

Quelques traitements des anomalies pulmonaires

La maladie pulmonaire associée à la mucoviscidose peut être combattue de diverses façons. Les traitements vont de la greffe d'un poumon sain à la thérapie génique, en cours d'élaboration et qui devrait compenser l'anomalie génétique responsable des lésions pulmonaires.

ANOMALIE	TRAITEMENT POTENTIEL	SITUATION ACTUELLE
Mutation du gène <i>CFTR</i>	Apporter un gène normal par thérapie génique ; apporter une protéine CFTR normale aux cellules	Des essais cliniques sont en cours pour tester la thérapie génique ; les méthodes d'administration des protéines ne sont pas efficaces
La protéine CFTR ne parvient pas jusqu'à la membrane cellulaire extérieure	Administer des médicaments capables d'escorter la protéine jusqu'à la membrane cellulaire des cellules épithéliales	On ne dispose d'aucune «escorte moléculaire»
Le transport des ions chlorure à travers les canaux CFTR de la membrane cellulaire est anormal	Administer des médicaments qui stimuleraient l'activité d'autres classes de canaux chlore présents sur les cellules épithéliales	De telles substances sont en cours d'essais cliniques
Les voies respiratoires sont obstruées par un mucus visqueux	Tapoter la poitrine pour faciliter l'élimination des sécrétions ; administrer de la DNase et autres substances qui liquéfient les sécrétions.	La percussion thoracique est une méthode classique ; l'utilisation de la DNase est aujourd'hui fréquente ; des substances analogues sont testées sur des animaux
Des infections à répétition endommagent les poumons	Administer des antibiotiques qui détruisent les bactéries ou des anticorps (des molécules du système immunitaire) qui éliminent les micro-organismes	Les antibiotiques sont très utilisés ; les anticorps sont en cours d'essais cliniques préliminaires
La réaction immunitaire dirigée contre les bactéries endommage le tissu pulmonaire	Administer des médicaments qui limitent les effets néfastes de la réaction immunitaire	On utilise parfois des anti-inflammatoires stéroïdiens ; d'autres agents anti-inflammatoires sont en cours d'évaluation
Destruction du poumon	Greffer un poumon sain	La transplantation est parfois pratiquée.

Même si l'on améliore l'efficacité des dispositifs de distribution des gènes thérapeutiques, un obstacle subsistera : dans les épithéliums, la plupart des cellules sont renouvelées au bout de quelques mois. À moins d'introduire le gène *CFTR* normal dans les cellules souches, on devrait alors renouveler la thérapie génique plusieurs fois par an, ce qui serait contraignant pour les malades et coûteux. De surcroît, une réaction immunitaire dirigée contre les adénovirus risque d'apparaître chez ces patients, détruisant le vecteur de l'ADN thérapeutique. Pour que la thérapie génique réussisse, on devra trouver un moyen de masquer les adénovirus au système immunitaire ou de créer des vecteurs qui ne déclenchent pas de réaction immunitaire.

Au lieu d'utiliser des virus, on pourrait introduire le gène thérapeutique dans des liposomes (des molécules de graisse s'assemblant en une vésicule) qui pénètrent aisément dans les cellules, mais que le système immunitaire

ne détecte pas comme des intrus. Les travaux d'Eric Alton et de ses collègues de l'Hôpital Brompton, à Londres, indiquent que ce procédé restaure la perméabilité aux ions chlorure de l'épithélium nasal. En outre, l'efficacité des vecteurs non viraux de gènes thérapeutiques doit encore être améliorée.

Michael WELSH est professeur de médecine, de physiologie et de biophysique à la Faculté de médecine d'Iowa. Alan SMITH est responsable de la recherche de la Société Genzyme, à Framingham.

Francis S. COLLINS, *Cystic Fibrosis: Molecular Biology and Therapeutic Implications*, in *Science*, vol. 256, pp. 774-779, 8 mai 1992.

M.J. WELSH, M.P. ANDERSON, D.P. RICH, H.A. BERGER, G.M. DENNING, L.S. OSTEDGAARD, D.N. SHEPPARD, S.H. CHENG, R.J. GREGORY et A.E. SMITH, *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator: A Chloride Channel with*

Il reste beaucoup à faire avant de comprendre comment l'absence de la protéine CFTR provoque les symptômes de la mucoviscidose et avant d'utiliser la thérapie génique en routine. Néanmoins les progrès rapides suscitent un espoir raisonnable chez ceux qui se préoccupent de la mucoviscidose.

