancées dans ce domaine était donc nécessaire pour les patients et leurs familles, afin de rétablir les vérités sur cette approche thérapeutique sur laquelle de nombreux espoirs ont été fondés...

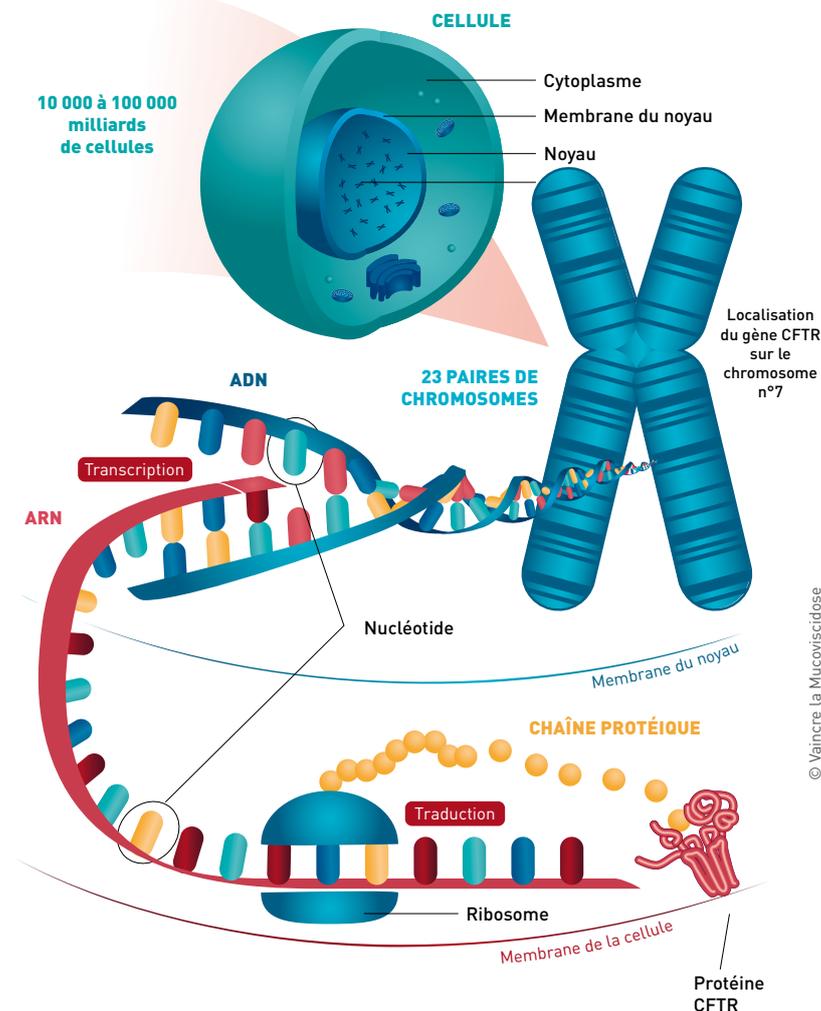
De la cellule à la protéine CFTR

Le chemin de la thérapie génique dans la mucoviscidose ressemble à celui de la maladie elle-même.

Au cours des dernières années, la prise en charge de la pathologie a été parsemée d'améliorations et parfois de plus grandes avancées avec des progrès permanents, sans que les malades ne soient pour autant guéris. Pour la thérapie génique, c'est pareil. Il y a depuis trente ans des découvertes et des améliorations incessantes. Or les chercheurs n'ont pas encore trouvé la recette finale. Dans les deux cas, des progrès majeurs sont encore à venir. Le problème, c'est que le temps des malades n'est pas celui de la recherche.

LE « TOUT GÈNE »
DANS LES ANNÉES 90

Les premiers espoirs nés de cette stratégie thérapeutique pour les personnes atteintes de mucoviscidose remontent à 1989 : l'année de la découverte du **gène CFTR**, dont l'altération entraîne la maladie. À l'époque, les mécanismes moléculaires de la pathologie et le fonctionnement de la **protéine CFTR** ne sont pas encore connus, ou très mal. Seule la piste génétique semble possible. Francis Favardin, alors administrateur de l'association Vaincre la Mucoviscidose et père d'une enfant malade a vécu cette période. « *Je me souviens avoir assisté en 1991 à un congrès scientifique européen auquel le Pr. Lap-Chee Tsui, le "découvreur" du gène CFTR, était invité. Quelle émotion de voir cet auditoire composé de chercheurs et médecins engagés se lever et applaudir de longues minutes cet homme. Nous étions réellement émus de tout ce qui s'ouvrait pour la science et les malades* », se souvient-il. À la même époque, la science s'arme de nouvelles techniques de **génie génétique** et sait déjà purifier, cloner et couper l'**ADN**. Le Téléthon en est à ses débuts et interpelle le grand public sur les enjeux de la thérapie génique pour soigner des **maladies monogéniques** graves. Bref, les projecteurs sont braqués sur cette nouvelle approche avec de grandes promesses à la clé. « *On se disait un peu naïvement que d'ici une dizaine d'années, quinze au plus, le tour serait joué et les malades sauvés* », se rappelle Francis Favardin.



