

composantes fréquentielles de l'onde lors des multiples réflexions internes. Elles produisent ce qu'on nomme une «résonance de Mie» – on parle aussi de résonances en mode de chuchotement en galerie, par analogie avec l'acoustique. De même, quand on synchronise les poussées communiquées à une balançoire sur le rythme précis de son mouvement pendulaire naturel, la balançoire s'élève de plus en plus haut. Les résonances de Mie sont très localisées en longueur d'onde et augmentent l'intensité lumineuse de façon importante.

Si les ondes piégées dans la gouttelette contribuent au phénomène de la gloire, cela signifie qu'elles finissent par en ressortir, mais comment ? De la même façon qu'elles y sont entrées : par effet tunnel.

En résumé, trois contributeurs potentiels pouvaient expliquer les gloires : les rayons qui heurtent « frontalement » la gouttelette et sont renvoyés dans la direction incidente ; les rayons rasants qui y pénètrent *via* les ondes de surface de van de Hulst ; et les rayons qui entrent et ressortent par effet tunnel, dopés au passage par des résonances de Mie.

Grâce à divers traitements mathématiques de l'expression établie par Mie, j'ai évalué ces trois contributions : la première en 1969, la deuxième en 1977 avec Vijay Khare, alors chercheur à l'Université de Rochester, aux États-Unis, et la troisième en 1994, avec Luiz Gallisa Guimarães, de l'Université fédérale de Rio de Janeiro, au Brésil. En 2002, j'ai entrepris des analyses précises pour déterminer laquelle prédomine. J'en ai conclu que la contribution essentielle provient des rayons introduits par effet tunnel et ayant subi des résonances de Mie. Les gloires sont donc une manifestation macroscopique d'un effet tunnel subi par la lumière.

Des gloires au climat

Outre la satisfaction intellectuelle d'avoir enfin compris le principe des gloires, nos recherches pourraient avoir d'importantes applications. Désormais, nous connaissons mieux les résonances de Mie, notamment exploitées par certains lasers utilisant des microgouttelettes d'eau et des microsphères solides. De plus, la compréhension de la diffraction par des gouttelettes est capitale pour évaluer le rôle que les nuages auront dans le changement climatique.

En effet, l'eau est transparente dans le domaine visible, mais, à l'instar du gaz carbonique et d'autres gaz à effet de serre, elle absorbe certaines longueurs d'onde dans l'infrarouge. Et comme les résonances de Mie impliquent généralement d'innombrables réflexions internes, et donc de longues trajectoires à l'intérieur des gouttelettes, il est possible qu'une minuscule gouttelette absorbe une quantité importante de rayonnement, surtout si l'eau contient des polluants qui l'assombrissent. L'évolution de la couche nuageuse moyenne – qui reste à préciser – contribuera-t-elle alors au réchauffement de la Terre en piégeant les rayons infrarouges ? Ou préservera-t-elle au contraire la fraîcheur de la planète en réfléchissant

LA CONTRIBUTION ESSENTIELLE PROVIENT des rayons introduits dans la gouttelette par effet tunnel et ayant subi des résonances de Mie.

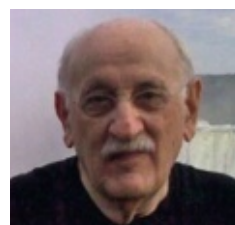
davantage la lumière du Soleil et en la renvoyant dans l'espace ? On l'ignore encore.

Nous avons tout de même progressé. Plusieurs simulations de la diffusion de la lumière par les nuages ont été réalisées depuis une dizaine d'années. L'expression mathématique établie par Mie a ainsi été calculée pour un petit nombre de diamètres de gouttelettes, que l'on pensait représentatifs.

Cette restriction a réduit le temps de calcul, mais reste problématique. Comme je l'ai montré en 2003, elle peut entraîner des erreurs allant jusqu'à 30 pour cent sur la quantité de lumière absorbée par les nuages dans des bandes étroites du spectre. En outre, elle risque de masquer des phénomènes importants tels que des résonances : par exemple, si on effectue les calculs pour des gouttelettes de un, deux, trois, etc., micromètres, on peut manquer une résonance à 2,4 micromètres. Le peu de précisions de ces simulations a été confirmé en 2006 par une étude qui a pris en compte la répartition des tailles de gouttelettes dans l'atmosphère. Ces dernières années, les modèles ont été actualisés pour inclure des incréments de taille de gouttelettes plus petits.

