



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.

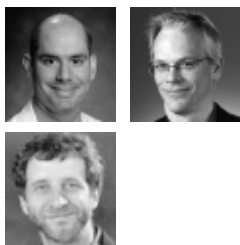
Une anomalie du transport du sel

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.

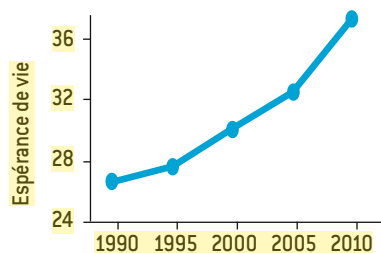
Le premier groupe de mutations responsables de la mucoviscidose, représentant environ dix pour cent des cas dans le monde, donne naissance à des canaux CFTR anormalement courts. L'un de ces défauts génétiques – W1282X – est responsable de près de 40 pour cent des cas de mucoviscidose en Israël. La protéine 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.