

Thérapie protéique et mucoviscidose : peut-on parler de révolution ?

Pierre FOUCAUD

Conférences de la Société Médicale de Paris

Paris, amphithéâtre de l'ASIEM, 9 octobre 2025

Thérapie protéique et mucoviscidose : peut-on parler de **révolution** ?

Pierre FOUCAUD

Conférences de la Société de Médecine de Paris, **fondée le 2 germinal de l'an IV**
Paris, amphithéâtre de l'ASIEM, **18 Vendémiaire CCXXXIV**

2



Déclaration de liens d'intérêt

Aucun

Plan

1. La mucoviscidose en 2025 : chiffres clés
2. De la description princeps à la découverte du gène : les années sombres
3. 1990-2020 : amélioration progressive du pronostic, étapes par étapes
 - Dépistage néonatal
 - Structuration des centres de soins spécialisés
 - Progrès en transplantation pulmonaire
4. Avancées de la recherche : de la thérapie génique à la thérapie protéique
 - Adapter la prise en charge au vieillissement de la population
5. Conclusion

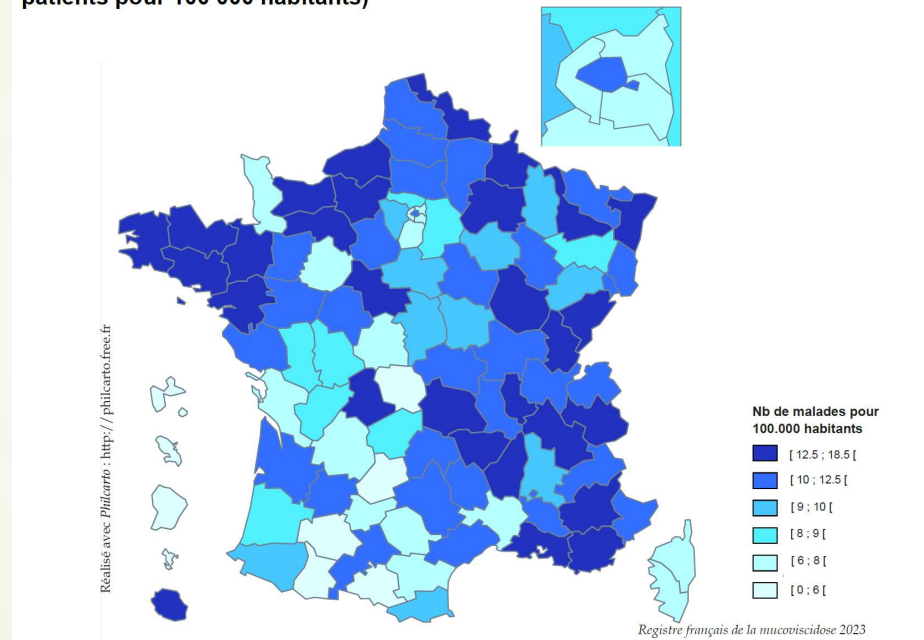
La mucoviscidose en 2025

- 8000 patients (66% d'adultes), d'un âge médian de 24,7 ans (registre national 2024)
- Maladie génétique complexe particulièrement sévère
 - Atteinte combinée des **poumons**, du pancréas, de l'intestin, du foie, des glandes sudoripares, des organes de la reproduction, des sinus, ...
 - Contraintes de soins lourdes (centres spécialisés : CRCM)
 - 833 patients vivent grâce à une greffe bipulmonaire, et seuls 19,7% des malades sont âgés de plus de 40 ans (âge médian au décès : 39 ans)
- Espérance de vie : le ciel semble se dégager pour une majorité de patients (modulateurs de CFTR).
 - La double peine pour les autres



Répartition géographique

Carte 1.1. Prévalence de la mucoviscidose par département de résidence (nombre de patients pour 100 000 habitants)



Les deux départements français les plus touchés
Finistère
Réunion

De la description princeps à la découverte du gène : les années sombres

7



1938 : première description (autopsie)



- Dorothy ANDERSEN, anatomo-pathologiste US
 - Pancréas kystique et fibreux chez des enfants suspects de maladie cœliaque (« cystic fibrosis », maladie à part entière parfois compliquée de bronchectasies, d'obstruction intestinale néonatale). Transmission héréditaire probable (fratries)
 - 1936 : Guido FANCONI (pédiatre suisse) avait décrit des cas de « fibrose kystique du pancréas et bronchectasies », mais en tant que forme clinique particulière de maladie cœliaque
- Contes et légendes de l'Europe du Nord : « *Malheur à l'enfant chez qui un baiser sur le front a un goût salé. Il est ensorcelé et doit bientôt mourir* »
- 1943 : Farber (Boston) repère la viscosité du mucus et propose le terme « mucoviscidosis »
- Devant un enfant suspect de cœliaquie, faisceau d'arguments en faveur d'une CF : selles graisseuses, atteinte pulmonaire, plusieurs cas dans la fratrie, déficit en vit A, enfants enjoués

1953 : test de la sueur !



- Des parents d'enfants atteints avaient noté et rapporté le caractère particulièrement salé de leur sueur
- Été 1948 : canicule sur la côte Est des États-Unis. Importante vague de déshydratation avec prostration chez ces jeunes patients, sans diarrhée aiguë ni vomissements (hypersudation !).
- 1953 : Paul di Sant'Agnese découvre les anomalies électrolytiques dans la sueur (augmentation importante de la concentration des ions chlorure et sodium), et met au point un test diagnostique spécifique à la maladie : le test de la sueur (stimulée par chaleur, puis par pilocarpine)

A l'époque, une maladie strictement pédiatrique, des médecins démunis

- Régime pauvre en graisses débuté dès que possible, supplémentation en vitamine A, extraits pancréatiques en poudre
- Drainage bronchique postural avec clapping, parfois associé aux bronchodilatateurs, proposé au stade de bronchectasies.
- Documentation de la fréquence des infections broncho-pulmonaires chroniques à *S. aureus* et *P. aeruginosa* (pyocyanique). Pénicilline en inhalations ou en injections pour lutter contre le staphylocoque (de nombreuses souches étaient encore sensibles) lors des épisodes d'exacerbation. Pas d'AB efficaces face au bacille pyocyanique
- Mortalité de l'iléus méconial > 50 %, mais l'iléostomie semblait en améliorer les résultats, en attendant qu'une possible alternative à la chirurgie ne soit décrite plus tard (lavement à la Gastrografine).
- Mist tent therapy : sommeil en tente sous une fine brume d'eau