Wigner l'avait noté : des résultats, même issus de supercalculateurs de dernière génération, sont inutiles sans une compréhension physique du phénomène. À méditer, peut-être, la prochaine fois que vous prendrez place près d'un hublot. ■

L'AUTEUR



Moyses NUSSENZVEIG est professeur émérite de physique de l'Université fédérale de Rio de Janeiro, au Brésil. Il a reçu le prix Max Born de la Société américaine d'optique en 1986.

✓ BIBLIOGRAPHIE

H. M. Nussenzveig, *Light tunneling*, *Progress in Optics*, vol. 50 (éd. E. Wolf), Elsevier, 2007.

C. S. Zender et J. Talamantes, *Solar absorption by Mie resonances in cloud droplets*, *Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer*, vol. 98(1), pp. 122-129, 2006.

H. M. Nussenzveig, *Light tunneling in clouds*, *Applied Optics*, vol. 42(9), pp. 1588-1593, 2003.

H. M. Nussenzveig, *Diffraction Effects in Semiclassical Scattering*, Cambridge University Press, 1992.

MUCOVISCIDOSE

À la recherche des mutations génétiques en cause

Steven Rowe, John Clancy et Eric Sorscher

Une meilleure compréhension des mécanismes biologiques responsables de la mucoviscidose devrait aboutir à la mise au point de nouveaux médicaments.

L'ESSENTIEL

✓ La mucoviscidose est une maladie héréditaire grave, la sécrétion d'un mucus épais entraînant des difficultés respiratoires et digestives.

✓ Le gène codant la protéine CFTR, impliquée dans la régulation des ions chlore, est muté.

✓ Plusieurs mutations ont été identifiées, ce qui explique que la maladie est plus ou moins grave.

✓ De nouveaux traitements visant à compenser les anomalies de la protéine CFTR sont en cours d'essais cliniques.

En 1989, les scientifiques ont découvert le gène responsable de la mucoviscidose, une maladie souvent grave, qui touche plus de 70 000 personnes dans le monde dont 5 000 à 6 000 en France. Avec l'identification du gène, il semblait qu'un traitement, attendu depuis longtemps, allait bientôt être disponible. La version normale du gène, introduite dans l'organisme du malade, devait produire des protéines fonctionnelles. L'espoir était grand pour les malades souffrant de mucoviscidose, qui décédaient en général avant d'avoir 30 ans. Aujourd'hui, ce seuil fatal a été repoussé d'une dizaine d'années pour la moitié des malades. Restait une question cruciale : les généticiens seraient-ils capables d'insérer de façon fiable le gène normal dans l'organisme des malades ?

La tâche se révéla plus compliquée que prévu. Bien que les généticiens aient réussi à construire des virus pour transporter des copies du gène « thérapeutique » dans les cellules des malades, les virus étaient peu efficaces et rapidement détruits par le système immunitaire du malade. À la fin des années 1990, on dut se rendre à l'évi-





1. LE POUMON D'UNE PERSONNE ATTEINTE DE MUCOVISCIDOSE contient un mucus épais (à gauche), ce qui n'est pas le cas dans un poumon normal (à droite). Ce mucus visqueux perturbe la respiration et favorise les infections pulmonaires.

dence: il fallait trouver une autre approche pour vaincre la mucoviscidose.

Simultanément, les biologistes cellulaires avaient entrepris de déterminer les caractéristiques de la protéine normale, comment elle fonctionne et ce qui cause les symptômes de la mucoviscidose. Ils ont cherché à déterminer la structure tridimensionnelle de la protéine, et pourquoi la protéine anormale ne remplit pas ses fonctions. Au lieu de créer des protéines normales en remplaçant le gène muté par le gène fonctionnel – comme on le ferait avec la thérapie génique –, les biologistes se sont fixé un objectif différent: trouver un médicament améliorant le fonctionnement de la protéine défectueuse. Ce faisant, on ne guérirait pas les malades, mais on leur permettrait de vivre plus longtemps et en meilleure santé.

Aujourd'hui, grâce à une compréhension plus précise de la maladie, plusieurs nouveaux composés sont en phase finale d'essais cliniques, et l'un d'entre eux semble prometteur pour certains malades. En cas de succès, il serait le premier médicament qui s'attaque à la cause de la mucoviscidose, au lieu d'en traiter les symptômes. Par ailleurs, des études préliminaires indiquent que ces nouveaux traitements potentiels agissent aussi contre des maladies plus communes, telles la bronchite, la sinusite chronique et la pancréatite.

