

## DOSSIER

La science évolue sans cesse. Les connaissances existantes sont constamment remises en question, tandis que de nouvelles découvertes voient le jour continuellement. Dans les laboratoires et les hôpitaux, des personnes passionnées travaillent quotidiennement à améliorer les traitements et les soins pour celles et ceux qui en ont tellement besoin. Dans ce dossier, nous donnons la parole à deux de ces chercheurs : la docteure Marlies Destoop, qui a utilisé des modulateurs pour traiter un enfant à naître atteint de mucoviscidose, et le professeur Cédric Govaerts, qui cherche grâce aux nanocorps à rendre les modulateurs plus efficaces pour un plus grand nombre de patients. En prime, nous partageons également avec vous des nouvelles sur le développement d'un nouveau type d'enzymes pancréatiques. Une chose est sûre : la recherche ne s'arrête jamais, et la seule direction possible est celle du progrès. Bonne lecture !

# TÔT, PLUS TÔT, LE PLUS TÔT POSSIBLE : KAFTRIO DURANT LA GROSSESSE

En matière de traitement par modulateurs, nous savons désormais que plus les enfants atteints de mucoviscidose commencent à en prendre tôt, meilleurs sont les résultats à long terme. Les bébés présentant certaines mutations « gating » peuvent recevoir du Kalydeco dès l'âge de 4 mois. Pour le Kaftrio, la limite est actuellement fixée à 2 ans, mais des études sont en cours afin de déterminer si ce traitement peut être administré en toute sécurité dès l'âge d'un an. Mais les chercheurs et les médecins vont encore plus loin : et si nous commençons le traitement alors que le bébé est encore dans le ventre de sa mère ?

### Que savons-nous aujourd'hui ?

La mucoviscidose commence à causer des dommages beaucoup plus tôt que nous le pensions. Environ 85 % des bébés présentent déjà des lésions pancréatiques à la naissance. Et environ 1 bébé sur 5 souffre d'une occlusion intestinale grave (iléus méconial), parfois déjà visible à l'échographie prénatale. Des études menées sur des animaux montrent que l'administration précoce de modulateurs peut prévenir ce type de lésion. Et sur le terrain, les premiers rapports montrent que, dans un certain nombre de cas où la maman (n'ayant pas la muco) avait pris du Kaftrio durant la grossesse (situation C), le traitement semble contribuer

à protéger le pancréas et à réduire les problèmes intestinaux.

Cela semble prometteur. Mais d'importantes questions se posent également.

### Est-ce sans danger ?

Les femmes enceintes ont été exclues des études initiales menées sur les modulateurs. Depuis, la plupart des mamans atteintes de mucoviscidose continuent à prendre leurs modulateurs durant leur grossesse (situation A ou B). Il semble que cela soit sans danger, sans problèmes notables pour le bébé après la naissance. Mais on manque de données concrètes concernant la sécurité du Kaftrio pour l'enfant à naître. Il n'existe pas non plus de directives internationales concernant l'utilisation

du Kaftrio : quand faut-il commencer le traitement ? Quelle est la dose sûre et efficace à administrer ? Combien de temps faut-il poursuivre le traitement ? Afin de trouver des réponses à ces questions, des experts internationaux se sont réunis fin 2024 aux États-Unis lors d'un atelier consacré à ce thème.

### Quelles ont été les conclusions des experts ?

Au moment de l'atelier, on comptait environ 20 grossesses dans le monde où des bébés atteints de mucoviscidose étaient traités in utero. Les résultats sont encourageants : chez la plupart des bébés, l'occlusion intestinale a disparu dès le début du traitement au Kaftrio. Trois enfants ont



A. Maman avec muco  
Bébé avec muco



B. Maman avec muco  
Bébé porteur sain



C. Maman porteuse saine  
Bébé avec muco

Figure : trois situations dans lesquelles un bébé peut être exposé à des modulateurs pris par la mère.

■ Mucoviscidose  
■ Porteur sain du gène muco

néanmoins dû subir une intervention après la naissance. L'administration du Kaftrio semblait sans danger tant pour la mère que pour l'enfant. Cependant :

- Aucune étude clinique sérieuse n'a encore été menée afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité de ce traitement prénatal.
- Nous ne connaissons pas encore la dose adaptée ni le timing idéal pour commencer le traitement.
- Les médecins et les parents doivent être bien informés des possibilités et des risques éventuels. Des directives internationales doivent être mises en place.

