

Une transplantation pulmonaire peut être proposée en cas d'insuffisance respiratoire terminale. Une technique récente d'aide médicale à la procréation, par injection intracytoplasmique de spermatozoïdes prélevés chirurgicalement au niveau de l'épididyme, a transformé la prise en charge de l'azoospermie chez ces patients.

Le clonage du gène en 1989, l'identification de la protéine mutée et les nouvelles connaissances sur la physiopathologie de la maladie ont permis de définir 3 axes principaux de recherche vers de nouvelles thérapeutiques à visée curative :

- Réparation spécifique de la protéine CFTR mutée par des agents pharmacologiques
- "Compensation" du défaut de la protéine CFTR pathologique par des agents pharmacologiques
- Introduction d'un gène *CFTR* sain dans les cellules de l'organe malade, notamment les voies aériennes, afin qu'elles synthétisent la protéine CFTR normale, c'est l'approche par **thérapie génique**; ou introduction dans l'organe malade de cellules portant le gène *CFTR* sain et capables de coloniser l'organe, c'est l'approche par **thérapie cellulaire**, encore balbutiante pour la mucoviscidose.

Ces 3 approches font l'objet de recherches actives au niveau international et toutes ont vu des premiers essais cliniques chez les patients atteints de mucoviscidose.

La mucoviscidose est une des maladies génétiques où la mortalité a le plus diminué ces dernières années en raison de l'amélioration de la prise en charge thérapeutique, même si elle reste symptomatique. Les avancées scientifiques sur la connaissance de la maladie ont été majeures durant ces vingt dernières années.

*Les virades de l'espoir, dont le délégué territorial est M Ghislain VISSE : 12, route de St Vrain 41100 St Firmin des prés (Tél. 02 54 23 61 17) organisent tous les ans des manifestations dont les bénéfices alimentent les caisses de **Vaincre la mucoviscidose**.*

Si vous souhaitez être informé(e) des sujets et des dates des prochaines conférences et des activités de la recherche médicale dans l'Orléanais, veuillez adresser vos nom et adresse à

FRM Comité d'Orléans

5, rue du Vieux Bourg 45750 Saint-Pryvé-Saint-Mesmin

Vous souhaitez aider la recherche médicale, faites parvenir un **don** par chèque bancaire ou postal à l'ordre de : **F.R.M. Comité d'Orléans**

à l'adresse suivante :

Fondation pour la recherche Médicale Comité d'Orléans

54 rue de Varenne 75335 Paris cedex 07

Les dons à la FRM Comité d'Orléans donnent droit à déduction fiscale.



Feuille d'automne 2007

La Fondation pour la Recherche Médicale est une organisation nationale reconnue d'utilité publique depuis 1965. Elle a pour mission de soutenir et de faire progresser la recherche dans tous les domaines médicaux. Le Comité d'Orléans de la **FRM** travaille pour faire connaître la FRM et pour favoriser le développement de la recherche médicale dans les laboratoires de recherche orléanais.

Conférence-débat au Muséum d'Orléans, 6 rue Marcel Proust

le mercredi 19 septembre 2007

à 20 h 30

avec le **Docteur Isabelle Fajac**, professeur PUPH à
l'Hôpital Cochin, Paris

**La Mucoviscidose : la maladie,
les traitements actuels et futurs**

Prochaine conférence : Même lieu, même heure

Le mercredi 19 Mars 2008

Les AVC : accidents vasculaires cérébraux

La mucoviscidose est la maladie génétique létale la plus fréquente chez les sujets caucasiens avec une incidence d'un nouveau-né atteint sur 2500 à 3000 et un nombre de malades en France d'environ 6000. Durant les vingt dernières années, c'est-à-dire depuis le clonage du gène responsable, des progrès spectaculaires ont été réalisés, tant sur le plan des connaissances de la physiopathologie de la maladie que des modalités de la prise en charge thérapeutique. Ces progrès ont abouti à une amélioration du pronostic et à ce qu'un grand nombre de malades atteignent l'âge adulte; ils devraient également permettre dans les dix prochaines années l'avènement de nouvelles molécules thérapeutiques.

Génétique

Le gène responsable de la mucoviscidose, appelé *CFTR* (*Cystic Fibrosis conductance Transmembrane Regulator*) a été cloné en 1989. Il code une protéine, la protéine CFTR, qui est un canal pour les ions chlorures et qui a également d'autres fonctions. Cette protéine est exprimée dans de nombreux épithéliums dont l'épithélium des voies aériennes, les canaux pancréatiques etc. Plus de 1000 mutations ont été décrites, mais la plus fréquente est la mutation F508del qui entraîne la délétion d'une phénylalanine (un amino-acide) en position 508 de la protéine.

