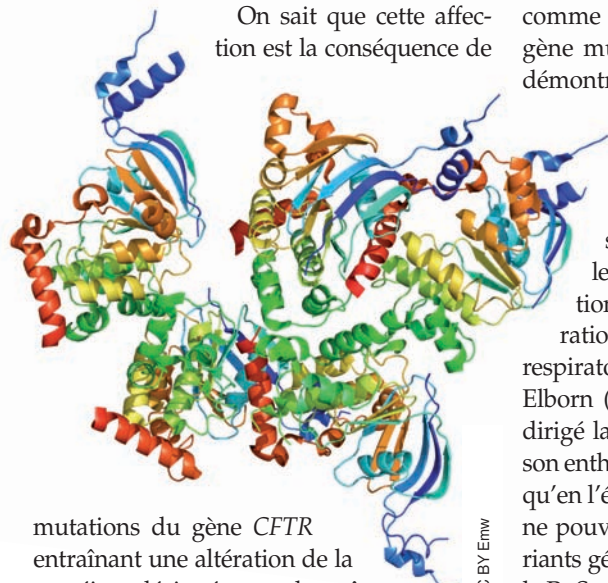


## Mucoviscidose: vers un traitement «génétique»; *Clostridium difficile* vs *Clostridium difficile*

De nouveaux et solides espoirs thérapeutiques semblent désormais bien en vue dans la prise en charge des personnes souffrant de mucoviscidose. Ils résultent d'une étude qui vient d'être publiée dans *The New England of Medicine*<sup>1</sup> – publication associée à un éditorial intitulé «Another beginning for cystic fibrosis therapy», signé du Pr Pamela B. Davis (Case Western Reserve University).

On sait que cette affection est la conséquence de



mutations du gène *CFTR* entraînant une altération de la protéine désignée par le même sigle (*CFTR* pour *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Cette protéine est un canal ionique dont la fonction est de réguler le transport du chlore à travers les membranes cellulaires. Son dysfonctionnement provoque une augmentation de la viscosité du mucus et son accumulation progressive, chronique, dans les voies respiratoires et digestives. La forme clinique la plus fréquente de la maladie associe troubles respiratoires, digestifs et de la croissance. Mais de nombreux progrès thérapeutiques et préventifs ont, ces dernières décennies, permis d'augmenter de manière spectaculaire l'espérance de vie des jeunes malades. En France, par exemple, l'espérance de vie à la naissance est ainsi passée de sept ans en 1965 à 47 ans en 2005.

Après des premiers essais cliniques de petite taille, la revue nord-américaine publie aujourd'hui un travail international de grande ampleur mené auprès de 1108 personnes souffrant de cette affection (homozygotes pour la mutation  $\Delta F508$  de la *CFTR*), âgées de 12 ans et plus: deux phases 3 randomisées en double aveugle contre placebo. Il s'agit

sait d'évaluer (durant vingt-quatre semaines) l'efficacité du lumacaftor (VX-809, Vertex Pharmaceuticals) associé à l'ivacaftor (VX-770, Vertex Pharmaceuticals). L'essai a été mené entre avril 2013 et avril 2014. Soit, en pratique: 600 mg de lumacaftor une fois par jour associé à 250 mg d'ivacaftor deux fois par jour.

Le lumacaftor est généralement présenté comme un «correcteur» expérimental du gène muté de la protéine *CFTR*. Il a déjà démontré son efficacité lorsque son action est potentialisée avec l'ivacaftor. Dans leur dernière publication, les auteurs détaillent les améliorations significatives qu'ils ont observées (dès le quinzième jour) dans le groupe lumacaftor-ivacaftor: réduction des épisodes infectieux et améliorations objectives portant sur la fonction respiratoire et le gain de poids. Le Pr Stuart Elborn (Queen's University Belfast), qui a dirigé la partie européenne de l'essai, a dit son enthousiasme à la *BBC*, tout en précisant qu'en l'état actuel des données, ces résultats ne pouvaient concerner l'ensemble des variants génétiques de la mucoviscidose. Pour le Pr Susanna McColley (Northwestern University), ces résultats sont tout bonnement «révolutionnaires». Plusieurs questions sont désormais soulevées quant aux modalités thérapeutiques – et des évaluations cliniques complémentaires sont bien évidemment encore nécessaires avant que cette nouvelle approche thérapeutique puisse commencer à être proposée en routine aux patients répondeurs.