© Vaincre la Mucoviscidose

L'information génétique de l'ADN est copiée sous forme d'ARN (Acide RiboNucléique) : ce phénomène porte le nom de transcription. L'ARN, comme l'ADN, est formé d'une succession de nucléotides, et il est composé d'un simple brin (ou d'une chaîne) contrairement à l'ADN qui est composé de deux brins (chaînes). L'ARN sort du noyau de la cellule et est traduit en protéine par un mécanisme appelé traduction. La protéine CFTR est codée par le gène du même nom.

APRÈS UN DÉPART FLAMBOYANT,
DES ANNÉES DE TÂTONNEMENTS

Il faut dire que les chercheurs n'ont pas perdu de temps. Dès l'année qui suit la découverte du gène CFTR, une première preuve de faisabilité de la thérapie génique est apportée. Des chercheurs montrent qu'une protéine CFTR fonctionnelle peut être produite en insérant le gène non muté *in vitro* dans des cellules prélevées chez des patients. Trois ans plus tard, nouvelle preuve *in vivo* cette fois, chez un modèle de souris atteintes de mucoviscidose. Une équipe anglaise constate la présence de la protéine saine dans les poumons des rongeurs après une administration du gène par aérosol. ▶

LEXIQUE

ADN (Acide DésoxyriboNucléique) : molécule contenue dans chaque cellule, se présentant sous forme d'un long brin, et portant tout le patrimoine génétique d'un individu.

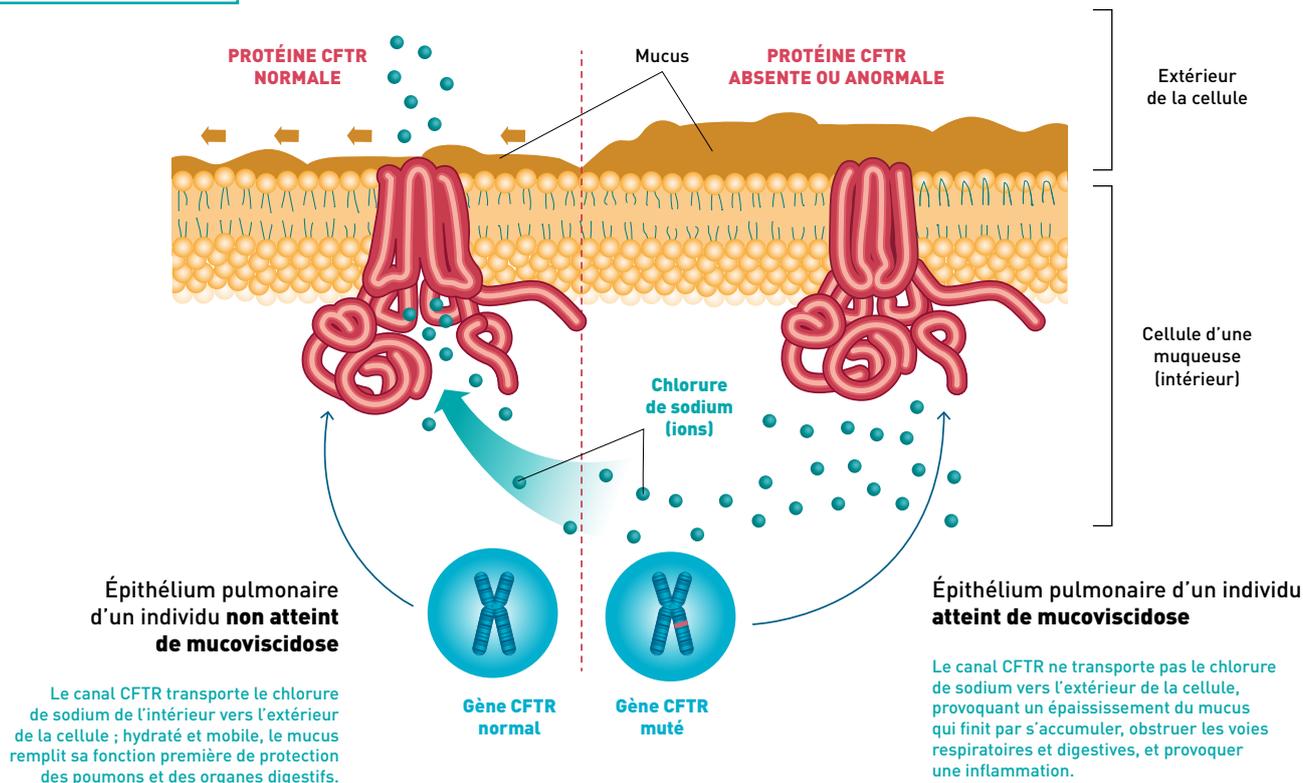
Gène : séquence d'ADN correspondant à une protéine particulière. Chaque gène produit une protéine différente.

