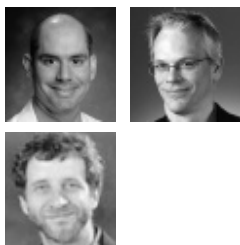


L'AUTEUR



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.

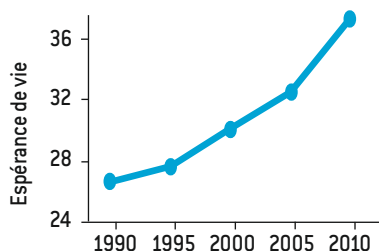
Le premier groupe de mutations responsables de la mucoviscidose, représentant environ dix pour cent des cas dans le monde, donne naissance à des canaux CFTR anormalement courts. L'un de ces défauts génétiques – W1282X – est responsable de près de 40 pour cent des cas de mucoviscidose en Israël. La protéine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

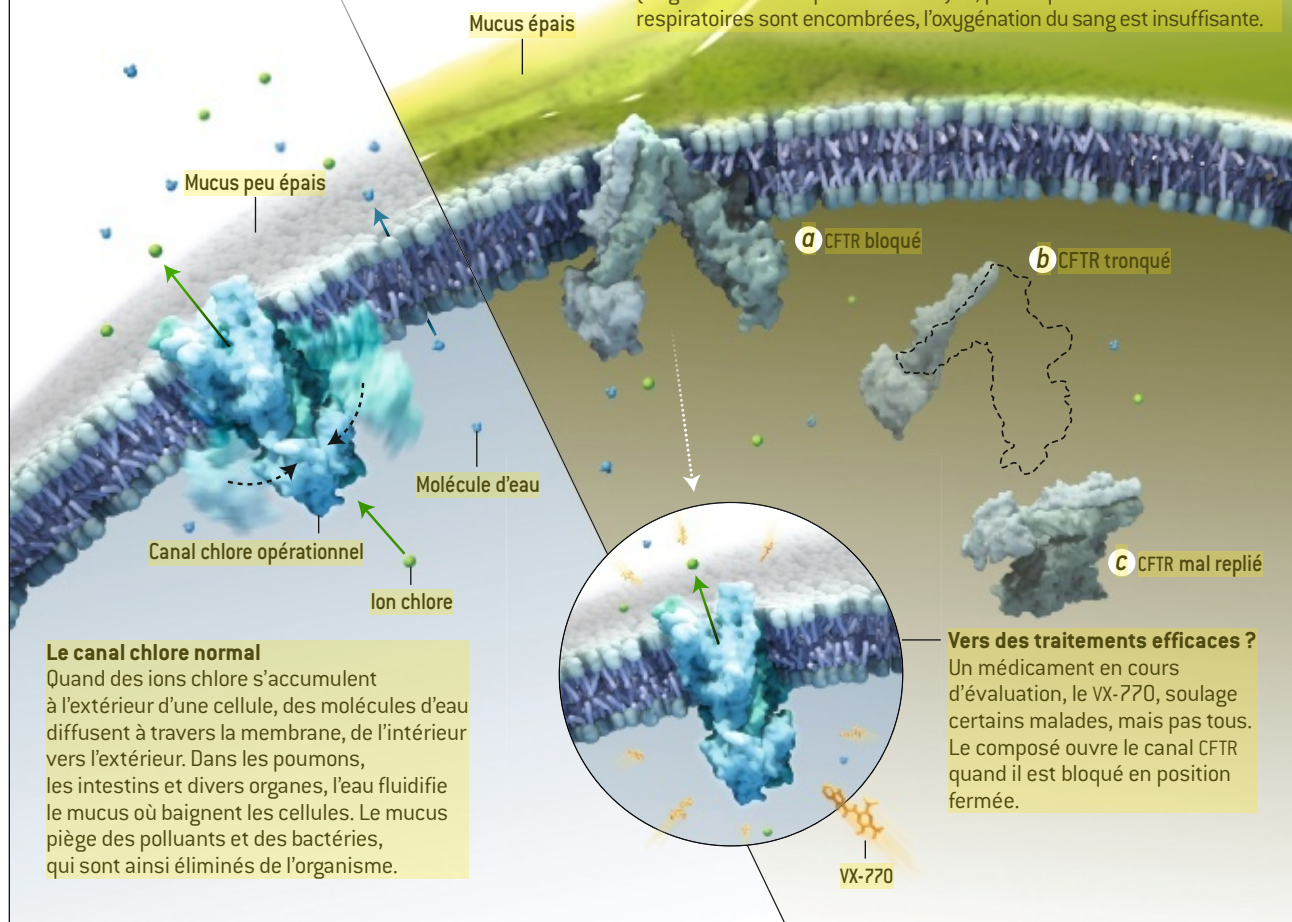
M. Cohen-Cymberknoh et al., *Managing cystic fibrosis : strategies that increase life expectancy and improve quality of life*, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 183, n° 11, pp. 1463-1471, 2011.

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