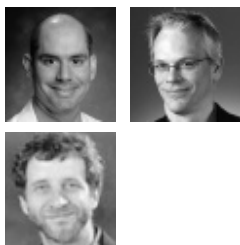
Une anomalie du transport du sel

Les biologistes ont d'abord cherché à comprendre quel mécanisme biologique est en cause dans la mucoviscidose. Ils savaient depuis longtemps que la maladie résulte d'une anomalie du transport du sel (le chlorure de sodium) à travers les membranes cellulaires. Normalement, une molécule nommée canal chlore régule le flux des ions chlore qui entrent et sortent des cellules. Quand des ions quittent une cellule pour s'accumuler dans le milieu extracellulaire, des molécules d'eau diffusent vers l'extérieur des cellules, de sorte que les concentrations de ces ions s'écartent peu de leur valeur moyenne.

Or le gène responsable de la mucoviscidose code un canal chlore, nommé régulateur de la conductance transmembranaire de la mucoviscidose ou CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*). Cette protéine, de quelque 1500 acides aminés, se replie en une structure complexe, composée d'un assemblage

John Hendrix

L'AUTEUR



Steven ROWE est maître de conférences en pneumologie pédiatrique, physiologie et biophysique à l'Université de l'Alabama, aux États-Unis.

John CLANCY est professeur de pneumologie pédiatrique à l'Hôpital pour enfants de Cincinnati et à l'Université de Cincinnati, aux États-Unis.

Eric SORSCHER est professeur de médecine, physiologie et biophysique à l'Université de l'Alabama.

tridimensionnel de boucles et de feuillets, qui s'organisent en spirales formant plusieurs sous-sections. Quand le canal CFTR est fonctionnel, les mouvements des ions chlore s'accompagnent d'un flux d'eau qui fluidifie le mucus tapissant les voies respiratoires. C'est aussi le cas dans les intestins, le pancréas et le foie, le canal CFTR pouvant également réguler le flux d'autres ions, tels que les ions bicarbonate.

Chez les malades atteints de mucoviscidose, le gène CFTR est muté, de sorte que le canal ne fonctionne pas correctement. Dès lors, les ions chlore – et surtout l'eau – restent piégés dans les cellules, si bien que le mucus n'est pas fluidifié : c'est ce mucus déshydraté et épais qui perturbe divers mécanismes physiologiques. Dans les poumons, l'obstruction des voies aériennes par le mucus, qui ressemble à un gel, perturbe la diffusion de l'oxygène dans les sacs alvéolaires et transforme la respiration en une « tentative de respirer avec les mains de quelqu'un plaquées sur le visage », comme l'a décrit un de nos jeunes patients. De surcroît, le mucus visqueux favorise les infections bactériennes graves,

ments ont été développés pour libérer les voies aériennes, lutter contre les infections ou fluidifier les sécrétions pulmonaires. Un apport complémentaire en vitamines et en enzymes améliore la digestion. C'est notamment grâce à ces mesures que la moitié des patients atteints de mucoviscidose vivent aujourd'hui jusqu'à 37 ans, voire davantage. Aucun de ces traitements ne s'attaque cependant à la cause de la maladie : le flux insuffisant des ions chlore et d'autres ions vers l'extérieur des cellules.

Trois principaux types de mutations

Pour rétablir ne serait-ce que partiellement les fonctions d'un canal chlore, il faut d'abord identifier ses anomalies. En testant des échantillons d'ADN de malades du monde entier, les généticiens ont découvert plus de 1 600 mutations différentes dans le gène CFTR responsable d'une forme grave de la maladie. Les conséquences sur la protéine CFTR se répartissent en plusieurs groupes. Dans les trois groupes les mieux étudiés, le canal synthétisé est tronqué, il ne se met jamais en place dans la membrane cellulaire, ou il a une forme normale, mais est incapable de s'ouvrir et d'assurer le transport des ions chlore. Un médicament compensant l'une des trois anomalies serait inefficace pour les deux autres. Par conséquent, il est vraisemblable que, pour soulager tous les malades atteints de mucoviscidose, il sera nécessaire de développer différents médicaments, chacun visant à compenser les conséquences d'un type des mutations génétiques responsables de la maladie.