Protéine CFTR : elle assure principalement le passage du chlore à travers la membrane des cellules. Son dysfonctionnement provoque des déséquilibres de composition et d'acidité du mucus dans les bronches ou encore le système digestif.

Génie génétique : ensemble des techniques qui permettent d'étudier et de modifier le patrimoine génétique des cellules.

Maladie monogénique : maladie résultant d'une ou plusieurs mutations sur un seul gène.

La protéine CFTR



Cela semble bien parti. D'ailleurs, les premiers essais chez l'Homme ne tardent pas. Mais là... Quelle déception ! Tout s'avère beaucoup plus compliqué que prévu. Après une trentaine d'essais cliniques, les chercheurs continuent de se heurter à des difficultés majeures. Le poumon est un organe beaucoup plus complexe que prévu, les cellules à cibler ne sont pas parfaitement identifiées, l'acheminement du gène thérapeutique aux cellules dans les poumons s'avère très compliqué...

LA THÉRAPIE GÉNÉTIQUE DEVIENT RÉALITÉ DANS D'AUTRES DOMAINES THÉRAPEUTIQUES

Le coup de frein est d'autant plus amer que des avancées importantes de thérapie génique sont annoncées régulièrement dans d'autres domaines thérapeutiques. Plusieurs médicaments de thérapie génique sont même déjà disponibles en Europe, aux États-Unis et en Chine contre des maladies monogéniques comme l'ADA-SCID, un déficit immunitaire sévère, la dystrophie rétinienne ou encore des cancers. « Attention toutefois à ne pas comparer, car il y a deux approches de thérapie génique,

prévient le Pr. Marina Cavazanna, pionnière de la thérapie génique contre des maladies hématologiques à l'hôpital Necker. La première, *ex vivo*, consiste à prélever des cellules du malade, les modifier génétiquement en laboratoire, puis les réinjecter chez le patient. L'approche *in vivo* consiste à adresser le gène thérapeutique à des cellules cibles à l'intérieur de l'organisme. Dans le premier cas, la modification génétique des cellules est assez aisée, dans le second, elle peut être très complexe et dépend des obstacles

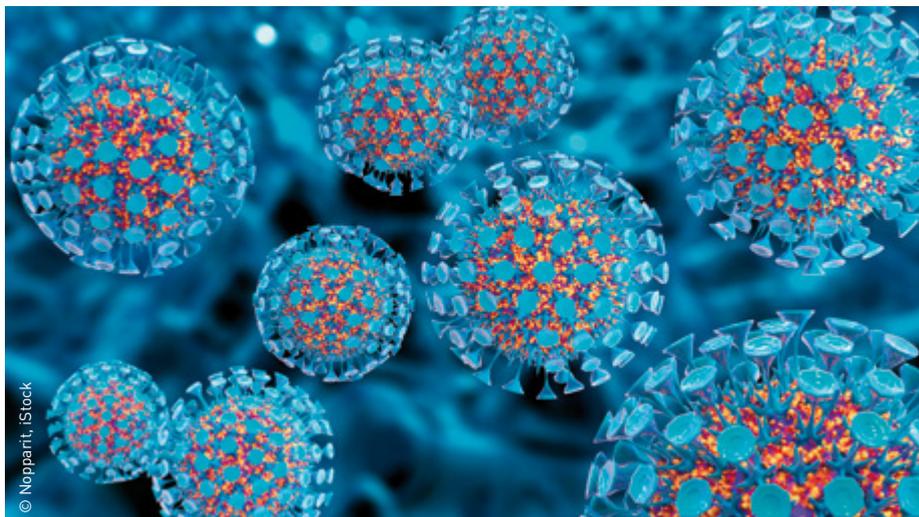
spécifiques pour chaque organe et chaque maladie. On ne peut pas parler de thérapie génique en général ». Et en effet, les succès qui font la Une des journaux concernent des maladies hématologiques ou encore des cancers avec une approche *ex vivo* ou de petits organes facilement accessibles. Pour les poumons dans la mucoviscidose ou même les muscles dans la myopathie, des organes particulièrement grands et diffus, le défi est beaucoup plus grand.