Novel Regulation, in *Neuron*, vol. 8, n° 5, pp. 821-829, mai 1992.

J.R. RIORDAN, *The Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*, in *Annual Review of Physiology*, vol. 55, pp. 609-630, 1993.

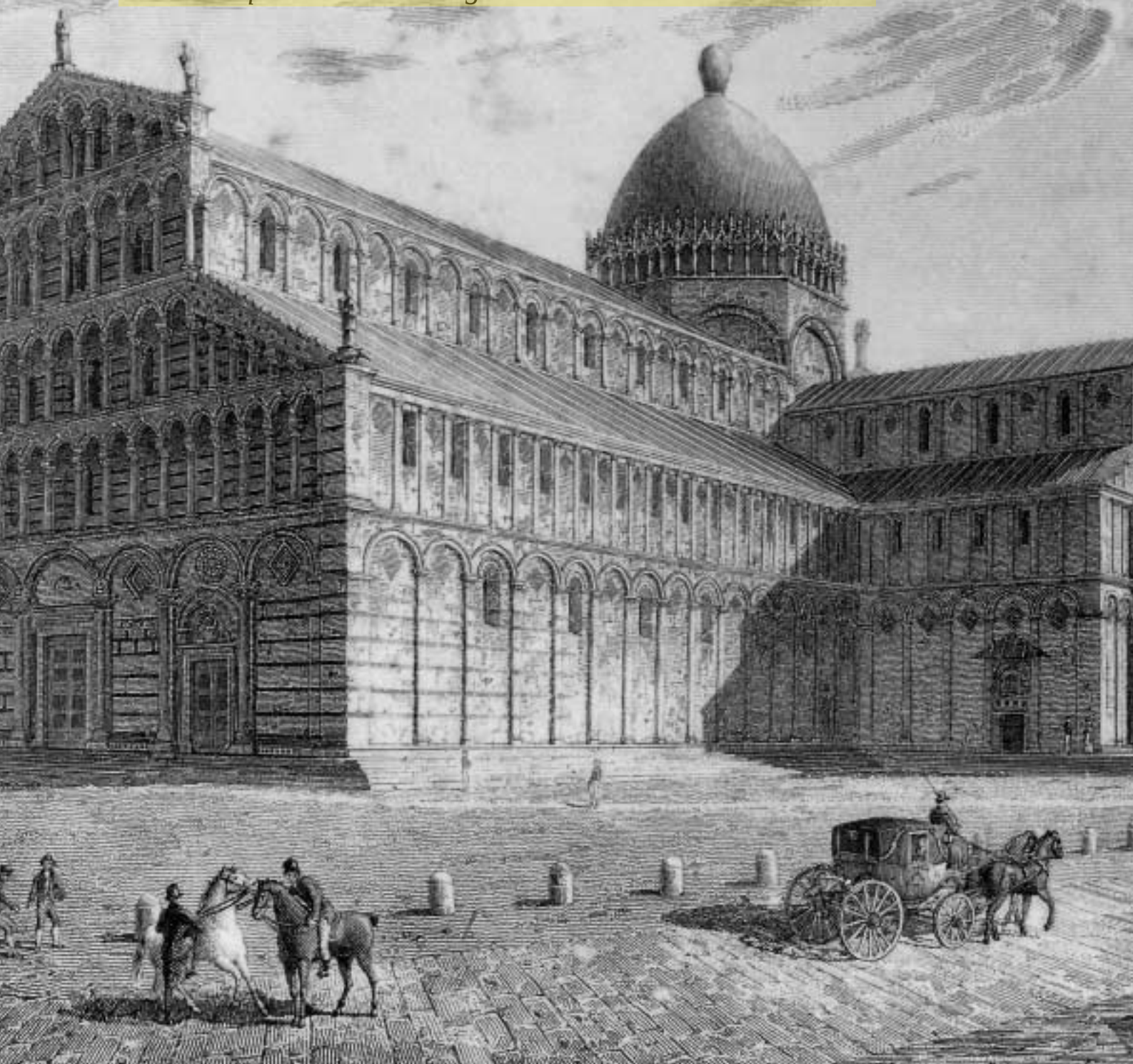
M.J. WELSH et A.E. SMITH, *Molecular Mechanisms of CFTR Chloride Channel Dysfunction in Cystic Fibrosis*, in *Cell*, vol. 73, n° 7, pp. 1251-1254, 2 juillet 1993.