Tous les cas existants et futurs doivent faire l'objet d'un suivi attentif afin d'en tirer les enseignements nécessaires.

Il est donc urgent de mener une étude clinique afin de déterminer la sécurité, le dosage et la posologie du traitement et de surveiller les effets secondaires éventuels.

### Et maintenant ?

Les chercheurs s'attendent à ce que cette approche se généralise à l'avenir, notamment pour prévenir les atteintes avant la naissance. Mais nous devons d'abord nous assurer que le traitement est sans danger.

Découvrez le témoignage du docteur Marlies Destoop (UMC Utrecht), qui a traité une femme enceinte avec du Kaftrio.

## « Nous testons le Kaftrio chez des femmes en bonne santé portant un bébé atteint de mucoviscidose. »

La docteure Marlies Destoop combine sa formation de pédiatre à la Vrije Universiteit Brussel avec un doctorat à l'UMC Utrecht aux Pays-Bas.

Normalement, sur une échographie de grossesse, les intestins d'un enfant à naître apparaissent sombres. Mais parfois, ils sont presque aussi clairs que du tissu osseux. Ce phénomène, appelé « intestins hyperéchogènes », peut indiquer une mucoviscidose. Le mucus visqueux présent dans l'intestin rend le méconium (les premières selles) plus épais et plus visqueux, ce qui apparaît plus blanc à l'échographie.

La docteure Destoop : « Cela peut dégénérer en obstruction intestinale ou "iléus méconial". Et entraîner des complications potentiellement mortelles, telles qu'une perforation intestinale ou une péritonite. Le traitement ne peut être administré qu'après la nais-

sance. Parfois, un lavage intestinal suffit à résoudre le problème, mais huit bébés sur dix atteints d'iléus méconial doivent subir une intervention chirurgicale. »

Depuis peu, les médecins expérimentent une approche alternative. Ils prescrivent du Kaftrio aux futures mamans, même si elles ne souffrent pas elles-mêmes de mucoviscidose (situation C). On sait qu'une partie du médicament passe dans le sang du bébé via le placenta. L'espoir est que cela permette de résorber la constipation intestinale ou en atténue la gravité. La docteure Destoop : « Le Kaftrio n'est pas encore approuvé au cours de la grossesse. Cependant, nous avons déjà une expérience considérable



avec le Kaftrio administré pendant la grossesse. En effet, les futures mamans atteintes de mucoviscidose (situation A ou B) choisissent de plus en plus souvent de continuer à prendre leur médicament. Jusqu'à présent, nous ne constatons aucun effet grave pour la mère ou l'enfant. »

Il semble donc justifié que les femmes enceintes atteintes de mucoviscidose prennent du Kaftrio. Mais qu'en est-il des femmes qui n'ont pas la mucoviscidose, mais qui attendent un bébé qui en est atteint ? Si cet enfant souffre d'iléus méconial, est-il judicieux qu'elles prennent du Kaftrio ?

Docteure Destoop : « À Utrecht, nous avons eu une maman dans ce cas. Vers 21 semaines, son médecin a constaté une hyperéchogénéicité intestinale à l'échographie. Une amniocentèse a confirmé que le bébé était atteint de mucoviscidose. Après consultation des parents, des médecins, du comité d'éthique et de l'assurance maladie, il a été décidé de commencer le traitement par Kaftrio. La maman était alors

enceinte de 27 semaines. »

Malgré le traitement au Kaftrio, le bébé est né avec une occlusion intestinale. Il a été opéré et se porte heureusement bien aujourd'hui. Les médecins n'ont constaté aucun effet secondaire chez la mère et l'enfant. L'expérience est-elle un échec ?