Face à l'adversité, des parents aux abois s'organisent en association



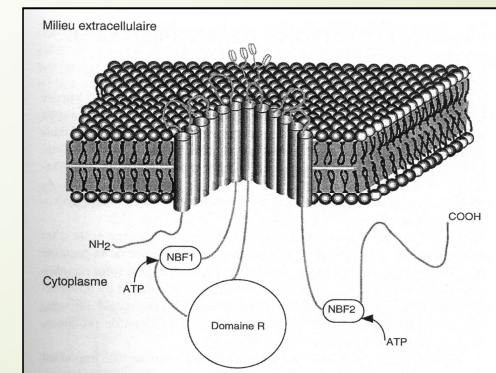
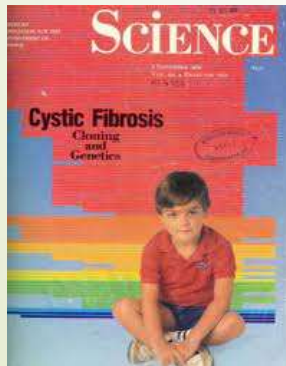
- 1955 : création de la CF Foundation aux USA
- 1959 : création de la Canadian CF Foundation
- 1964 : création de la UK CF Research Foundation Trust
- 1965 : création de l'AFLM

1960-1990 : le traitement symptomatique, très contraignant, se structure

- La **mist tent therapy** est abandonnée, en l'absence de preuve de son efficacité
- Evolution des techniques de **kinésithérapie respiratoire** : du clapping à l'accélération du flux expiratoire
 - Obtention de l'AMK7 pour les séances à domicile
- Progrès de l'**antibiothérapie antipyocyannique** (1980-1985) : commercialisation de la ceftazidime
 - Protocole danois : cures trimestrielles IV en cas d'infection chronique
 - Développement des cures IV à domicile
 - Commercialisation d'antibiotiques antipyo nébulisés
- **Extraits pancréatiques** gastro-protégés permettent un régime normolipidique, donc un meilleur état nutritionnel et une meilleure insertion sociale
- 1^{ère} **greffe cardio-pulmonaire** en France dans la mucoviscidose en 1988
- **1989 : 1^{ère} consultation spécialisée pour adultes** (Dr HUBERT, Cochin)

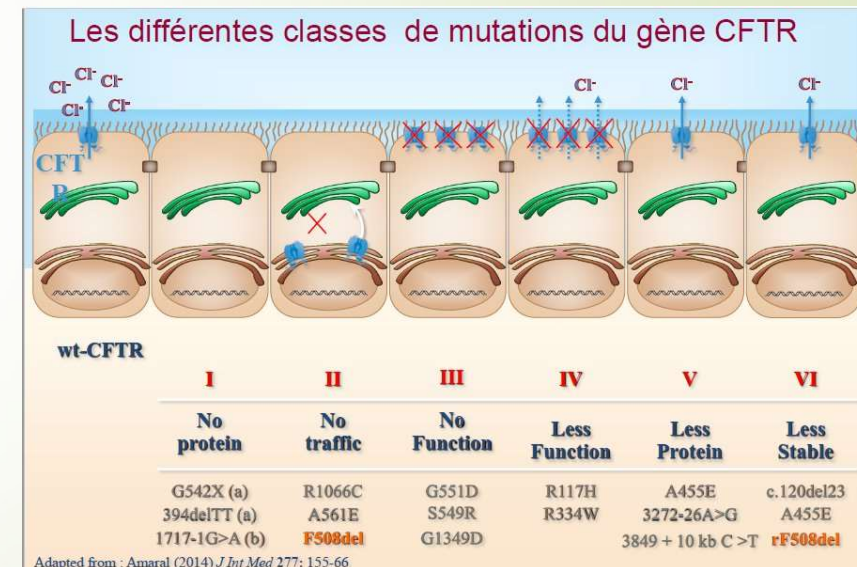
Septembre 1989 : le gène est enfin cloné !

- Sur le bras long du chromosome 7
- Rôle accélérateur capital des assos US et canadiennes
- Gène CFTR de grande taille (27 exons)
- Code pour une protéine transmembranaire, Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator
- Enfin des pistes solides pour la recherche
- Mutation fréquente sur exon 10 : F508del
 - 1990 : mise en place d'un consortium international pour la caractérisation de toutes les mutations, basé à Toronto



Un nombre élevé de variants identifiés

- À ce jour, plus de **2100 mutations** connues; importante contribution des laboratoires de biologie moléculaire français au départ (Brest, Paris, Montpellier, Lyon. . .).
- Classement en **6 classes** de sévérité
 - Mais pas de valeur pronostique individuelle
- En pratique clinique, on distingue les **mutations à fonction minimale** (classes I à III) et **à fonction résiduelle** (classes IV à VI).



1990-2020

Une amélioration progressive du pronostic, étape par étape

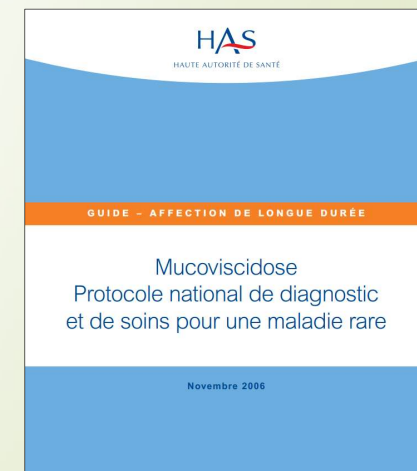


Une étape clé dans le parcours de soins : le dépistage néonatal systématique en 2002

- 1991-1992 : premier essai à partir d'un algorithme TIR/TIR. **Echec**
 - Taux de faux-positifs trop élevé, prise en charge des jeunes nourrissons dépistés insuffisamment protocolisée, bénéfice clinique à la limite de la significativité
- Fin des années 90 : nouvelle stratégie biologique TIR / mutations (kits des 31 les plus fréquentes, informativité de 85%)
 - Très bonne spécificité
 - Les bénéfices nutritionnels et respiratoires ayant été documentés dans plusieurs études internationales, l'AFLM, rebaptisée en 2001 **Vaincre la Mucoviscidose**, engage un plaidoyer auprès des autorités de santé
- 2002 : la France devient avec l'Autriche le premier grand pays occidental à se doter d'un programme national de dépistage néonatal de la mucoviscidose.