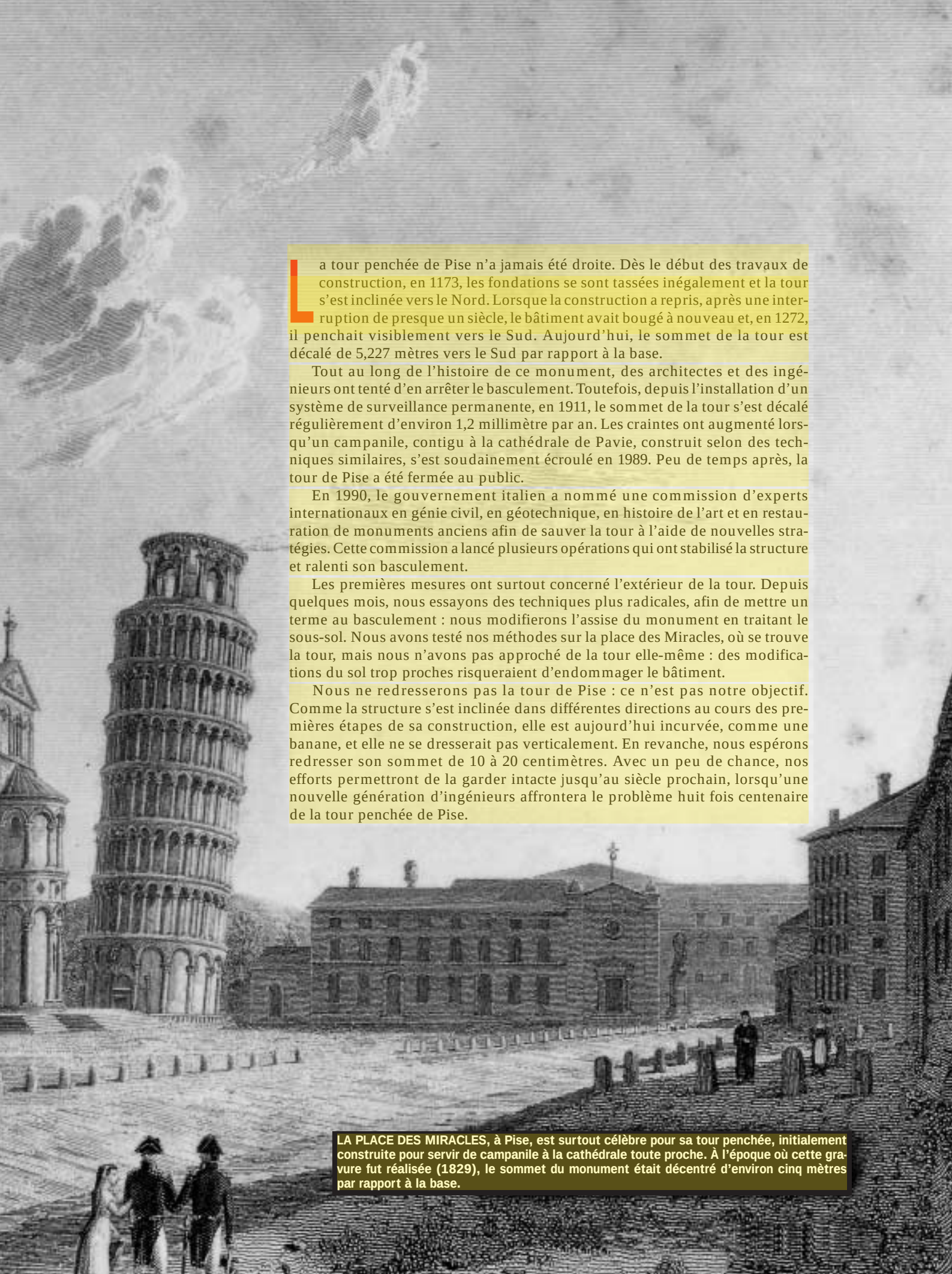
M.J. WELSH, L.C. TSUI, T.F. BOAT et A.L. BEAUDET, *Cystic Fibrosis*, in *Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, sous la direction de C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly et D. Valle, McGraw-Hill, 1994.