Docteure Destoop : « Difficile à dire. À notre connaissance, cette approche n'a été testée que sur un groupe restreint de femmes, et toutes les recherches n'ont pas encore été publiées. Dans les deux premiers cas, la mère n'a pris du Kaftrio qu'à partir de 30 à 32 semaines. Chez ces deux bébés, l'occlusion intestinale a disparu avant la naissance. Le timing a-t-il joué un rôle ? Intuitivement, on pourrait penser que plus on commence tôt, mieux c'est. Une autre possibilité est que notre bébé souffrait d'une forme plus grave d'iléus méconial. Peut-être que cela nous a empêchés d'inverser la situation, mais le Kaftrio a peut-être évité des complications plus graves. Ou peut-être que la constipa-

tion a disparu spontanément chez les autres bébés, ce qui arrive dans 20 % des cas. »

Le moment optimal pour débiter le traitement, la dose optimale à administrer, la sécurité du traitement : il reste encore beaucoup de zones d'ombre, reconnaît la docteure Destoop. « Nous devons à présent récolter autant de données que possible concernant la concentration de Kaftrio chez la mère, dans le cordon ombilical, chez le fœtus, etc. Plusieurs études à grande échelle sont actuellement menées auprès de femmes enceintes qui prennent du Kaftrio. Si ce traitement s'avère efficace et sûr, cela devrait conduire à l'élaboration de directives internationales que les médecins pourront suivre et qui permettront un remboursement. » ●

## Et en Belgique ?

De nos discussions avec les médecins des centres muco belges, nous savons que, dans notre pays aussi, certaines mamans ont reçu du Kaftrio durant leur grossesse parce que leur bébé était atteint de mucoviscidose et que des anomalies intestinales avaient été détectées lors de l'échographie prénatale. Les résultats varient d'un cas à l'autre, comme vous pouvez le lire dans l'interview de la Dre Destoop.

Comme le Kaftrio n'est pas encore officiellement approuvé au niveau européen dans ce cas spécifique, l'autorisation de la commission d'éthique de l'hôpital est nécessaire à chaque fois. La maman doit aussi signer un formulaire de consentement.

Les médecins belges soulignent que des recherches supplémentaires sont nécessaires afin de pouvoir utiliser ce traitement de manière plus ciblée avant la naissance. Il est également important que les gynécologues soient bien informés concernant cette possible option thérapeutique.



Docteure  
Marlies Destoop



# « La combinaison modulateurs + nanocorps pourrait révolutionner le traitement de la mucoviscidose. »

Le professeur Cédric Govaerts est directeur de recherche au FNRS, le Fonds de la Recherche Scientifique. Il dirige également le laboratoire Biochemistry and Structural Biology à l'Université Libre de Bruxelles. Avec des équipes de recherche situées aux États-Unis, au Royaume-Uni et en Allemagne, il étudie la protéine CFTR ainsi que les nanocorps, de petits fragments d'anticorps qui pourraient, à l'avenir, permettre un traitement plus léger et une meilleure qualité de vie pour les personnes atteintes de mucoviscidose.

Les résultats des premiers tests sur des systèmes cellulaires ont été très positivement accueillis lors du dernier congrès nord-américain sur la mucoviscidose à Seattle, et ouvrent des perspectives particulièrement prometteuses.

## Pourquoi la protéine CFTR est-elle si importante ?

Prof. Govaerts : « Rares sont les protéines aussi importantes que la protéine CFTR. En formant de petits canaux dans la membrane cellulaire, elle assure un passage efficace des ions chlorure dans des organes vitaux tels que les poumons ou le système digestif. Quand le fonctionnement de la protéine CFTR est perturbé, les conséquences pour la personne affectée sont graves. Mais nos recherches révèlent également que cette protéine possède d'autres propriétés étonnantes. Pour tout vous dire, nous allons de surprise en surprise. C'est la magie de la science ! »

## Pouvez-vous contextualiser la recherche en cours ?

« Chez une personne atteinte de mucoviscidose, la protéine CFTR présente une mutation, comme

par exemple la F508del, qui perturbe son fonctionnement. En conséquence, les ions chlorure ne peuvent plus être correctement transportés à travers la membrane cellulaire. Dans notre jargon, nous parlons alors d'une "déstabilisation" du canal. Ces modifications entraînent des problèmes respiratoires et une prolifération bactérienne, car la couche de mucus naturellement présente dans les poumons devient épaisse et visqueuse. Résultat : des infections récurrentes, même avec des traitements antibiotiques intensifs.