... conditionné par des mesures très structurantes !

- Labélisation par le Ministère en 2001 de 51 « **CRCM** », assortie de moyens de fonctionnement
- Parallèlement, **conférence de consensus** sous l'égide de la SFP et de l'ANAES, afin de protocoliser leur prise en charge.
- 2005 : **Plan national maladies rares**
 - 23 **filières** de santé avec centres nationaux de référence, dont 3 filières monopathologie (muco, hémophilie, SLA)
- De l'Observatoire (1992) au **registre national**
- 2006 : Protocole National de Diagnostic et de Soins (**PNDS**) publié par la HAS.
 - 2025 : Mise à jour en cours du PNDS

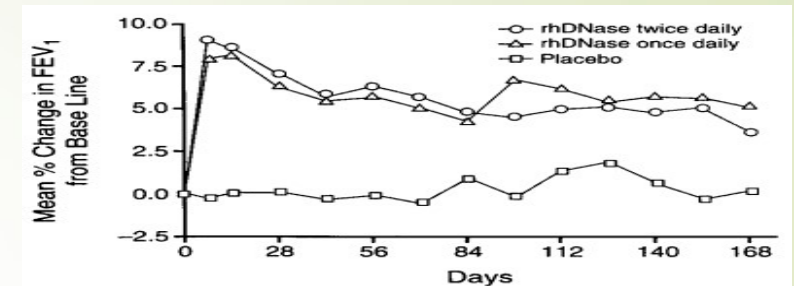


Traitement symptomatique : se renforce

➤ 1994 : dornase alpha nébulisée

Fuchs HJ et al. N Engl J Med 1994, 331: 637-42

968 patients >5 ans - ↑ **VEMS** - ↓ exacerbations

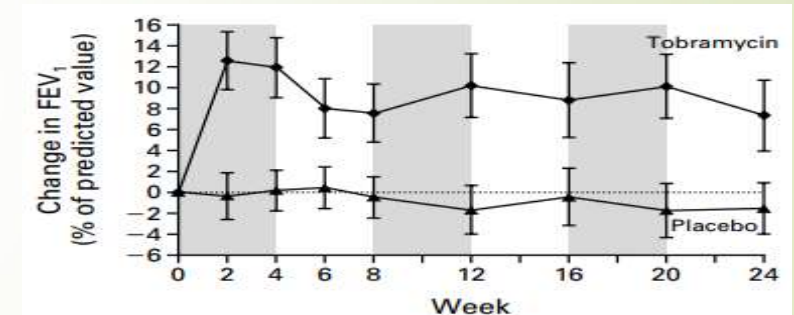


➤ 1999 : Antibiothérapie nébulisée

anti-pyocyanique : Tobramycine solution

Ramsey BW et al. N Engl J Med 1999, 340: 23-30

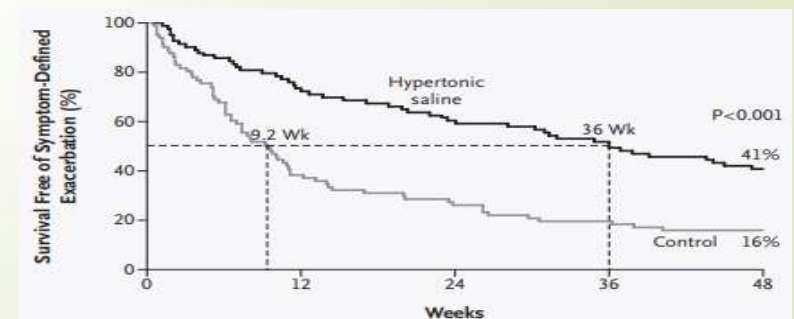
520 patients >6 ans - ↑ **VEMS** - ↓ hospi et PA



➤ 2006 : Sérum salé hypertonique

Elkins MR et al. N Engl J Med 2006; 354:229-40

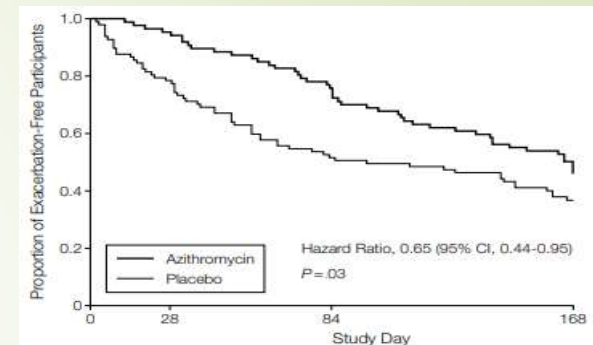
164 patients > 6ans - ↑ VEMS - ↓ **exacerbations**



- 2003 : **L'azithromycine** réduit les exacerbations respiratoires chez les patients infectés chroniques à *Pseudomonas aeruginosa*

Saiman L et al. *JAMA*. 2003 ; 290(13) :1749-56

185 p. > 6ans - ↑ VEMS (p 0.009) - ↓ **exacerbations** - ↑ poids (p 0.02)



- **L'antibiothérapie nébulisée anti-pyocyanique** se diversifie:

- 2008 : Aztréonam-lysine, McCoy KS et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178 : 921–928
- 2011 : Tobramycine poudre, Konstan MW et al. *J Cyst Fibros* 2011; 10:54–61.
- 2013 : Colimycine poudre, Schuster A et al. *Thorax* 2013 ; 68 : 344–50.
- Appareillages innovants adaptés au domicile