Le redressement de la tour de Pise

PAOLO HEINIGER

Depuis le XII^e siècle, la tour de Pise s'incline dangereusement. Les techniques modernes du génie civil la sauveront-elles ?





La tour penchée de Pise n'a jamais été droite. Dès le début des travaux de construction, en 1173, les fondations se sont tassées inégalement et la tour s'est inclinée vers le Nord. Lorsque la construction a repris, après une interruption de presque un siècle, le bâtiment avait bougé à nouveau et, en 1272, il penchait visiblement vers le Sud. Aujourd'hui, le sommet de la tour est décalé de 5,227 mètres vers le Sud par rapport à la base.

Tout au long de l'histoire de ce monument, des architectes et des ingénieurs ont tenté d'en arrêter le basculement. Toutefois, depuis l'installation d'un système de surveillance permanente, en 1911, le sommet de la tour s'est décalé régulièrement d'environ 1,2 millimètre par an. Les craintes ont augmenté lorsqu'un campanile, contigu à la cathédrale de Pavie, construit selon des techniques similaires, s'est soudainement écroulé en 1989. Peu de temps après, la tour de Pise a été fermée au public.

En 1990, le gouvernement italien a nommé une commission d'experts internationaux en génie civil, en géotechnique, en histoire de l'art et en restauration de monuments anciens afin de sauver la tour à l'aide de nouvelles stratégies. Cette commission a lancé plusieurs opérations qui ont stabilisé la structure et ralenti son basculement.

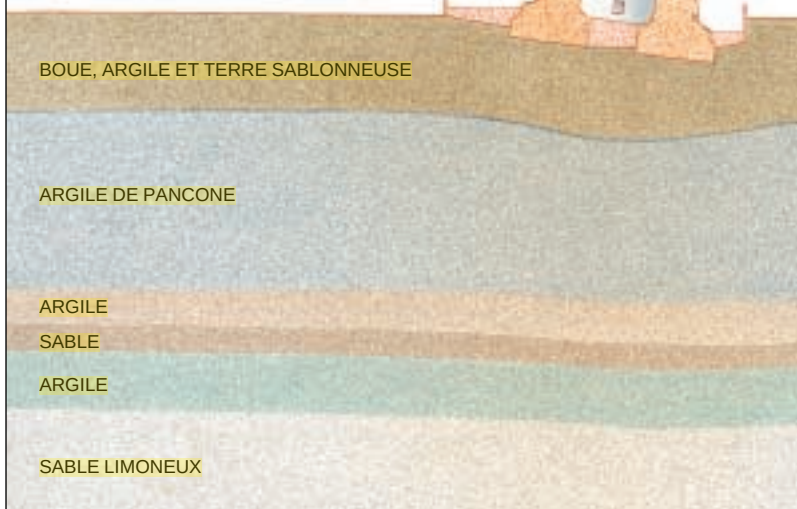
Les premières mesures ont surtout concerné l'extérieur de la tour. Depuis quelques mois, nous essayons des techniques plus radicales, afin de mettre un terme au basculement : nous modifierons l'assise du monument en traitant le sous-sol. Nous avons testé nos méthodes sur la place des Miracles, où se trouve la tour, mais nous n'avons pas approché de la tour elle-même : des modifications du sol trop proches risqueraient d'endommager le bâtiment.

Nous ne redresserons pas la tour de Pise : ce n'est pas notre objectif. Comme la structure s'est inclinée dans différentes directions au cours des premières étapes de sa construction, elle est aujourd'hui incurvée, comme une banane, et elle ne se dresserait pas verticalement. En revanche, nous espérons redresser son sommet de 10 à 20 centimètres. Avec un peu de chance, nos efforts permettront de la garder intacte jusqu'au siècle prochain, lorsqu'une nouvelle génération d'ingénieurs affrontera le problème huit fois centenaire de la tour penchée de Pise.