C'est ici qu'interviennent les nanocorps. Leur rôle est de restaurer la stabilité de la protéine CFTR. Pour ce faire, ils agissent en collaboration avec les modulateurs. Ceux-ci aident d'abord la protéine défectueuse à atteindre la

membrane cellulaire (maturation) puis à améliorer le transport des ions chlorure. »

## Quels résultats avez-vous pu observer ?

« En isolant individuellement les anticorps produits par le lama, nous avons pu identifier un nanocorps qui possède les caractéristiques que nous recherchions : il stabilise la protéine CFTR à un endroit précis, là où se situe la mutation F508del. Nous avons ensuite reproduit ce nanocorps en laboratoire via des techniques de biologie moléculaire, puis l'avons testé sur de petits animaux. Ces tests montrent que ce nanocorps améliorerait significativement à la fois la maturation de la protéine CFTR mutée et le fonctionnement du canal, surtout lorsqu'il est combiné avec des modulateurs. Nos résultats s'inscrivent pleinement dans les évolutions spectaculaires de ces dernières années. Alors qu'il y a à peine dix ans, on se concentrait essentiellement sur le traitement des symptômes de la mucoviscidose, nous nous attaquons aujourd'hui directement à la cause moléculaire de la maladie. Notre vision de la mucoviscidose a radicalement changé. »

## Peut-on faire mieux que les traitements par modulateurs ?

« Les modulateurs ont radicalement amélioré la vie de nombreuses personnes atteintes de mucoviscidose, c'est indéniable. Nous savons cependant qu'ils peuvent – et doivent – être améliorés. ►



De plus, certaines mutations ne réagissent pas aux modulateurs, et certains patients, même s'ils sont porteurs des « bonnes » mutations, ne répondent malgré tout pas au traitement.

C'est pourquoi il est nécessaire de développer des alternatives ou de nouvelles thérapies complémentaires, afin que chacun puisse profiter de cette approche révolutionnaire.

Nos recherches visent non seulement à mieux comprendre la maladie, mais aussi à trouver de nouvelles façons de la traiter. Nous savons désormais que nos nanocorps agissent sur la protéine CFTR mutée d'une manière différente de celle des modulateurs. Dès lors, une utilisation combinée de modulateurs et de nanocorps pourrait fournir une réponse synergique, c'est-à-dire un effet

beaucoup plus puissant que la simple addition des deux traitements. Ce que nous observons au laboratoire confirme que cette synergie se produit réellement. Les prochaines étapes consistent à mener des tests sur des animaux plus grands et, si les résultats restent positifs, à entamer les études cliniques.

Par ailleurs, la technologie ARNm, devenue largement connue depuis la crise du Covid-19, ouvre également de nouvelles perspectives. Cette approche n'altère pas l'ADN de nos cellules. Au lieu de cela, le corps reçoit un message génétique temporaire qui indique aux cellules exactement quoi produire pour mieux combattre la maladie.

En administrant des nanocorps sous forme d'ARNm – par exemple via un inhalateur – nous permettons au corps de fabriquer lui-même ces

nanocorps, comme si nous fournissions aux cellules un mode d'emploi provisoire. Cela nous permettrait d'agir directement sur des mutations qui, aujourd'hui, répondent difficilement ou pas du tout aux traitements existants. »

### Quel groupe cible pourra bénéficier du traitement issu de vos recherches ?

« Nos recherches montrent que l'effet synergique obtenu par l'effet combiné des modulateurs et des nanocorps peut, en théorie, améliorer également des mutations qui, jusqu'ici, réagissaient à peine aux médicaments existants, même lorsque des modulateurs étaient prescrits. C'est particulièrement encourageant pour les personnes qui, aujourd'hui, peinent à trouver un traitement adéquat. »

### Les nanocorps peuvent-ils agir sur les mutations de classe 1 ?

« Hélas non. Dans les mutations de classe 1 (stop-mutations), la protéine CFTR est dégradée prématurément et n'est donc pas produite du tout. Sans protéine, les nanocorps n'ont aucune cible sur laquelle agir, et il ne se passe donc rien.

Avec la mutation F508del (classe 2), une protéine est bien présente, même si elle est instable. Cela rend une intervention possible. »

Comment voyez-vous l'avenir ?