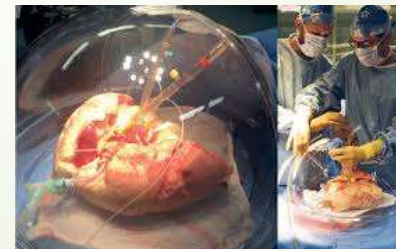
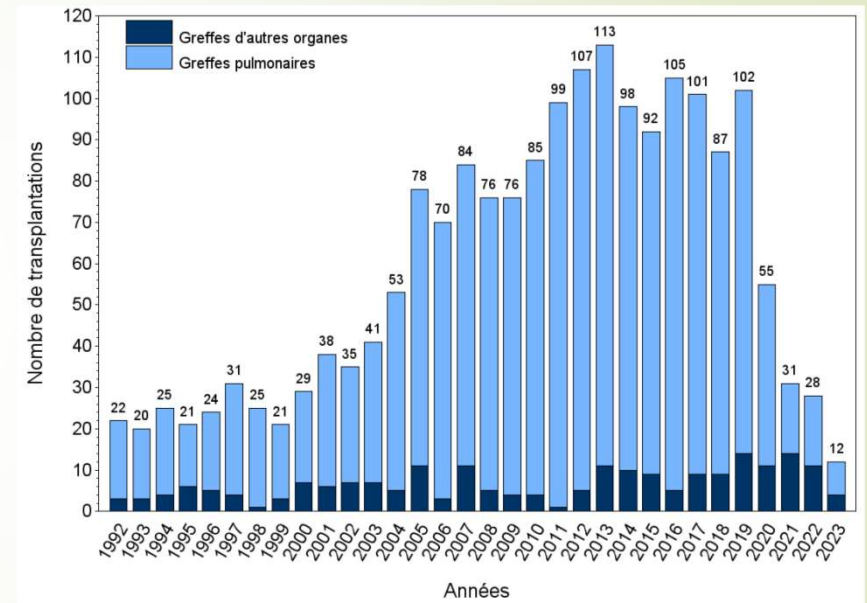
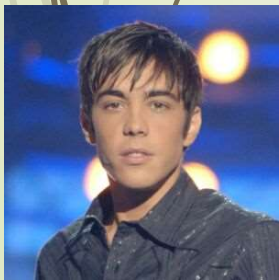
Nébuliseur pneumatique PariBoy®



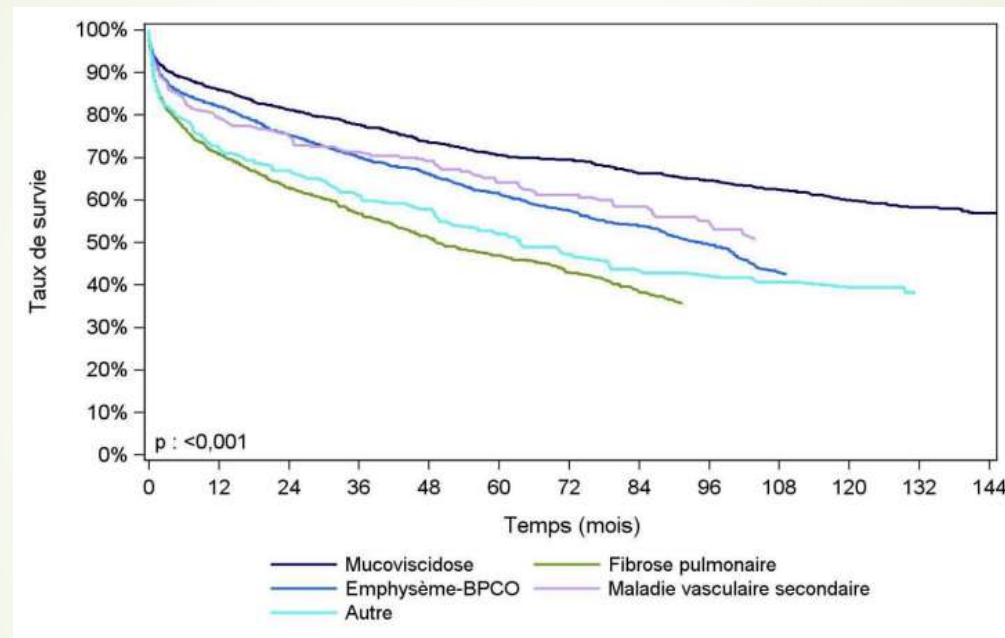
Nébuliseur à tamis E flow®

Progrès en transplantation pulmonaire (1)

- De la greffe cardio-pulmonaire à la greffe bi-pulmonaire
- Augmentation du nombre de greffes pour mucoviscidose
- La mucoviscidose devient la 1^{ère} indication de greffe pulmonaire.
- La procédure de **super-urgence** et la **réhabilitation des greffons ex vivo** en incubateurs vont permettre de réduire très significativement les délais et la mortalité sur liste d'attente.