Zoom sur

La thérapie génique aujourd'hui

La thérapie génique consiste à introduire du matériel génétique dans des cellules pour remplacer ou réparer une fonction déficiente. Ce concept date des années 70, époque à laquelle les premiers gènes responsables de maladies monogéniques sont identifiés. L'idée initiale est d'apporter un gène non muté aux cellules pour s'affranchir de la version mutée. Mais avec le bond en avant de la génétique et des techniques de biologie moléculaire, les chercheurs ont aussi développé d'autres approches de thérapie génique comme l'édition génomique ou les ARN interférents. Environ 2 000 essais cliniques de thérapie génique ont été menés ou sont en cours depuis 1989, dont 65 % dans le domaine du cancer, 11 % contre les maladies monogéniques telles que la mucoviscidose. Le reste concerne des maladies infectieuses, cardiovasculaires, neurologiques ou encore ophtalmologiques.



LE PROBLÈME DE LA VECTORISATION DU GÈNE CFTR

À ce jour, le principal obstacle de la thérapie génique *in vivo* reste d'acheminer le gène thérapeutique jusqu'aux cellules cibles (**vectorisation**). Le gène CFTR ne peut être envoyé tel quel dans des cellules malades des poumons qui sont difficilement accessibles. L'ADN nu ne traverse pas ou très difficilement les membranes des cellules et est dégradé par le système immunitaire et des enzymes de l'organisme. Pour entrer dans les cellules et accéder au noyau où se niche le génome, un gène a besoin d'un cheval de Troie pour traverser discrètement, mais sûrement, ces barrières sans les altérer. Ce cheval est appelé vecteur. Il en existe deux types : les vecteurs synthétiques et les vecteurs viraux. Les premiers sont souvent des **particules lipidiques (liposomes)** qui contiennent le gène thérapeutique et peuvent fusionner avec les membranes des cellules pour y pénétrer. Ils sont relativement faciles à fabriquer, mais leur efficacité *in vivo* est modeste. Par contre, leur gros avantage est qu'ils ne sont pas détectés par le système immunitaire et peuvent être administrés, à priori, à volonté. Les vecteurs viraux sont généralement plus efficaces, certes ;

ils sont néanmoins beaucoup plus complexes à produire et peuvent être reconnus par le système immunitaire. Cela peut provoquer leur élimination en cas de réadministration. Pour les développer, les chercheurs exploitent leurs capacités naturelles à infecter différents types de cellules, à s'y maintenir, voire à intégrer durablement leur ADN dans celui de l'hôte. Ceux-ci sont bien évidemment rendus inoffensifs pour cette utilisation, ils ne peuvent plus se multiplier et ne font que transporter le gène thérapeutique. Dans le cas de la mucoviscidose, il faut que le vecteur pénètre dans les cellules pulmonaires. Pour cela, plusieurs types de vecteurs sont à l'étude. Ils ont chacun des avantages et des inconvénients et la recherche est très active pour optimiser leurs performances : éviter une insertion qui pourrait être délétère dans l'ADN du patient, éviter une réaction immunitaire ou encore une inflammation avec des symptômes grippaux, augmenter leur efficacité. Plusieurs essais cliniques ont eu lieu pour évaluer la sécurité de vecteurs synthétiques ou viraux de type adénovirus, AAV (parvovirus humain Adéno-Associé) ou encore rétrovirus, dont l'un en France en 1994 à l'Hôpital Lyon-Sud (essai de phase 1 avec un adénovirus CFTR administré par aérosol). ▶

LEXIQUE

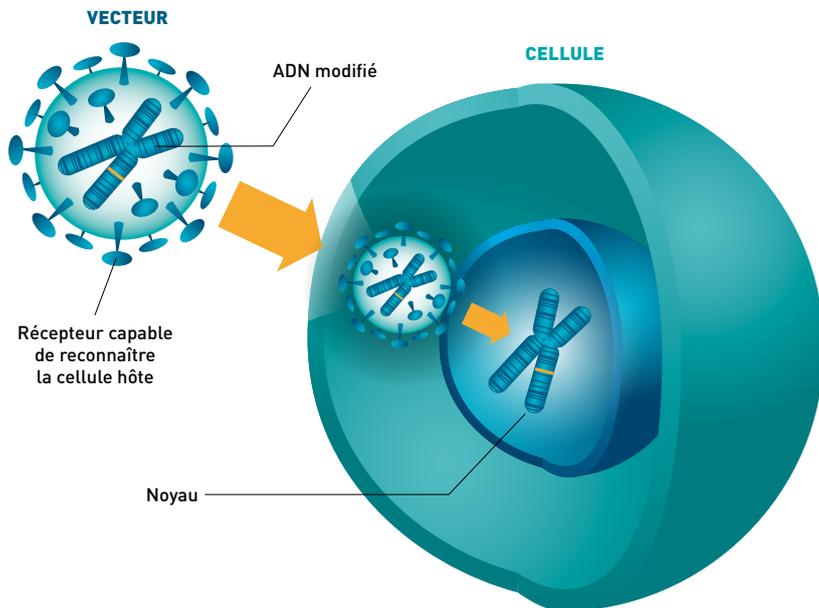
Édition génomique : technique consistant à modifier l'ADN grâce à des outils moléculaires introduits dans la cellule. Ils permettent de couper l'ADN de façon ciblée pour supprimer, remplacer ou importer une séquence désirée ou même un gène entier.