Pour autant, il semble bien, en marge de la thérapie génique, que ce sont là des résultats hautement prometteurs. Ils apparaissent marquer une nouvelle ère dans le traitement de cette maladie génétique dont la fréquence soulève d'importantes questions pratiques. Ce sont aussi des résultats qui témoignent d'une percée dans le champ de la «pharmacopée génétique». Et ce, un quart de siècle après l'isolement du gène (c'était dans *Science*, en 1989). Une découverte qui devait, aussi, conduire au développement du diagnostic préimplantatoire des embryons conçus in vitro et porteurs de cette mutation.

On sait que l'efficacité des traitements antibiotiques dans les infections à *Clostridium*

*difficile* récidivantes est assez faible et qu'elle diminue lors de chaque nouvelle réinfection. Cette situation explique le développement des démarches thérapeutiques «alternatives», parmi lesquelles des interventions originales sur la micro-écologie intestinale. Des études prospectives cherchent notamment à démontrer l'efficacité de la transplantation de selles par sonde naso-duodénale dans le traitement des infections récidivantes. Cette approche a déjà fourni des résultats prometteurs. Toutefois, la transplantation de selles nécessite encore des investigations complémentaires pour être optimisée et, surtout, codifiée. En toute hypothèse, ces approches soulignent, de manière convergente, l'importance thérapeutique qu'il convient ici d'accorder à cette micro-écologie intestinale.

C'est dans ce contexte que s'inscrit une étude qui vient d'être publiée dans le *JAMA*<sup>2</sup> et qui montre que l'administration orale de spores provenant d'une souche de *Clostridium difficile* non toxique est de nature à réduire le risque de récurrences chez des patients ayant eu un premier épisode infectieux. On parle ici de «bactériothérapie».

Cette étude internationale a été dirigée par

### carte blanche

## Les petits crashes du quotidien

Dans un réseau autour d'une jeune patiente en réinsertion, la responsable soulignait les progrès à faire, d'autant que cette jeune, disait-elle, «n'avait pas de problème psychologique». Dans les situations de conflit, elle répond de façon trop brutale à ses interlocuteurs et surtout, lâche quelquefois tout, quittant son lieu de travail sans plus donner de nouvelles. C'est ce qui a déjà provoqué plusieurs ruptures de formation et mené son médecin traitant à me la référer. Nous avons conclu tous trois qu'elle viendrait nous trouver sitôt qu'une telle crise se produirait.

La jeune femme a grandi au Brésil dans une famille aisée (puis ruinée), au cadre plus que lâche. Elle se rappelle de soirées organisées par ses parents où elle attendait avec



**Dr Michèle Gennart**  
Psychologue-  
psychothérapeute FSP  
Avenue Druey 1  
1018 Lausanne  
gennart@bluewin.ch

le Pr Dale Gerding (Stritch School of Medicine, Loyola University Chicago, Maywood, Illinois). Il s'agissait d'une étude de phase 2, menée contre placebo dans quarante-quatre centres aux Etats-Unis, en Europe et au Canada. Les auteurs ont comparé l'administration de ces spores chez 173 personnes ayant eu un premier épisode d'infection à *Clostridium difficile* traité et guéri. Trois bras avaient été constitués selon le dosage et la durée de

### ... des résultats qui témoignent d'une percée dans le champ de la «pharmacopée génétique» ...

traitement. A six semaines du traitement, il y a eu 11% de récurrences dans le groupe *Clostridium difficile* non toxique versus 30% dans le groupe placebo. Avec la dose la plus efficace (107 spores/jour pendant sept jours), le taux de récurrence est tombé à moins de 5%. Or, dans cette population, il est de l'ordre de 25 à 30%.

La colonisation digestive par la bactérie non toxique est en outre corrélée à la protection obtenue. L'hypothèse la plus vraisemblable est que la souche non pathogène em-

prunte les mêmes voies métaboliques ou d'adhérence et gagne la compétition sur les bactéries pathogènes résidentes et/ou sur celles nouvellement ingérées. Excellente tolérance.

Cette approche originale n'est en rien exclusive des autres pistes explorées contre cette infection. Les auteurs soulignent que les vaccins antitoxines injectables, en cours de développement, «pourraient offrir une protection plus durable». Toutefois, comme la réponse anticorps vaccinale met longtemps avant d'atteindre un taux suffisant (notamment

chez les personnes âgées), la «bactériothérapie» pourrait être une solution transitoire en attendant que les vaccins aient acquis leur efficacité. Les spores non toxigéniques apparaissent comme une nouvelle arme, aux côtés d'autres possibilités thérapeutiques, comme les anticorps monoclonaux antitoxine et la transplantation fécale. La rapidité des effets obtenus et sa tolérance constituent des arguments pour son usage contre les transmissions dans les collectivités à haut risque de contamination, hôpitaux et mai-

sons de retraite.