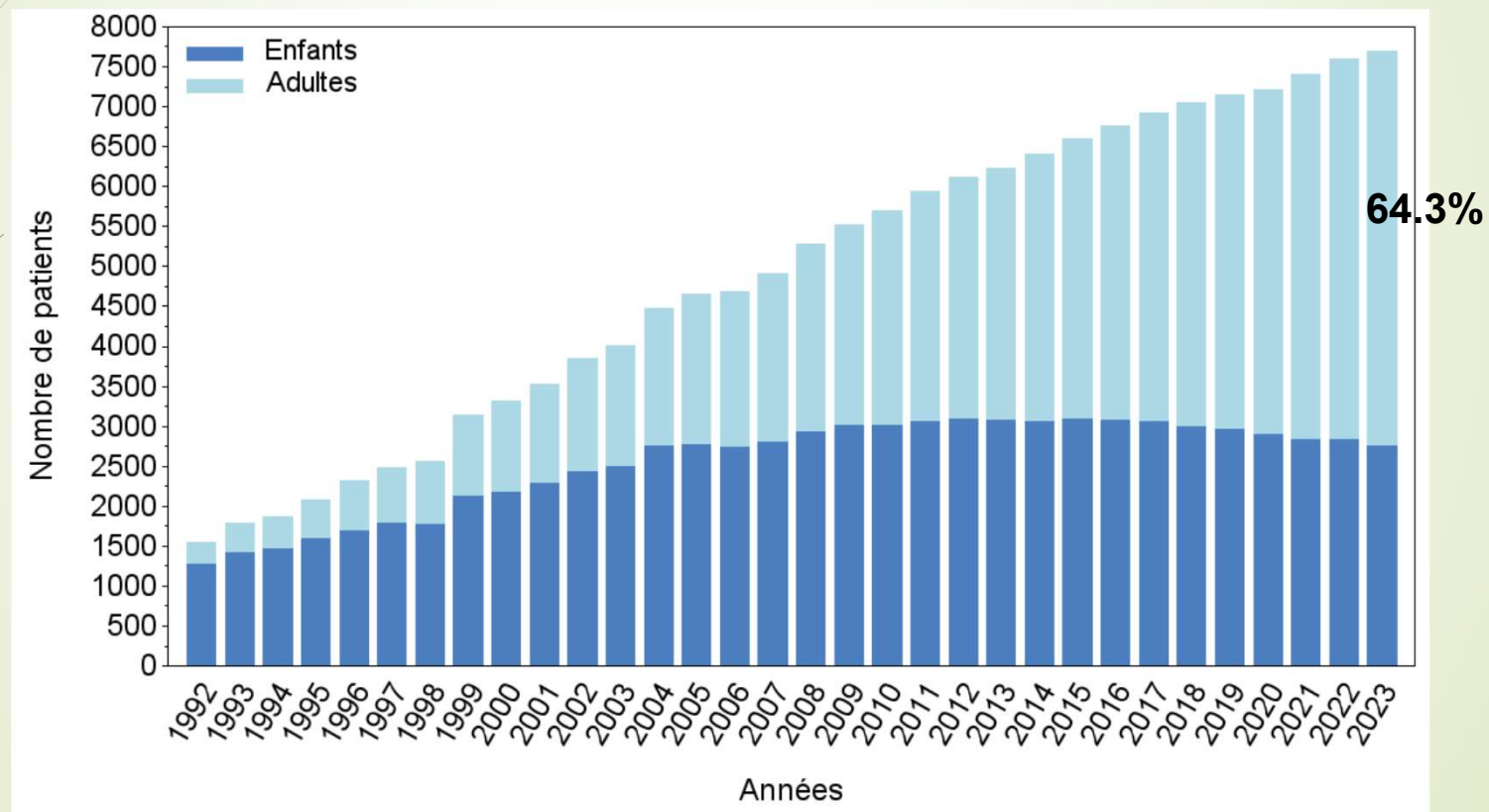
Progrès en transplantation pulmonaire (2)



Courbes de survie du receveur après greffe pulmonaire selon la pathologie

Rapport de l'agence de biomédecine, données extraites de Cristal le 06/11/2023

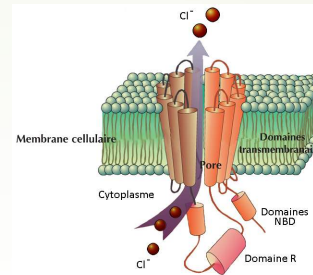
1990-2020 : évolution du pronostic par le renfort du traitement symptomatique (registre national)



Avancées de la recherche : de la thérapie génique à la thérapie protéique



Thérapie génique : débuts prometteurs ...



- D'abord, **comprendre la fonction de la protéine CFTR**
 - Canal ionique régulé par l'AMP cyclique permettant l'échange d'ions chlorure à travers la membrane apicale des cellules épithéliales qui l'expriment + fonction de régulation des canaux Na⁺ adjacents et des mouvements d'eau qu'ils induisent
 - **Protéine CFTR absente ou défectueuse : hyperabsorption d'eau vers la cellule, aux dépens de la phase sol du mucus**
- **Enthousiasme** : la transfection (AAV recombinant) d'une copie saine du gène sur lignées cellulaires CF restaure la perméabilité au Cl⁻
 - Création de **modèles animaux**, notamment de souris mutantes

... mais désillusions dès les premiers essais cliniques



- par aérosols
- Deux types de vecteurs
 - viraux (AAV recombinants défectueux pour la réplication)
 - inertes (liposomes)
- Plusieurs essais internationaux
 - Taux de transfection faible avec vecteurs viraux, inflammation pulmonaire +++
 - Essai à Lyon avec liposomes en 1993 : pas de pb de tolérance mais aucune amélioration fonctionnelle respiratoire

De la thérapie génique à la correction de la protéine défectueuse

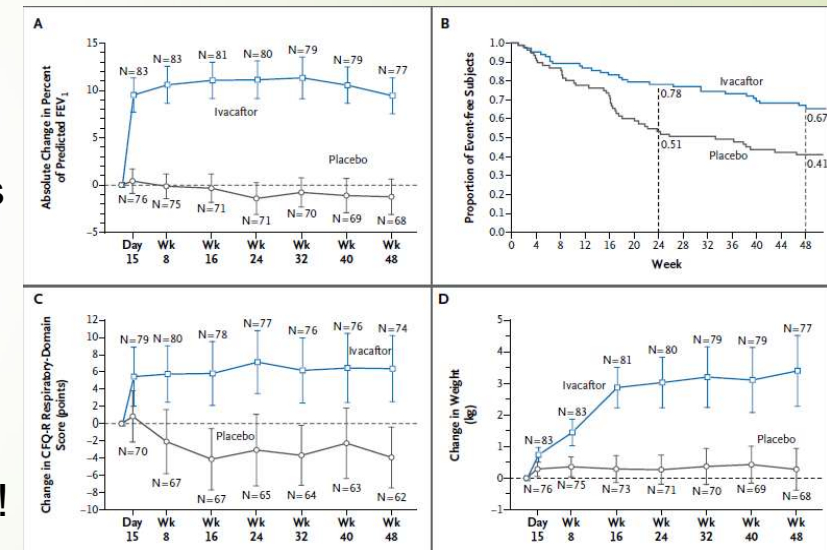


- L'échec de la thérapie génique *in vivo* ouvre la voie de la thérapie protéique.
- Deux approches
 - Conception de molécules modélisées
 - Criblage à haut débit, rendu possible par la standardisation du **signal biologique de restauration de la perméabilité** cellulaire **aux chlorures** (200 000 petites molécules testées).
- Deux types de molécules : les **correcteurs**, qui débloquent le trafic intracellulaire de la protéine défectueuse et l'amènent à la membrane cellulaire, et les **potentioteurs** qui boostent la conductance
- Ces modulateurs de CFTR s'inscrivent dans la **médecine personnalisée**

Coup d'essai, coup de maître !

