

et ses collègues de l'Université Columbia constatèrent que ces enfants perdaient un excès de sel dans leur sueur. Pendant plusieurs années, on ne comprit pas la cause de cette anomalie, mais on mit à profit l'observation en élaborant un test de dépistage qui mesure la concentration en ions chlorure dans la transpiration.

Ce test a permis de faire des diagnostics plus précoces et plus précis, et de mieux adapter les traitements. Ainsi le dysfonctionnement pancréatique n'est-il plus que rarement mortel, parce que l'on sait administrer des enzymes digestives au cours des repas. Les anomalies digestives étant compensées, 90 pour cent des incapacités ou des décès des patients atteints de mucoviscidose sont dus, aujourd'hui, aux troubles pulmonaires.

Contre ces derniers, plusieurs traitements sont également apparus. Les techniques les plus anciennes sont le drainage postural et la percussion thoracique : les patients étant allongés, la tête légèrement en contrebas, on leur tapote le dos ou la poitrine afin de décoller le mucus contenu dans les voies respiratoires. En outre, on administre des antibiotiques afin de combattre les infections à répétition (sans toutefois parvenir à les éliminer). Il y a près de deux ans, un nouveau traitement est apparu : on fait inhaler aux patients une préparation contenant l'enzyme DNase, qui liquéfie le mucus en hydrolysant les brins d'ADN longs et collants libérés par les cellules mortes.

L'étude biochimique de la mucoviscidose a progressé plus lentement

que l'étude clinique, mais le rythme s'est accéléré entre 1980 et 1985, quand on a compris que l'épithélium de tous les organes atteints est anormal (un épithélium est une couche de cellules qui produit souvent du mucus, sépare différents compartiments de l'organisme et tapisse notamment les intestins et les bronches). Rapidement on a compris que certains canaux chlore du tissu épithélial de ces patients fonctionnent mal.

Paul Quinton, de l'Université de Riverside, a montré que les épithéliums qui tapissent les conduits des glandes sudoripares n'extraient pas suffisamment d'ions chlorure de ces glandes. On tenait enfin l'explication de la saveur anormalement salée de la sueur des patients atteints de mucoviscidose. Normalement, la

1. EN TAPOTANT sur la poitrine de son enfant atteint de mucoviscidose, cette femme décolle le mucus qui encombre les voies respiratoires (le boîtier blanc sur le bras de l'enfant contient un dispositif de perfusion intraveineuse d'antibiotiques, qui combattent les

infections pulmonaires). À mesure qu'ils découvrent les causes moléculaires de la maladie, les biologistes en précisent les mécanismes ; ils espèrent trouver des médicaments qui empêcheraient l'obstruction des voies respiratoires.



Organes atteints par la mucoviscidose

L'anomalie génétique à l'origine de la mucoviscidose perturbe le fonctionnement de plusieurs organes, car différents conduits finissent par être obstrués par un mucus, ou autres sécrétions, épais et visqueux.

LES VOIES RESPIRATOIRES

L'encombrement et l'infection des bronches gêne la respiration. Les infections détruisent progressivement les poumons. L'atteinte pulmonaire est responsable de la plupart des décès des patients atteints de mucoviscidose.

LE FOIE

Chez cinq pour cent environ des patients, l'obstruction des petits canaux biliaires perturbe le fonctionnement du foie et la digestion.

LE PANCRÉAS

Chez 85 pour cent des malades, l'obstruction des canaux empêche le pancréas de déverser dans l'intestin les enzymes digestives indispensables. Un diabète peut apparaître.

L'INTESTIN GRÊLE

Chez dix pour cent environ des nouveau-nés atteints, un bouchon épais obstrue l'intestin et nécessite une intervention chirurgicale.

L'APPAREIL REPRODUCTEUR

L'absence des petits conduits, tels les canaux déférents, rend stériles 95 pour cent des hommes atteints. Les femmes sont parfois stériles également, car un épais bouchon de mucus empêche la pénétration des spermatozoïdes dans l'utérus.



GLANDE SUDORIPARE

LA PEAU

En raison d'un mauvais fonctionnement des glandes sudoripares, la transpiration contient un excès de sel (chlorure de sodium). On diagnostique la maladie en mesurant la concentration en ions chlorure dans la sueur.

sueur se forme à la base des glandes sudoripares, puis s'échappe vers la surface de la peau par un étroit canal. Au début, c'est une solution riche en ions sodium et en ions chlorure, mais, à mesure que le liquide parcourt le canal, des ions repassent dans l'épithélium, et seule reste l'eau : la sueur qui perle pour rafraîchir la surface de la peau est peu salée. Au contraire, chez les patients atteints de mucoviscidose, le tissu épithélial n'absorbe pas les ions chlorure – ni les ions sodium –, de sorte que la concentration en sel de la sueur augmente anormalement.

En outre, Michael Knowles et Richard Boucher, de l'Université de Chapel Hill, examinèrent des poumons et observèrent que l'épithélium piège un excès d'ions chlorure : le flux de ces ions de l'épithélium vers la lumière (le centre) des voies respiratoires est faible, et l'absorption d'ions sodium par l'épithélium est excessive. De même, le transport des ions chlorure est anormal dans l'épithélium des canaux pancréatiques de souris malades, tout comme dans l'intestin humain.

La découverte du gène

Alors que plusieurs équipes de biochimistes étudiaient le transport des ions chlorure, des biologistes moléculaires cherchaient le gène responsable de la mucoviscidose. En 1989, Lap-Chee Tsui, John Riordan et leurs collègues de l'Hôpital des enfants malades de Toronto, en collaboration avec Francis Collins, à l'Université du Michigan, ont isolé ce gène. Comme la protéine produite par ce gène agit directement ou indirectement sur le mouvement des ions chlorure, ils l'ont nommée CFTR, pour *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, c'est-à-dire «régulateur de la conductance transmembranaire dans la mucoviscidose». Au cours de la recherche du gène, l'équipe décéléla une anomalie de l'ADN présente dans près de 70 pour cent des cas de mucoviscidose. Cette mutation, nommée $\Delta F508$, est une délétion de trois nucléotides (les briques constitutives de l'ADN) de ce gène ; elle provoque, dans la protéine codée par ce gène amputé, la disparition d'un acide aminé : une phénylalanine en position 508.

Comment prouver que ce gène était bien responsable de la mucoviscidose ? On aurait pu insérer un exemplaire normal du gène dans des cellules d'un