LA PLACE DES MIRACLES, à Pise, est surtout célèbre pour sa tour penchée, initialement construite pour servir de campanile à la cathédrale toute proche. À l'époque où cette gravure fut réalisée (1829), le sommet du monument était décentré d'environ cinq mètres par rapport à la base.

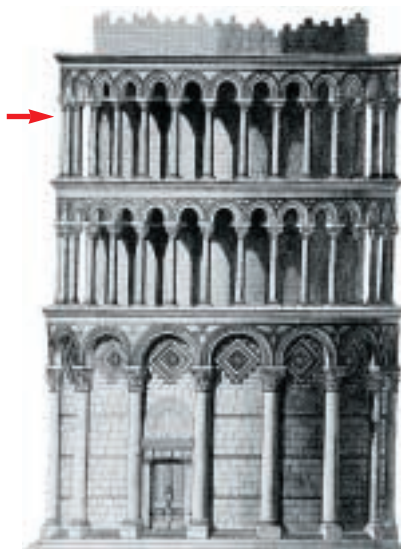
La fondation

La tour a basculé parce que les couches d'argile et de terrain situées au-dessous se sont tassées de manière inégale. Les sept premiers mètres de sol sont composés d'un mélange de boue, d'argile et de sable. Au-dessous, jusqu'à 20 mètres environ, l'«argile de Pancone» est remarquable pour sa couleur bleu-gris. La limite sableuse entre ces deux couches forme une surface horizontale au-dessous de la majeure partie de la place des Miracles, sauf sous la tour, où elle forme une dépression. Les couches d'argile et de sable alternent jusqu'à 70 mètres de profondeur. Toute la place s'affaisse progressivement, mais, apparemment, des endroits s'affaissent plus vite que d'autres. Les constructeurs de la tour ignoraient qu'ils avaient choisi l'un de ces emplacements.

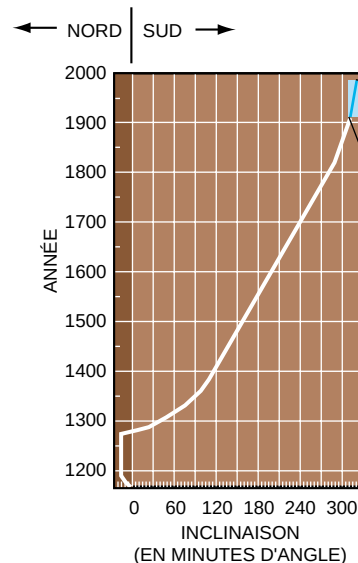


Première étape : 1173-1178

La tour de Pise s'est penchée progressivement au cours de sa construction, qui se déroula en trois étapes, sur presque 200 ans. Les premières pierres ont été posées en 1173. Le monument penchait alors légèrement vers le Nord. Pour conserver l'horizontalité des premiers étages, les architectes ont allongé les colonnes et les arches du troisième niveau du côté Nord (flèche rouge). Des troubles politiques ont interrompu la construction en 1178, pendant que l'on construisait le quatrième étage.



INCLINAISON EN 1178



Huit siècles de basculement

Dès sa construction, la tour a penché vers le Nord, mais, pendant la majeure partie de son existence, elle s'est inclinée vers le Sud. La vitesse de basculement a été maximale pendant la première moitié du XIV^e siècle. Entre 1911, où l'on a commencé à surveiller attentivement le monument, et 1990, le sommet de la tour s'est déplacé vers le Sud de 1,2 millimètre par an environ. En 1993, les travaux entrepris pour ralentir le basculement ont commencé à porter leurs fruits.

Deuxième étape : 1272-1278

Les travaux reprirent presque 100 ans plus tard, en 1272. La tour penchait alors vers le Sud, comme aujourd'hui. Les architectes espéraient corriger cette inclinaison en construisant, au cinquième niveau, la face Sud (flèche rouge) légèrement plus haute que la face Nord. En 1278, alors que sept niveaux étaient construits, les travaux ont été interrompus, à nouveau en raison de troubles politiques. En 1292, la tour penchait tant que l'on demanda à un groupe de maçons d'examiner le problème : c'était la première des nombreuses commissions qui ont étudié la tour depuis sept siècles.



INCLINAISON EN 1278

INCLINAISON EN 1278