1^{er} grand succès : l'ivacaftor, potentiateur, (Kalydeco[®], laboratoire Vertex)
en cps

- pour les patients avec mutation G551D
 - Amélioration du VEMS (+ 10%), de la qualité de vie, du poids, réduction des exacerbations
 - **Baisse significative du chlore sudoral**
Ramsey BW et al. NEJM 2011, 365: 1663-72
- Étendu aux autres mutations gating
- Mais protéine peu dégradée, et 2,7% d'éligibles !
- **2012** commercialisation > 12 ans (**2025** : dès 1 mois)



2012-2019, nouveau défi : corriger le défaut de la protéine liée à la mutation dominante (F508del)

- **Nécessité d'associer un correcteur et un potentiateur**
- **Premières bithérapies chez les patients porteurs de mutation F508del : efficacité indiscutable, mais pas du niveau de l'ivacaftor**
 - Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®, laboratoire Vertex)) 1108p. **F508del/F508del**- 24 semaines - ↑ VEMS **2,6 à 4%** ($p < 0.001$)
 - *Wainwright CE et al, NEJM 2015, 373: 220-31*
 - Etudes en vraie vie : l'Orkambi® doit être interrompu près d'une fois sur 5 pour des problèmes de tolérance, hépatique surtout
 - Tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®, laboratoire Vertex) : résultats comparables
 - *Taylor-Cousar JL, NEJM 2017; 377:2013-2023 (F508del/F508del)*
 - *Rowe SM, NEJM 2017; 377:2013-2023 (F508del/mutation à fonction résiduelle)*

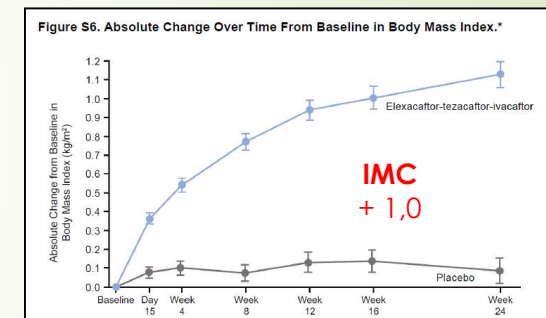
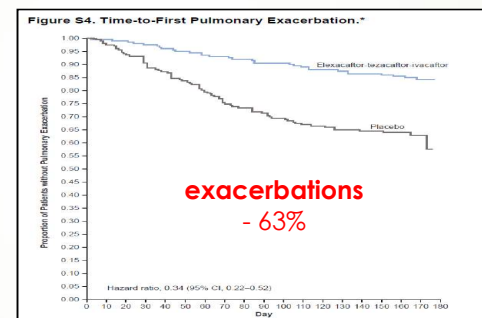
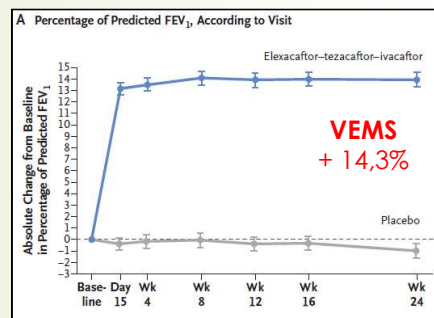
Tensions entre l'état et le laboratoire Vertex autour de la fixation du prix de l'Orkambi



- Présument d'une longue négociation, Vertex opte pour une ATUc pour les patients (> 12 ans)
- L'espoir commence à poindre pour nombre de patients, vite douché par les prétentions financières du labo
- Mais jugeant les pouvoirs publics inflexibles, et la pression associative excessive, la firme réagit unilatéralement :
 - La France est exclue d'une phase 3 évaluant une trithérapie
 - Extension d'AMM pour les 2-11 ans : refus de demande d'ATUc (750 enfants pris en otage pour des motifs purement économiques)
- Tollé conduisant à un rétropédalage ...
- Novembre 2019 : remboursement de l'Orkambi ... 4 ans après l'AMM européenne

Une première trithérapie (2 correcteurs et un potentiateur) pour les patients F508del (F/F ou F/MF)

- Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio[®], laboratoire Vertex, en cps)
 - Middleton PG, NEJM 2019, 381:1809-19 (F/FMF)



- Heijermann HGM, Lancet 2019, 394:1940-1948 (F508del/F508del)
- Effets systémiques : baisse remarquable du Cl⁻ sudoral
- Bon profil de sécurité : rares arrêts de traitement pour effets indésirables
 - Atteinte hépatique, troubles anxiodépressifs
 - Souvent transitoires : rashes cutanés, acné, diarrhée, maux de tête, troubles du sommeil

Mise en place d'une ATUn pour les patients les plus sévères

- Financée par ... Vertex !
- VEMS < 40%, candidats à une greffe bipulmonaire à plus ou moins brève échéance
- Un pari : patients jusque-là exclus des essais cliniques
- De décembre 2019 à juin 2021 : 480 patients
- Résultats extraordinaires
 - « Effet purge » fréquent à l'initiation du traitement
 - Amélioration très sensible de la fonction respiratoire (+15% de VEMS les sortant du projet de greffe), de l'état nutritionnel, de l'état général, de la qualité de vie ... et de la fécondité
 - Passage de 86 à 17 greffes bipulmonaires/an pour muco entre 2019 et 2021