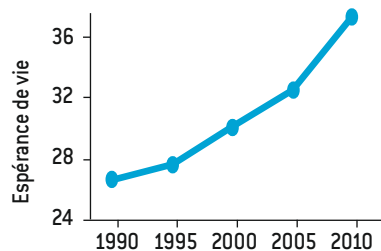
Le premier groupe de mutations responsables de la mucoviscidose, représentant environ dix pour cent des cas dans le monde, donne naissance à des canaux CFTR anormalement courts. L'un de ces défauts génétiques – W1282X – est responsable de près de 40 pour cent des cas de mucoviscidose en Israël. La protéine est tronquée, parce que le gène contient des informations erronées, qui commandent à la machinerie de la synthèse protéique d'arrêter d'allonger la molécule, à la position 1282 de la chaîne normalement occupée par un acide aminé tryptophane (noté W). De telles instructions génétiques dites codons non sens sont essentielles pour la fabrication des protéines, à condition qu'elles se trouvent à la bonne place. Dans le cas présent, un codon non sens interrompt la

LA CELLULE EST PARFOIS CAPABLE DE PRODUIRE

un canal chlore fonctionnel, mais le système de « contrôle qualité » de la cellule l'empêche d'agir.

par le bacille pyocyanique par exemple. Dans le pancréas, les sécrétions épaisses et immobiles empêchent le passage des enzymes digestives vers les intestins. Cela perturbe la digestion, au point que les personnes atteintes de mucoviscidose sont souvent maigres ou sous-alimentées. Dans le foie, la bile stagne, de sorte que les graisses sont mal transformées, et des blocages dans les intestins entraînent une constipation chronique, voire une occlusion du tube digestif, parfois fatale.

Avant l'utilisation des antibiotiques pour le traitement des infections pulmonaires récurrentes et la découverte d'une meilleure prise en charge nutritionnelle, la plupart des malades atteints de mucoviscidose décédaient durant l'enfance. Au cours des dernières décennies, les progrès ont prolongé la vie des malades. Certains traitements peuvent paraître barbares : les parents ou les soignants apprennent comment faire vibrer la poitrine de l'enfant pour faire progresser les sécrétions épaisses dans les poumons et déloger les bouchons de mucus. Plusieurs médica-



2. L'ESPÉRANCE DE VIE des malades s'est allongée grâce à un dépistage précoce et à des traitements efficaces (des antibiotiques essentiellement) contre les infections et les autres symptômes de la mucoviscidose.

synthèse prématurément. De surcroît, les molécules intermédiaires (des ARN messagers), qui servent de guide au processus de production des protéines, sont aussi reconnues comme étant anormales et sont détruites : même si l'on parvenait à museler le codon non sens, la quantité de protéines synthétisées serait insuffisante. Dès lors, un médicament luttant contre la mutation W1282X devrait, d'une part, empêcher la destruction des ARN messagers et, d'autre part, empêcher l'arrêt de la synthèse protéique.

La mutation génétique la plus fréquente, à l'origine de la plupart des cas de mucoviscidose, entraîne une absence totale de canal chlore à la surface des cellules. Cette mutation aboutit à l'absence (ou délétion) d'un des 1 500 acides aminés qui constituent le canal. L'acide aminé manquant

est la phénylalanine – notée F –, le 508^e acide aminé de la chaîne ; la mutation porte le nom de F508del (del pour délétion).

Malgré la mutation, la cellule est capable de produire un canal chlore à peu près fonctionnel, mais le système moléculaire de « contrôle qualité » de la cellule l'empêche d'agir. La cellule dispose de plusieurs centaines de protéines et d'enzymes qui transportent les protéines CFTR tout juste synthétisées dans la cellule, vérifient la façon dont elles se replient et aident à leur insertion dans la membrane. Des défauts, même mineurs, telle l'omission de l'acide aminé F508, peuvent être rapidement détectés et la protéine est détruite. Dès lors, un canal chlore anormal – même partiellement fonctionnel – n'atteint jamais la membrane cellulaire.