ARN interférent : petit ARN (*cf. p.21*) introduit dans la cellule pour interagir avec l'ARN de la cellule afin d'obtenir une protéine fonctionnelle.

Vectorisation : ensemble des moyens permettant d'acheminer un gène dans une cellule cible.

Liposome : particule se présentant sous la forme d'une petite sphère et constituée d'une double couche de lipides (corps gras). La caractéristique majeure du liposome est de posséder la capacité de traverser les membranes des cellules et de fusionner avec celles-ci.

Fonctionnement de la thérapie génique



Pour entrer dans les cellules et accéder au noyau où se niche le génome, un gène a besoin d'un cheval de Troie pour traverser discrètement, mais sûrement, ces barrières sans les altérer. Ce cheval est appelé « vecteur. » Il en existe deux types : les vecteurs synthétiques et les vecteurs viraux.

LA PREUVE DE PRINCIPE EST ÉTABLIE CHEZ L'HOMME

Ce travail colossal a permis d'aller plus en avant et de tester l'efficacité de la thérapie génique à au moins deux reprises avec de larges essais cliniques menés à bien en 2005 et 2015. Le premier des deux, américain, a été mené chez 100 volontaires avec un vecteur de type AAV. Il n'avait malheureusement pas démontré de bénéfice en faveur de la thérapie génique. Les américains continuent toutefois de tester les vecteurs AAV (*société Talee Bio*).

Le second, mené par un Consortium britannique (*UK Cystic Fibrosis Gene Therapy Consortium*), a fait beaucoup plus de bruit, apportant pour la première fois la preuve de principe que la thérapie génique peut fonctionner chez l'Homme pour la mucoviscidose. La fonction respiratoire des patients traités s'était en effet stabilisée pendant l'année de traitement, alors qu'elle s'était dégradée chez les sujets sous placebo. Concrètement, les chercheurs ont utilisé un vecteur synthétique et recruté 140 patients de 12 ans ou plus présentant tous types de mutations CFTR. La moitié d'entre eux avait reçu 12 doses de produit de thérapie génique par aérosol à un mois d'intervalle pendant un an, et l'autre moitié un placebo. Au terme de l'étude, les auteurs enregistraient un écart de presque 4 % en faveur de la thérapie génique



4 %

d'écart en faveur de la thérapie génique,

entre l'évolution de la fonction respiratoire des personnes sous placebo et celles traitées, dans le cadre d'un essai clinique mené en 2015 par un Consortium britannique

entre l'évolution de la fonction respiratoire (**VEMS**) des personnes sous placebo et celles traitées. En comparaison, l'écart est de 4,3 à 6,7 % avec l'utilisation du modulateur de CFTR Orkambi® chez les patients homozygotes pour la mutation F508del.

Bien sûr, tout le monde aurait aimé observer une régression de la maladie, une amélioration du fonctionnement pulmonaire. Cependant, malgré ce résultat modeste, les chercheurs tenaient pour la première fois la preuve qu'un traitement de thérapie génique peut freiner la progression de la maladie, que le gène CFTR transféré s'exprime, qu'il y a un effet réel. La poursuite des investigations aurait pu permettre de tester d'autres doses, une autre fréquence d'administration : comment savoir si une dose plus élevée ou une inhalation tous les 15 jours au lieu de tous les mois n'aurait pas doublé le bénéfice ? Le problème, c'est que mener un essai de ce type coûte des centaines de milliers d'euros, voire des millions. Ainsi, un résultat en demi-teinte peut remettre en cause la poursuite d'un essai, alors que le produit testé est peut-être efficace. De même, un candidat médicament est toujours testé en premier lieu chez un adulte, voire un adolescent si c'est nécessaire, mais pas chez un enfant pour des raisons éthiques, car il s'agit de tester avant tout sa sécurité d'emploi. Mais l'effet de la thérapie génique n'aurait-il pas été beaucoup plus important chez des patients beaucoup plus jeunes, chez qui la maladie est moins avancée ? Toutes ces questions restent ouvertes.