Mise sur le marché : procédures accélérées

- Août 2020 : AMM européenne (F/F et F/MF > 12 ans)
- CT de la HAS (instruction rapide) : SMR important, ASMR 2
- CEPS saisi janvier 2021
 - Vertex (en position très favorable : ASMR, ATUn) propose un prix élevé +++
 - Négociations âpres et longues
 - Des pays européens de plus en plus nombreux actent le remboursement, dont pays « frontaliers » (Suisse, Allemagne, Luxembourg, Irlande, UK). Colère, angoisse, incompréhension des patients français sur les RS
 - VLM, sur une ligne de crête, multiplie les prises de contact en off avec Ministère, CEPS (deux auditions dérogatoires en séance plénière), la firme. Alliés de circonstance : pandémie de COVID, présidence française de l'UE, les ATCD de Vertex en France, les économies attendues dans le parcours de soins. Mais pas de com possible
- Avril 21 : AMM européenne pour les patients > 12 ans avec au moins une F508del
- Mai 21 : en Australie, Vertex claque la porte des négociations
- 1^{er} juin 21 : courrier ultimatum de VLM et l'AGL adressé au Ministère et à Vertex
 - Plan média national (campagne d'affichage + témoignages patients vidéo)
 - Procédure judiciaire



26 juin 2021 : annonce du remboursement de Kaftrio®

- Par Olivier VERAN lors de l'AG de Vaincre à Tours
- > 12 ans pour tout porteur d'au moins une F508del
 - **2025** : dès 2 ans (sous forme de granulés)
- Enorme émotion dans la communauté des patients.
- La France, 10^{ème} pays européen



Les patients sous modulateurs aujourd'hui

- Kaftrio indiqué dès l'âge de 2 ans (accès précoce)
 - EIG spécifiques : hyperactivité, cataracte chez le jeune enfant
- 5580 patients sous modulateurs (données Registre 2024), soit 79% de la population hors greffés pulmonaires : 5341 sous Kaftrio, 100 sous Kalydéco, 82 sous Orkambi, 57 sous Symkevi
- Greffés pulmonaires : rien à espérer sur le plan respiratoire, ce d'autant que potentielles interactions médicamenteuses avec les traitements antirejets. Une trentaine d'entre eux sont traités (polypose naso-sinusienne +++) après évaluation individuelle du bénéfice/risque
- Cadre de prescription compassionnelle (ANSM) original pour les patients **non F508del et non gating**
 - Mai 2022 pour > 12 ans sévères
 - Juin 2023 pour > 6 ans sans critères de sévérité
 - 50% de bons répondeurs (**320** sur 650) après 2 mois de « test thérapeutique », corrélés à des tests in vitro sur lignées de cellules nasales
- juin 2025 : extension d'AMM européenne aux patients atteints de mucoviscidose âgés de 2 ans et plus non 508del, porteurs d'au moins une mutation qui ne soit pas de classe I
 - Septembre 2025, extension du CPC aux > 2 ans (environ 50 enfants supplémentaires)
- A terme, 92% d'éligibles hors greffés pulmonaires
- La France, leader international pour l'accès au Kaftrio

Le coût pour la collectivité



- Le coût réel du Kafrio pour l'Assurance Maladie : inconnu
- Prix facial : 459 millions € en 2023, pour environ 5000 patients (soit 92 k€/an/patient), montant manifestement décorrélé de son coût de recherche/développement et de production
- Remises de la firme à l'État négociées dans le plus grand secret
- Chiffres à placer en regard du nombre de vies sauvées et de la spectaculaire atténuation des contraintes de soins. De 2019 à 2023, la greffe pulmonaire pour mucoviscidose passe de 89 à 8 par an
- Traitement à vie ne pourra être générique avant 2032 (protégé par son statut européen de médicament orphelin)
- Volonté pour les pouvoirs publics de renégocier le prix à la baisse, mais Vertex en position de force
 - Situation de monopole par la qualité de son département R&D
 - Réévaluation par HAS (24 septembre 25) de l'ASMR de Kafrio après 3 ans de suivi en vraie vie : de niveau 2 à niveau 1 (exceptionnel)

Amélioration du service médical rendu majeure (ASMR I)

- 7 études d'extension en ouvert, portant sur 1 266 patients (dont 180 6-12 ans et 71 2-6 ans) avec un suivi allant jusqu'à 4 ans : maintien du bénéfice clinique observé dans les études initiales sur fonction pulmonaire, fonction CFTR (taux de chlorures dans la sueur), paramètres nutritionnels, diminution du nombre d'exacerbations pulmonaires
- Données du Registre (« de qualité remarquable »)
 - Diminution du nombre d'hospitalisations, de la consommation de soins (antibiotiques, recours à la nutrition entérale), effondrement du nombre de transplantations pulmonaires et des décès (62 décès en 2018, 40 en 2023)
- *ASMR 1 au cours des 10 années écoulées : **Glivec** dans le cadre du traitement des leucémies myéloïdes chroniques philadelphie +, **Orphacol** pour les déficits en acide cholique et le vaccin vivant atténué contre le virus Ebola (**Ervebo**)*

Au plan international



- Coût prohibitif pour nombre de gouvernements et assureurs de santé privés confrontés à un nombre élevé de patients (Amérique du Centre et du Sud, Moyen-Orient, Afrique du Nord, Europe de l'Est)
- Instauration récente d'un don par l'industriel pour les patients d'Ukraine, d'Égypte, d'Inde et du Pakistan.
- Des voix s'élèvent pour exiger du laboratoire Vertex, dont la santé financière est éclatante, la délivrance de **licences volontaires** aux fabricants de génériques, afin qu'ils puissent distribuer, avec profit, des médicaments abordables permettant de sauver des vies, comme cela a pu être fait face à l'épidémie de VIH. Au niveau européen, des achats groupés pourraient dégager de substantielles économies d'échelle.