✓ SUR LE WEB

www.mucoviscidose-cftr.com

✓ BIBLIOGRAPHIE

S. M. Rowe et al., *Cystic fibrosis*, *New England Journal of Medicine*, vol. 352, pp. 1992-2001, 2005.

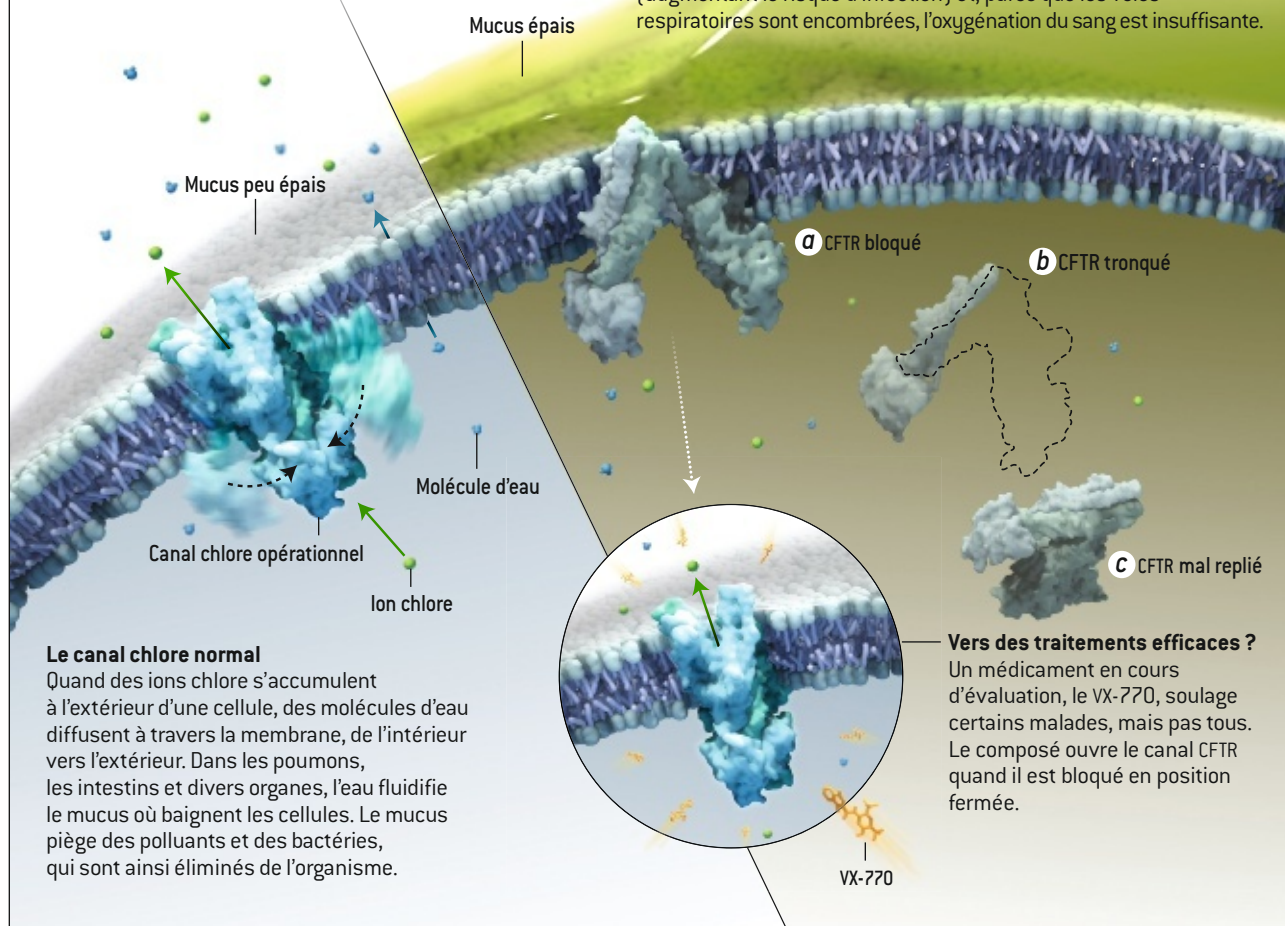
M. Cohen-Cymbberknoh et al., *Managing cystic fibrosis : strategies that increase life expectancy and improve quality of life*, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 183, n° 11, pp. 1463-1471, 2011.

LES ANOMALIES DU CANAL CHLORE

Des échanges d'ions chlore ont sans cesse lieu entre l'intérieur et l'extérieur des cellules. Ces ions traversent la membrane par le canal CFTR. Des mutations dans le gène codant ce canal sont responsables de la mucoviscidose.

Le canal chlore anormal

Les mutations dans le gène causant la mucoviscidose provoquent différentes formes de la maladie. Certaines aboutissent à la production de canaux CFTR fermés en permanence [a], tronqués [b] ou mal repliés [c]. Le flux des ions chlore et celui de l'eau sont réduits, de sorte que le mucus est anormalement épais : au lieu d'être entraînées et éliminées, les bactéries sont piégées sur place (augmentant le risque d'infection) et, parce que les voies respiratoires sont encombrées, l'oxygénation du sang est insuffisante.



Le canal chlore normal

Quand des ions chlore s'accumulent à l'extérieur d'une cellule, des molécules d'eau diffusent à travers la membrane, de l'intérieur vers l'extérieur. Dans les poumons, les intestins et divers organes, l'eau fluidifie le mucus où baignent les cellules. Le mucus piège des polluants et des bactéries, qui sont ainsi éliminés de l'organisme.