« Optimiste ! Nous travaillons sur ce projet depuis environ dix ans et nous avons réalisé d'immenses progrès. Certes, le chemin est encore long. Mais les résultats obtenus, les échanges internationaux et le soutien académique montrent que nous sommes sur la bonne voie. Chaque matin, je pars au labo plein d'enthousiasme. Rien n'est irréversible, tout est possible. » ●

### Le Professeur Cédric Govaerts,

Directeur de recherches au FNRS et professeur à l'ULB

# DES ENZYMES PANCRÉATIQUES VÉGANES : UNE ALTERNATIVE POUR L'AVENIR ?

Depuis les années 40, les pancréas de porc sont utilisés pour fabriquer des suppléments d'enzymes pancréatiques destinés aux personnes dont le pancréas ne fonctionne pas correctement. Mais le monde change, et pour différentes raisons, on recherche une alternative qui n'est pas d'origine animale. Récemment, une entreprise pharmaceutique a mené un essai clinique avec des enzymes pancréatiques issues de champignons, et cela semble fonctionner.

## Creon et Cie : il est temps de trouver des alternatives

Chez environ 85 % des personnes atteintes de mucoviscidose, le pancréas ne fonctionne pas correctement. Cet organe produit les enzymes qui doivent permettre de découper les aliments en petits morceaux dans l'intestin grêle. Faute de quoi, les graisses, les vitamines liposolubles et les protéines sont mal digérées et une grande partie d'entre elles sont évacuées par les selles. Les suppléments d'enzymes comme le Creon aident à résoudre ce problème, et à ce titre, ils sont donc indispensables à de nombreuses personnes. Pourtant, le processus de production de ces suppléments, qui proviennent toujours de porcs, n'a pratiquement pas évolué depuis les années 70. De plus, ces dernières années, la Belgique a connu à plusieurs reprises des pénuries de Creon, ce qui a provoqué beaucoup d'incertitude et de stress. Par ailleurs, de plus en plus de personnes choisissent délibérément des produits d'origine végétale ou évitent les produits dérivés du porc pour des raisons religieuses ou cultu-

relles. Une alternative végétale fiable serait donc la bienvenue.

## L'ANG003 : une combinaison d'enzymes issues de champignons

Cet été, Anagram Therapeutics a publié les premiers résultats d'une étude de phase 1 sur l'ANG003. Une telle étude de phase 1 est la toute première étude menée chez l'homme pour tester la sécurité d'un nouveau médicament et déterminer la dose tolérée. L'ANG003 contient les trois mêmes enzymes importantes que les compléments classiques : la lipase, la protéase et l'amylase, qui facilitent respectivement la digestion des graisses, des protéines et des glucides. La grande différence ? Ces enzymes sont produites par des champignons spécifiques. Elles sont ensuite purifiées, ce qui les rend inoffensives pour l'homme. Au total, 51 personnes atteintes de mucoviscidose et touchées par une insuffisance pancréatique ont participé à l'étude. Le premier jour, elles ont pris un petit-déjeuner riche en graisses, une barre protéinée et des capsules d'oméga-3, sans suppléments d'enzymes. L'absorption

des nutriments a été mesurée. Le cinquième jour, elles ont fait exactement la même chose, mais avec une dose d'ANG003. Différentes concentrations ont été testées.

## L'ANG003 permet une meilleure absorption des graisses que les enzymes porcines

Les résultats étaient positifs : la prise d'ANG003 permet une meilleure absorption des différents nutriments. L'absorption des acides gras oméga-3 était particulièrement remarquable. Une seule dose d'ANG003 permettait d'atteindre un taux d'oméga-3 dans le sang des participants atteints de mucoviscidose aussi élevé que celui des personnes non atteintes, et ce, pendant 24 heures. Des recherches antérieures montrent que les personnes atteintes de mucoviscidose qui prennent des enzymes porcines classiques n'atteignent jamais ces valeurs normales. Étant donné que les acides gras oméga-3 peuvent avoir un effet positif sur la fonction pulmonaire et le risque de poussées d'infections pulmonaires, une meilleure absorption serait donc bénéfique non seulement pour la digestion, mais aussi pour la santé en général.

De plus, l'ANG003 a été bien toléré. Le fabricant prévoit désormais une étude de phase 2 afin de tester le médicament sur un groupe plus important de participants et d'évaluer son efficacité réelle.

**i** Vous pouvez consulter l'article complet (en anglais) en suivant ce lien :