Une véritable révolution, mais pas un médicament miracle

- Ne guérit pas (effet suspensif)
- Ralentit +++, mais n'enraye pas l'évolution
- Excellents résultats pulmonaires, moins bons digestifs
- Quelques mauvais répondeurs
- EIG
- Recul insuffisant en matière d'EIG rares et d'espérance de vie (bien distinguer les sous-populations en fonction de l'âge à l'initiation du traitement)
- D'ailleurs, une nouvelle trithérapie de Vertex devrait obtenir son AMM européenne en 2026 (AMM FDA en déc 24) : vanzacaftor/tezacaftor/deutivacaftor, ou **Alyftrek**® (une seule prise quotidienne de comprimés, vs 2)

Adaptation de la prise en charge au vieillissement de la population



Diabète

- du repérage précoce de l'intolérance au glucose à la protocolisation de l'insulinothérapie
- Amélioration des outils de surveillance

Atteinte cardio-vasculaire

- Frost F et al, Prevalence, risk factors and outcomes of cardiac disease in cystic fibrosis: a multinational retrospective cohort study, Eur Respi J 2023, 62:2300174*

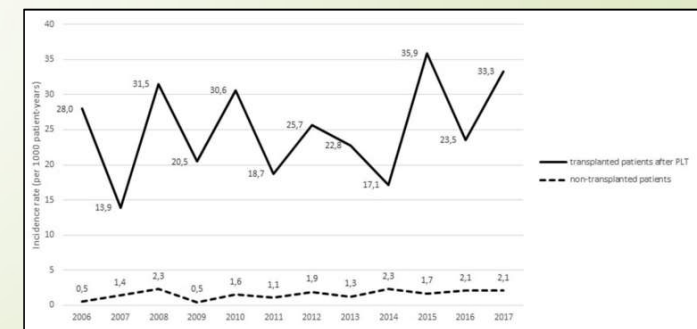
Syndrome anxio-dépressif

- Meilleure prise en charge et dépistage

Cancer

- Rousset-Jablonski et al, Cancer incidence and prevalence in cystic fibrosis patients with and without a lung transplant in France, Front Public Health 2022, 10: 1043691*

	Unadjusted analysis					
	CF	Events	Non-CF	Events	HR (95% CI)	p-value
MACE	6265	433	3 754 639	121 921	1.75 (1.59-1.92)	<0.001
Myocardial infarction	6265	227	3 754 639	52 566	2.08 (1.82-2.37)	<0.001
Heart failure	6265	129	3 754 639	48 144	1.31 (1.10-1.55)	<0.001
Atrial fibrillation	6265	148	3 754 639	49 233	1.48 (1.26-1.73)	<0.001



Adaptation de la prise en charge au vieillissement de la population

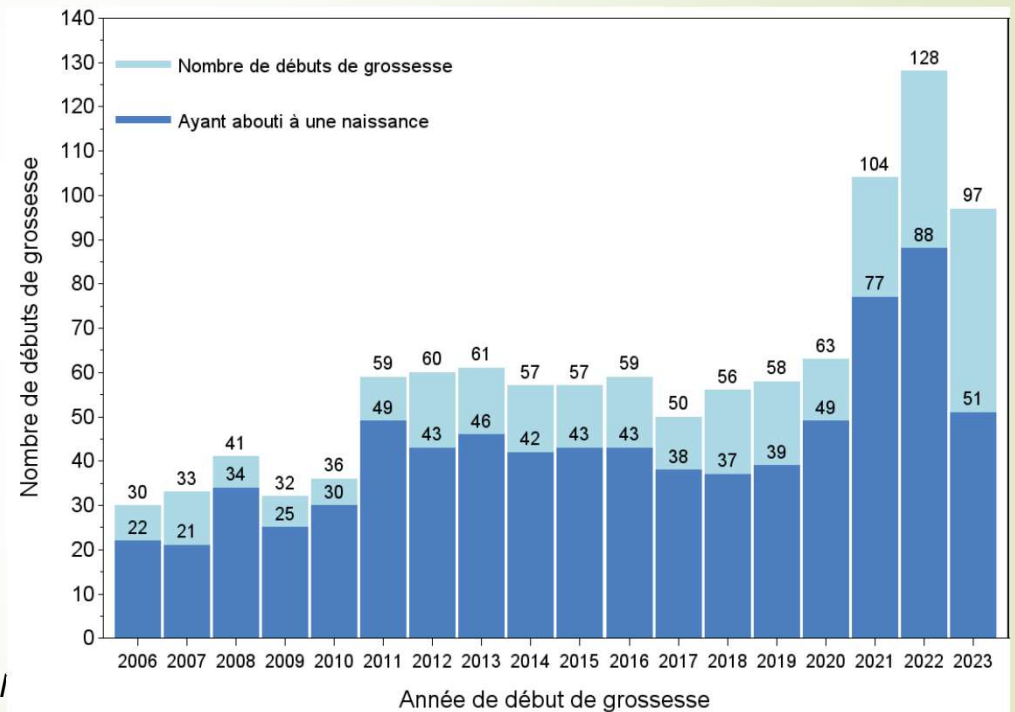
➤ Meilleure prise en charge des grossesses

- Réseaux de prise en charge
- Développement de l'AMP
- Chez l'homme, l'ICSI remplace le plus souvent le don de sperme

➤ Nouveaux sujets d'intérêt

- La parentalité
- La vie professionnelle
- La vie intime

Simonnet-Bisson F et al, Intimacy and sexual life of females with cystic fibrosis, JCF 2024



Conclusion

- **Les spectaculaires progrès des 30 dernières années, fruits d'une synergie exemplaire**
 - Équipes des CRCM
 - Associations de patients (VLM, AGL)
 - Industrie pharmaceutique
 - Labos de recherche
- **La trithérapie protéique ETI : une révolution thérapeutique, pas un médicament miracle**
- **De nouveaux défis pour les prochaines années**
 - De nouveaux modulateurs de CFTR
 - Des solutions pour les doubles codons stop/mutations épissage sévères
 - Nucléotides antisens
 - ARNm
 - Développement de thérapies génétiques (ciseaux moléculaires notamment)
 - Amélioration du pronostic des greffés pulmonaires (dysfonction du greffon, complications des immunosuppresseurs)



Merci pour votre attention