Vers des traitements efficaces ?

Un médicament en cours d'évaluation, le VX-770, soulage certains malades, mais pas tous. Le composé ouvre le canal CFTR quand il est bloqué en position fermée.

AKS Biomedical Animation Studio

Signes cliniques et prise en charge de la mucoviscidose

Les manifestations cliniques de la mucoviscidose sont multiples et variables d'un patient à l'autre, car les mutations qui perturbent le fonctionnement de la protéine CFTR impliquée dans la maladie sont elles-mêmes nombreuses (plus de 1 600). Elles ont des répercussions plus ou moins graves sur le fonctionnement des systèmes respiratoire et digestif.

Quelles sont les manifestations cliniques de la mucoviscidose et comment diagnostique-t-on la maladie ? En France, le dépistage néonatal de la mucoviscidose est obligatoire depuis 2002. Il est réalisé par le test de Guthrie : on prélève quelques gouttes de sang au niveau du talon chez le nourrisson âgé de quatre jours, ce qui peut révéler un fonctionnement anormal du pancréas. En cas de test positif, on pratique le test à la sueur qui indique si la concentration en chlorure de sodium est trop élevée. On sait qu'un tel excès est caractéristique des formes graves de la

maladie. Si les résultats de ces deux tests sont positifs, un troisième est réalisé. Il s'agit d'un diagnostic moléculaire fondé sur la détection de mutations du gène CFTR par un kit permettant de dépister les 20 à 30 mutations les plus fréquentes. Enfin, un autre signe peut alerter le médecin vers un diagnostic de mucoviscidose : la rétention des toutes premières selles dans l'intestin, qui survient chez 10 à 20 pour cent des nouveau-nés. Cette obstruction indique une mauvaise hydratation des selles. Or une mauvaise hydratation des selles ou du mucus qui tapisse les voies respiratoires résulte des mutations de la protéine CFTR.

La pathologie pulmonaire survient après quelques mois de vie et est caractérisée par des infections microbiennes chroniques entrecoupées d'épisodes aigus, par divers agents pathogènes dont le principal est *Pseudomonas aeruginosa*. Les difficultés à expirer et les expectorations puru-

lentes associées à un état infectieux et inflammatoire conduisent de façon progressive, mais inéluctable, à une insuffisance respiratoire détruisant le tissu pulmonaire. On observe aussi une insuffisance pancréatique entraînant un défaut d'absorption des graisses, des protéines et des vitamines liposolubles. Chez 50 pour cent des adultes et 20 pour cent des jeunes, un diabète insulino-dépendant aggrave la pathologie digestive. Enfin, chez six à dix pour cent des sujets, on diagnostique des atteintes du foie accentuant encore la gravité de la maladie. Toutefois, tous ces troubles sont plus ou moins graves, ce qui permet de définir deux groupes (phénotypes) de patients : un sévère (avec insuffisance pancréatique) et un modéré (sans insuffisance pancréatique).

Pourtant, la prise en charge est aujourd'hui plus précoce et mieux adaptée, de sorte que l'espérance de vie des personnes atteintes de mucoviscidose a notablement aug-

menté, même pour les formes graves (10 ans en moyenne dans les années 1960 et 40 ans aujourd'hui). C'est l'utilisation mieux maîtrisée des antibiotiques, de la kinésithérapie respiratoire pour les plus jeunes, des compléments nutritionnels, sans oublier les progrès importants des techniques de transplantations pulmonaires, qui a permis ce résultat. La découverte des mutations et de leurs conséquences devrait encore améliorer l'espérance de vie de ces malades. En revanche, les médecins sont confrontés à des manifestations de la maladie spécifiques de l'âge adulte qui n'étaient pas connues avant (puisque les malades n'atteignaient pas cet âge) : par exemple la stérilité quasi systématique des hommes portant la mutation F508del et le mauvais fonctionnement du foie.

Frédéric Becq

Institut de physiologie et biologie cellulaires de l'Université de Poitiers

La mutation située en position 508 étant la cause la plus fréquente de la mucoviscidose, de nombreux laboratoires, dont le nôtre, essaient de localiser les points de contrôle cellulaire où la molécule F508del est disqualifiée et recyclée. Les biochimistes espèrent ainsi découvrir des composés qui éviteraient la destruction de la protéine sans interférer avec la capacité des cellules à reconnaître et éliminer d'autres chaînes d'acides aminés incorrectes.