UN LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE RELANCE LA COURSE

Malgré ces premiers résultats mitigés, les chercheurs ne lâchent pas prise et commencent à s'intéresser à un vecteur viral peut être plus prometteur. Une nouvelle piste qui relance totalement la donne, car le Consortium britannique a réussi à convaincre le laboratoire pharmaceutique *Boehringer Ingelheim* de s'associer pour un nouvel essai clinique. Il s'agit d'un **vecteur lentiviral** capable d'intégrer durablement le gène non muté dans l'ADN des cellules cibles,

LEXIQUE

VEMS ou Volume expiratoire maximal par seconde : quantité d'air expulsée durant la première seconde d'une expiration rapide et forcée réalisée après une inspiration maximale. C'est un indicateur de la capacité respiratoire.

Vecteur lentiviral : vecteur dérivé d'un virus humain, mais totalement sécurisé.

► ACTUALITÉ

Mise en évidence d'un nouveau type de cellules dans les poumons

Des chercheurs américains ont découvert tout récemment un nouveau type de cellules dans les poumons. Ces ionocytes pulmonaires expriment fortement CFTR et jouerait donc un rôle important dans la mucoviscidose. Retour sur ces résultats, qui mettent en lumière le caractère essentiel de la recherche dite fondamentale.

En août 2018, deux équipes américaines indépendantes ont publié, dans la très réputée revue scientifique *Nature*, des résultats importants pour la recherche sur la mucoviscidose (*lire aussi page 21*).

Les chercheurs ont découvert un nouveau type de cellules dans les voies respiratoires, qui vient s'ajouter aux six autres types déjà connus. Ces ionocytes pulmonaires ne représentent qu'un faible pourcentage de la totalité des cellules pulmonaires.

UNE PARTICULARITÉ INTÉRESSANTE

Mais elles présentent une particularité intéressante : elles expriment, plus que les autres types cellulaires, la protéine CFTR, dont le dysfonctionnement est à l'origine de la mucoviscidose. L'expression de la protéine CFTR ne serait donc pas homogène dans tout le tissu pulmonaire et serait plus particulièrement élevée dans ces ionocytes pulmonaires.

« Ces résultats pourraient avoir un impact significatif sur la compréhension des mécanismes de la mucoviscidose, et donc ouvrir la voie à de nouvelles approches thérapeutiques de la maladie », commente Paola De Carli, directrice du département recherche de Vaincre la Mucoviscidose.

LA RECHERCHE FONDAMENTALE EST PORTEUSE D'ESPOIRS

Salués par la communauté scientifique internationale, ces résultats mettent en lumière l'importance de la recherche fondamentale. Se situant en amont de la recherche clinique, menée chez l'Homme, la recherche fondamentale correspond aux travaux expérimentaux qui visent à acquérir de nouvelles connaissances. Bien que ses applications potentielles ne sont envisageables que sur le long terme, ce domaine de la recherche est indispensable pour assurer l'innovation.

“

Ces résultats pourraient avoir un impact significatif sur la compréhension des mécanismes de la mucoviscidose, et donc ouvrir la voie à de nouvelles approches thérapeutiques de la maladie”

Paola De Carli

Directrice du département recherche de Vaincre la Mucoviscidose

Premier financeur privé de la recherche en France sur la mucoviscidose, Vaincre la Mucoviscidose soutient la recherche fondamentale. En particulier, l'association a financé en 2014, et de nouveau en 2018, une équipe française qui développe une stratégie de recherche très voisine à celle qui a mené à la description des ionocytes. Cela confirme que les choix de nos instances scientifiques portent sur des sujets prometteurs !

Il s'agit de chercheurs de l'Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire, situé à Sophia Antipolis (Alpes-Maritimes), et plus précisément de l'unité mixte de recherche (UMR7275) entre le Centre nationale de la recherche scientifique (CNRS) et l'Université Nice Sophia Antipolis (UNS).