Le Pr Dale Gerding estime quant à lui qu'il pourrait y avoir une application de cette approche en prévention primaire chez les personnes âgées vulnérables, traitées par antibiotiques et vivant en institution. On observera que toutes ces approches coïncident avec l'intérêt croissant pour une relecture de la physiologie digestive – intérêt dont le succès d'un ouvrage allemand destiné au grand public<sup>3</sup> constitue un éloquent symptôme.

Jean-Yves Nau  
jeanyves.nau@gmail.com

1 Wainwright CE, et al. Lumacaftor–lvacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med* 2015; epub ahead of print.

2 Gerding DN, et al. Administration of spores of nontoxicogenic *Clostridium difficile* strain M3 for prevention of recurrent *C. difficile* infection: A randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:1719-27.

3 Enders G. Le charme discret de l'intestin. 2015. [www.revmed.ch/rms/2015/RMS-N-474/Un-regard-allemand-sur-la-fonction-digestive-et-les-intestins-humains](http://www.revmed.ch/rms/2015/RMS-N-474/Un-regard-allemand-sur-la-fonction-digestive-et-les-intestins-humains)

sa fratrie que tous les hôtes soient tombés sous l'effet de l'alcool pour plonger dans la piscine récupérer les pièces égarées... En Suisse depuis son adolescence, habitant seule un petit studio, elle voit son père lorsque celui-ci n'a plus de domicile et vient s'installer un temps chez elle. Elle est plus proche de sa mère, qui souffre d'une grave dépendance à l'alcool et met sa fille en position de devoir la protéger.

Quant à sa dernière rupture – après six mois où elle nous était apparue si heureuse et fière de travailler – elle en décrit le scénario récurrent : une collègue dit un mot qui la blesse et lui semble injuste ; elle quitte son lieu de travail. Mais elle s'en va en fait pour éviter le pire : «démolir» la personne qui lui fait tant de mal (elle s'est déjà battue à plusieurs reprises). Elle sait qu'elle devrait revenir et reprendre le contact, mais elle n'y arrive pas ; elle se sent coupable et ne sait comment se justifier – ce qui bien sûr aggrave sa faute aux yeux de ses employeurs et d'elle-même.

Toute cette problématique psychopathologique<sup>1</sup> mobilisant les affects brutaux, la tentative de les contenir, leur décharge plus ou moins explosive, leur transformation en forces socialisées positives, est aussi répandue dans le quotidien de la clinique qu'elle est méconnue dans le grand public, si ce n'est dans les cas de violence avérée – comme lors du drame

récent de l'Airbus précipité au sol par son pilote – où tout le système répressif se met en branle sans que l'on n'ait l'impression que la reconnaissance de la problématique et la prévention s'en trouvent améliorées.



Par malchance, la dernière rupture de notre jeune patiente s'est produite le jour où je partais en vacances ; son médecin traitant était également en congé. A notre retour, et en l'absence de certificat médical, elle a été informée de son renvoi. Les référents sont excédés de ses disparitions attestant un manque de professionnalisme, où ils peinent à perce-

voir une dimension de souffrance et d'impuissance psychiques. La patiente, à nouveau marginalisée et désœuvrée, se désespère ; «Je ne sais plus quoi faire, je fais tout sauter ou j'obéis comme un mouton ?» Je l'encourage à garder espoir dans le fait qu'elle arrivera bien, à force de ténacité, à trouver sa place dans notre société. La Suisse représente en effet déjà, à mon sens, un modèle d'intégration de ses jeunes, en promouvant le modèle d'un apprentissage précoce dans le monde professionnel et en proposant une série de passerelles remettant ceux et celles qui ont décroché sur la voie d'une appartenance socio-professionnelle. Puisse notre société mieux reconnaître encore les vulnérabilités psychiques du type de celles de notre jeune patiente et apporter sa contribution à leur prise en charge – pour atténuer tant le malheur que la violence.

1 Celle-ci nous semble décrite au mieux dans le courant anthropopsychiatrique inspiré par Szondi (cf. J. Schotte, Szondi avec Freud. Bruxelles: De Boeck-Université, 1990).