Comprendre comment ajuster ces systèmes de contrôle qualité présenterait un avantage au-delà du traitement de la mucoviscidose. Plusieurs maladies chroniques, tels certains dysfonctionnements du métabolisme du cholestérol et des maladies pulmonaires héréditaires (parmi lesquelles le déficit en alpha 1-antitrypsine), résultent d'un repliement incorrect d'une protéine. Au moins dans certaines maladies, il devient de plus en plus évident que le vrai coupable n'est pas la fonction altérée de la protéine en soi, mais plutôt la propension du mécanisme de contrôle qualité à dégrader la molécule anormale ou à la piéger dans un amas intriqué de molécules. Il est vraisemblable qu'un certain nombre de protéines, même mal repliées, resteraient fonctionnelles à condition qu'elles soient épargnées et puissent assurer leur tâche. Des thérapies qui s'attaqueraient au contrôle qualité permettraient de traiter une vaste gamme de maladies.

Le dernier ensemble de mutations que nous examinerons ici représente environ cinq pour cent des cas de mucoviscidose dans le monde. Ces mutations main-

tiennent le canal en position fermée : le passage des ions chlore vers l'extérieur de la cellule est bloqué.

Bien que chaque groupe d'anomalies génétiques nécessite un traitement spécifique, des chercheurs ont montré que certains composés conçus pour maintenir ouvert un canal CFTR muté pourraient aider des malades atteints de mucoviscidose qui ne portent pas cette mutation. Prenons par exemple le cas d'un médicament qui permettrait à de petites quantités de CFTR F508del d'atteindre la membrane cellulaire. Un second médicament maintenant le canal ouvert permettrait à cette version du canal un peu lente de laisser sortir plus d'ions chlore de la cellule.

Des candidats médicaments prometteurs

On a ensuite recherché des composés capables de réduire les conséquences des mutations du gène CFTR. Il était logique de commencer par F508del, en raison de sa forte prévalence chez les malades atteints de mucoviscidose et parce que la protéine reste en partie fonctionnelle. Comme nous l'avons évoqué, si l'on évitait la dégradation prématurée de la protéine CFTR F508del, la fonction respiratoire devrait être améliorée.

Les repliements anormaux de la protéine CFTR F508del et les mécanismes de détection des défauts par la machinerie cellulaire du contrôle qualité sont encore mal connus. Toutefois, on sait reconnaître si

un composé permet de contrecarrer les effets d'une erreur de repliement.

En introduisant des molécules fluorescentes dans une cellule, les chercheurs peuvent visualiser les flux à travers les canaux chlore de la membrane. Ils peuvent aussi observer si le canal CFTR défectueux récupère une certaine activité en présence de telle ou telle substance testée. En automatisant et en informatisant ce processus, on peut tester des millions de composés en peu de temps.

La société de biotechnologie *Vertex Pharmaceuticals* a identifié un composé, nommé VX-809, qui a donné des résultats préliminaires encourageants ; mais ce produit n'a pas amélioré la fonction pulmonaire des malades qui participaient aux essais thérapeutiques. Une autre société, *PTC Therapeutics*, mène des essais cliniques sur une molécule nommée *ataluren*, qui s'attaque aux mutations, plus rares, responsables de la production des protéines CFTR tronquées. Avec cette substance, la machinerie de synthèse protéique passe outre certaines instructions « stop » erronées, ce qui évite la production d'une protéine raccourcie. Cette molécule est aussi testée dans d'autres maladies héréditaires dues à des codons stop mal placés, par exemple la dystrophie musculaire de Duchenne.