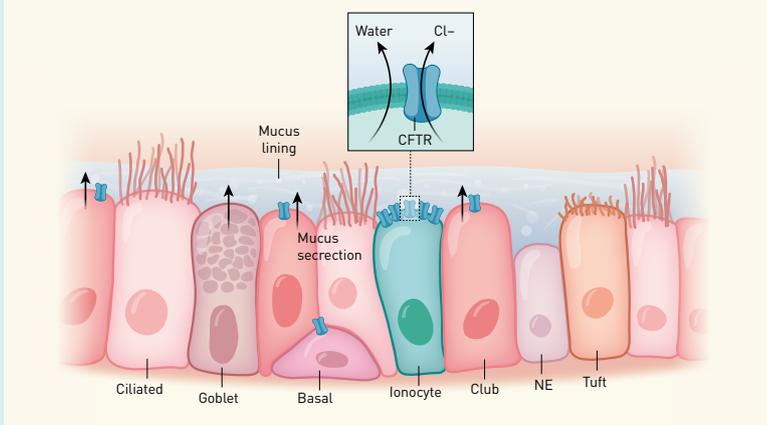
VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE SOUTIENT UNE STRATÉGIE VOISINE

Ces chercheurs niçois travaillent en collaboration avec des collègues de Marseille, Nouzilly (Indre-et-Loire), Tours et Lille. Ils sont en train de caractériser l'ensemble des cellules qui tapissent l'intérieur des poumons (épithélium pulmonaires), en étudiant notamment le niveau d'expression de la protéine CFTR.

Comme les chercheurs américains qui ont découvert les ionocytes pulmonaires, ces chercheurs français ont recours à de nouvelles techniques de biologie moléculaire qui permettent l'analyse de l'information génétique à l'échelle d'une seule cellule. Des résultats issus de ces travaux sont en cours de publication et vont contribuer au développement de cette piste de recherche prometteuse.

« Cela souligne l'importance de la poursuite du soutien à la recherche fondamentale, qui peut apporter de nouveaux espoirs dans le traitement de la mucoviscidose », conclut Paola De Carli.

Typologie des cellules identifiées composant l'épithélium pulmonaire



L'épithélium pulmonaire est constitué de diverses cellules. Parmi elles, les ionocytes présentent une particularité intéressante. Elles expriment, plus que les autres types cellulaires, la protéine CFTR, dont le dysfonctionnement est à l'origine de la mucoviscidose.

▶ QUESTIONS/RÉPONSES

Patients et parents de jeunes patients atteints de mucoviscidose posent régulièrement des questions sur leur santé ou celle de leurs enfants. Les réponses qui leur sont apportées peuvent aussi vous être utiles.

“

Exacerbation chez un bébé

Quels sont les symptômes d'une expectoration difficile chez un bébé ? "



Je suppose que vous voulez en fait parler d'exacerbation (= augmentation de l'intensité des symptômes) et non pas d'expectoration (= " crachats "). Si c'est bien de cela dont il s'agit, les symptômes de l'exacerbation chez les jeunes enfants ne sont pas différents de ceux observés ensuite chez les plus grands. Le plus souvent, les exacerbations sont déclenchées par une infection virale respiratoire, même lorsque l'on ne retrouve pas la notion de fièvre ou de symptômes évidents de rhinopharyngite par exemple.

Les symptômes cardinaux sont l'augmentation de la toux, un encombrement broncho-pulmonaire plus important. La diminution de l'appétit et l'apparition d'une gêne respiratoire ou d'une respiration sifflante sont également possibles. Lorsque ces symptômes s'installent dans la durée (sur 2 ou 3 jours consécutifs), il est recommandé de prévenir l'équipe soignante pour adapter la prise en charge. En cas de gêne respiratoire plus importante, une évaluation clinique rapide peut être nécessaire.

Pr. Philippe Reix
Pédiatre, chef du service pneumologie, allergologie, mucoviscidose de l'Hôpital femme, mère, enfant des Hospices civils de Lyon

“

Vaccination antigrippale

J'ai la muco, mais je ne me suis pas encore fait vacciner contre la grippe... Nous sommes déjà fin décembre. N'est-ce pas de toute façon trop tard à présent ? Et puis, je me suis déjà fait vacciner l'an dernier. Cela ne suffit-il pas ? "



Au-delà de la fièvre, de la fatigue intense et des courbatures bien connues, la grippe saisonnière peut être à l'origine de formes graves ou entraîner l'aggravation de votre mucoviscidose. Il est donc indispensable de s'en protéger. Le fait de vous être fait vacciner l'an dernier ne vous protège pas pour cet hiver : le virus de la grippe évoluant tous les ans, il faut se faire vacciner chaque année, le plus tôt étant le mieux. Se faire vacciner en décembre, c'est tard parce que la grippe sévit habituellement d'octobre (début de la campagne de vaccination) à mars, et parce qu'il faut compter une quinzaine de jours après la vaccination pour que la protection soit efficace.