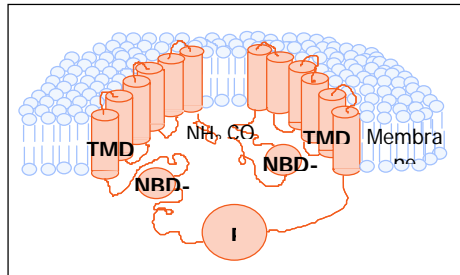


Figure 1 : Schéma de la protéine CFTR : le canal pour les ions chlorures est formé par les deux domaines transmembranaires (TMD-1 et 2), et les 3 autres domaines, NBD-1 et 2 et le domaine R, sont des domaines régulateurs.

Symptomatologie

La mucoviscidose a été décrite initialement en 1938. Dans sa forme classique, elle associe chez l'enfant des troubles digestifs et respiratoires. Cependant, depuis le clonage du gène, des formes frustes de mucoviscidose ont été identifiées qui peuvent ne se manifester que par des symptômes respiratoires, digestifs, ORL ou même, par une stérilité chez l'homme.

L'atteinte respiratoire conditionne la morbidité et la mortalité et est responsable de plus de deux tiers des décès. Elle se manifeste initialement par des bronchites récidivantes, évoluant vers une symptomatologie complexe avec colonisation bronchique bactérienne (*Pseudomonas aeruginosa*, etc.) et insuffisance respiratoire chronique qui s'accompagne souvent de rhinosinusite chronique et de polyposse sinusienne.

L'atteinte digestive se manifeste par une diarrhée chronique grasseuse due à une insuffisance pancréatique. Il peut exister une atteinte gastro-intestinale. D'autres manifestations digestives peuvent apparaître avec l'évolution de la maladie : diabète sucré, lithiase biliaire, cirrhose.

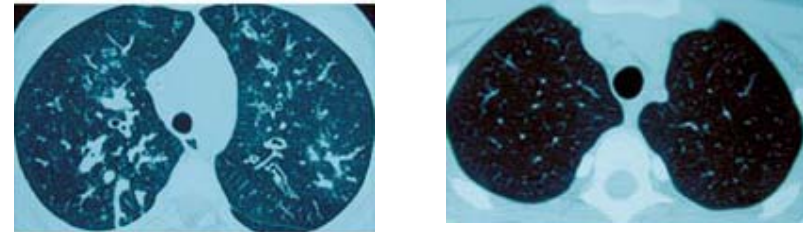


Figure 2 : Scanner thoracique montrant des dilatations des bronches chez un patient atteint de mucoviscidose (à gauche) à comparer à un scanner chez un patient sain (à droite).

Chez l'adulte, une diminution de fertilité est fréquente chez la femme par épaissement de la glaire cervicale. La stérilité est quasi-constante chez l'homme par agénésie (absence de formation) des canaux déférents qui peut être la seule manifestation de la maladie.

Des relations entre les mutations du gène *CFTR* et l'atteinte clinique ont été décrites, notamment pour l'atteinte pancréatique; c'est cependant moins clair pour l'atteinte respiratoire.

Diagnostic

Le diagnostic de mucoviscidose repose sur le test de la sueur qui consiste à doser la concentration de chlorures dans un échantillon de sueur. Le test est positif si la concentration de chlorures est supérieure à 60 mmol/L (2,1 g par litre). Le diagnostic peut également être posé si deux mutations du gène *CFTR* sont identifiées. La mesure de la différence de potentiel nasal trans-épithélial permet d'aider au diagnostic dans les cas délicats. Un dépistage généralisé à la naissance est en place en France depuis 2002.

Traitements actuels et futurs

La prise en charge thérapeutique actuelle est une prise en charge très active dans des centres spécialisés pluridisciplinaires. Elle reste cependant uniquement symptomatique. Elle a permis d'augmenter la médiane de survie qui est passée de 5 ans environ dans les années 1960 à 35 ans environ actuellement. Plus d'un tiers des patients ont plus de 18 ans. Le traitement repose sur la kinésithérapie respiratoire, l'antibiothérapie systématique ou en cas de surinfection bronchique, les bronchodilatateurs, les mucorégulateurs, les extraits pancréatiques, la supplémentation en vitamines liposolubles, le régime hypercalorique et hyperprotidique.