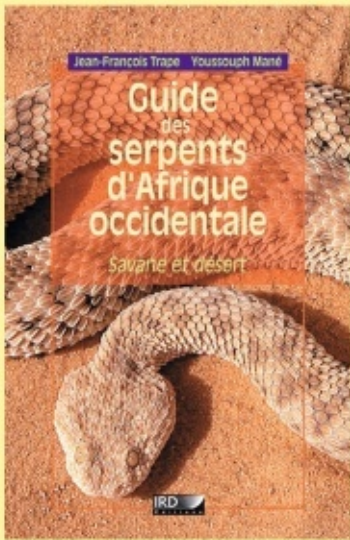
Activer un canal défectueux

Jusqu'à présent, les meilleurs résultats ont été obtenus pour la mutation G551D. Après avoir testé 228 000 substances, dirigées contre des cellules dont le canal chlore s'ouvrait mal, des chercheurs de la Société *Vertex* ont découvert un composé qui active le canal CFTR et améliore son efficacité de 50 pour cent. Les résultats préliminaires étaient prometteurs et le composé, VX-770, est aujourd'hui en cours d'essais cliniques de grande ampleur. Dans ces essais, les malades ont commencé à mieux respirer quelques semaines après le début du traitement, et l'amélioration s'est poursuivie pendant l'année qu'a duré l'essai clinique. De surcroît, les sujets ont été moins souvent hospitalisés et ont pris en moyenne entre 3 et 3,5 kilogrammes pendant leur traitement. L'un d'entre nous (S. Rowe) fut le premier clinicien aux États-Unis à administrer le VX-770 à un malade. En octobre 2011, *Vertex* a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché du médicament auprès de l'Agence américaine des aliments et médicaments, la FDA, et a lancé une procédure similaire auprès des instances européennes.

La découverte de plusieurs médicaments potentiels, qui cherchent à compenser les conséquences des anomalies génétiques responsables de la mucoviscidose, est le fruit de décennies de recherche sur la biologie de la maladie. Bien que des essais cliniques soient encore en cours pour établir si les composés disponibles sont sûrs et efficaces à long terme, les résultats obtenus jusqu'ici justifient notre optimisme : nous espérons être un jour en mesure de traiter cette maladie complexe. ■

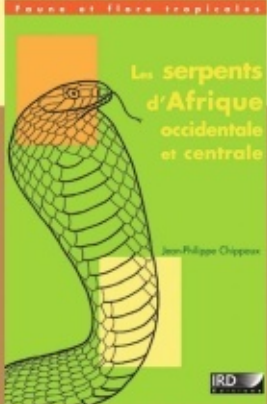

**Institut de recherche
pour le développement**

Un éditeur pour le développement

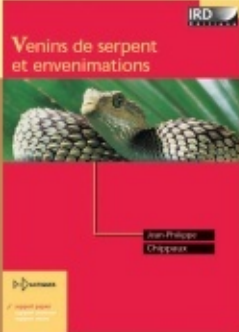


**Guide des
serpents
d'Afrique
occidentale**
Savane et désert
J.-F. TRAPE, Y. MANÉ
228 p. 29 €

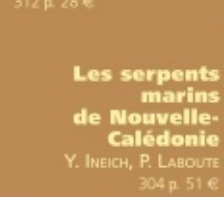
**Guide des
serpents
d'Afrique
occidentale**
Savane et désert
J.-F. TRAPE, Y. MANÉ
228 p. 29 €



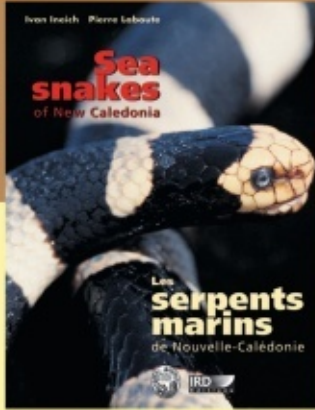
**Les serpents d'Afrique
occidentale et centrale**
J.-P. CHIPPAUX
312 p. 28 €



**Venins de serpent
et envenimations**
J.-P. CHIPPAUX
288 p. 28 €



**Les serpents
marins
de Nouvelle-
Calédonie**
Y. INÉICH, P. LABOUTE
304 p. 51 €



**Sea
snakes
of New Caledonia**
**Les
serpents
marins
de Nouvelle-Calédonie**
Y. INÉICH, P. LABOUTE
304 p. 51 €

Diffusion libraires : Eyrolles/Géodif
Vente par correspondance : IRD Diffusion
32, av. Varagnat - F 93143 Bondy cedex
Tél : 01 48 02 56 49 Fax : 01 48 02 79 09
diffusion@ird.fr

www.ird.fr

Vide spatial, températures proches du zéro absolu,
rayonnements intenses : les tardigrades résistent à tout !
D'où ces petits animaux tirent-ils leurs étonnantes
capacités de survie ?

William Miller

Les tardigrades,

L'ESSENTIEL

- ✓ Les tardigrades, dont on connaît un millier d'espèces, forment un embranchement entier de l'arbre du vivant.
- ✓ Ces petits animaux, qui ont conquis presque toute la planète, sont très résistants. Ils peuvent se placer dans divers états de vie inactive, en réponse à des conditions extrêmes.
- ✓ Lorsque les conditions environnementales redeviennent favorables, ils reprennent leur vie active et réparent les éventuels dégâts subis.

William Miller