Mais mieux vaut vous faire vacciner tard que pas du tout, afin d'éviter tout risque. Pour retirer votre vaccin, présentez donc dès que possible à votre pharmacien(ne) le bon de prise en charge de l'Assurance maladie que vous avez dû recevoir chez vous. Le vaccin est gratuit pour toutes les personnes atteintes de mucoviscidose. Vous pourrez ensuite vous faire vacciner par le professionnel de votre choix : infirmier, médecin, sage-femme ou pharmacien participant à l'expérimentation menée dans quatre régions : Auvergne-Rhône-Alpes, Hauts-de-France, Nouvelle-Aquitaine et Occitanie (dispositif réservé aux patients majeurs uniquement).

Anne-Sophie Duflos
Infirmière adjointe de la direction médicale de Vaincre la Mucoviscidose



Important

Les informations données sur ces pages ne peuvent en aucun cas remplacer une consultation médicale.

▶ **ÉTUDES SUPÉRIEURES**

Le plan d'accueil de l'étudiant handicapé (PAEH)

Les étudiants atteints de mucoviscidose sont de plus en plus nombreux à accéder à l'enseignement supérieur. L'accueil et l'accompagnement sont différents de ce qui se faisait au lycée du fait d'une plus grande autonomie demandée à l'étudiant. Il est de ce fait nécessaire d'anticiper et d'être le plus exhaustif possible dans ses demandes.

MISE EN PLACE DU PAEH

Les étudiants peuvent bénéficier de l'aménagement de leurs études en s'adressant à la structure d'accueil et d'accompagnement des étudiants en situation de handicap de leur établissement (université, IUT, grandes écoles...). Elle prend en compte les possibilités de l'étudiant, le PAI – projet d'accueil individualisé – mis en place au lycée, les spécificités de la formation choisie, le projet professionnel, et l'accessibilité des locaux et des savoirs.

Le PAEH issu de l'évaluation de tous ces besoins est destiné à favoriser l'égalité des chances et la réussite de tous les étudiants.

Il est élaboré en lien avec l'étudiant par une équipe (composée des intervenants des services de santé, d'orientation, d'aide à l'insertion professionnelle, enseignants, de la culture, du sport...), et sur avis du

médecin du service universitaire de la médecine préventive et de promotion de la santé (Siumpps) ou sur avis du médecin de l'établissement.

QUELS AMÉNAGEMENTS SONT POSSIBLES ?

Ils sont en lien avec l'accessibilité des locaux et des apprentissages. En fonction de l'état de santé de l'étudiant et de sa fatigabilité, il peut être prévu des aménagements nécessaires au bon déroulement des études (étalement du cursus, adaptation de certaines matières, des horaires, du rendu de travaux personnels, etc.), des examens (dont une majoration du temps imparti, des adaptations ou des dispenses d'épreuves, etc.) et de la vie étudiante (accès aux salles par ascenseur, réservation d'une place assise en amphithéâtre, carte de parking, accès prioritaire au restaurant universitaire, etc.).

Autres aides possibles :

● **Un preneur de notes**

Les étudiants atteints de mucoviscidose peuvent avoir recours à une aide humaine pour assurer notamment la prise de notes en raison de leur fatigabilité. Le preneur de notes est le plus souvent un étudiant rémunéré (job étudiant) qui suit le même cursus que l'étudiant atteint de mucoviscidose.

● **Un tutorat pédagogique**

Le tutorat pédagogique est un accompagnement visant à développer l'autonomie et l'acquisition des méthodes de travail du jeune atteint de mucoviscidose. Les tuteurs sont des étudiants d'années supérieures qui mettent leurs compétences et leur savoir-faire au service de leurs camarades, notamment ceux de première année de licence qui découvrent le milieu universitaire.

● **Le régime spécifique d'études (RSE)**

Le RSE est prévu pour les étudiants qui exercent une activité professionnelle, mais aussi pour les étudiants en situation de handicap. Ils sont à ce titre dispensés d'assiduité aux cours et aux travaux dirigés. Les épreuves de contrôles continus sont remplacées par des examens terminaux à la fin du semestre. Il est conseillé de demander le calendrier des examens dès que possible pour prévoir les rendez-vous au CRCM.

LA MOBILITÉ ÉTUDIANTE : LES STAGES À L'ÉTRANGER

Les étudiants atteints de mucoviscidose intéressés par les dispositifs de mobilité étudiante devront préparer leur projet au moins un an à l'avance, en étroite collaboration avec l'équipe pédagogique, le service des relations internationales de l'établissement, la mission d'accueil handicap, sans oublier l'équipe du CRCM, bien entendu ! Les étudiants en situation de handicap peuvent bénéficier de bourses financées dans le cadre de programmes d'échanges européens comme Erasmus + (erasmusplus.fr).

**Pour plus d'informations :**

n'hésitez pas à contacter Élisabeth Garaycochea, chargée de scolarité et vie étudiante :

01 40 78 91 81 / scol@vaincrelamuco.org



© Dusanpetkovic1, Fotolia