

Éditorial

La mucoviscidose est une maladie héréditaire autosomale récessive multiviscérale due à des mutations du gène du régulateur de la conductance transmembranaire de la mucoviscidose (CFTR). Ce gène code pour un canal chlorure régulé par l'AMPC et régulant également d'autres canaux ioniques. Il est capital pour le transport des liquides à travers les membranes apicales des cellules épithéliales et pour la régulation de l'absorption et de la sécrétion dans l'épithélium des voies aériennes et des canaux pancréatiques. Les patients présentant une mucoviscidose seront presque tous atteints d'une sinusite et d'une bronchopathie chroniques, et près de 90% d'entre eux d'une insuffisance pancréatique.

La mucoviscidose est la maladie héréditaire réduisant l'espérance de vie la plus fréquente dans les populations caucasiennes. Son incidence varie considérablement en fonction des groupes ethniques et des populations, mais elle semble présente dans toutes les populations étudiées. La plupart des patients atteints d'une mucoviscidose en présentent les manifestations à leur naissance ou au cours de leur petite enfance, mais la maladie n'est diagnostiquée chez certains qu'à l'âge adulte, et ne l'est parfois jamais. A l'époque de la première description de la mucoviscidose en tant qu'entité distincte il y a 70 ans, la physiopathologie proposée était erronée, et il n'existait aucun traitement efficace. La plupart des patients décédaient avant leur premier anniversaire. Avec les progrès des connaissances sur les mécanismes de la maladie et l'amélioration des protocoles thérapeutiques, la plupart des patients atteignent l'âge adulte jeune et leurs soins préoccupent donc particulièrement les pédiatres et de nombreux autres spécialistes. Pour cette raison, les *Annales Nestlé* ont décidé de consacrer le présent numéro de la revue à la mucoviscidose.

Dans le premier chapitre, les Dr Scott H. Donaldson et Richard C. Boucher du Centre de traitement et d'étude de la mucoviscidose de l'Université de Caroline du Nord à Chapel Hill, États-Unis, décrivent les progrès récents des connaissances de la physiopathologie de la mucoviscidose, en détaillant plus particulièrement l'atteinte respiratoire qui, en l'absence des protocoles thérapeutiques modernes, est la cause de décès de la grande majorité des patients mucoviscidosiques. Nous apprenons qu'une dysrégulation du transport ionique due à la protéine CFTR défectueuse dans l'épithélium des voies aériennes aboutit à une déshydratation de ce dernier et à une altération associée de l'élimination du mucus, ce qui prédispose à des infections bactériennes chroniques et à une insuffisance respiratoire consécutive.

Au chapitre suivant, le Dr. Garry R. Cutting de l'Institut de médecine génétique de l'Hôpital John Hopkins, Md., États-Unis, explique les raisons de l'existence de si nombreux phénotypes de cette maladie monogénique. Nous apprenons ainsi qu'il existe plus de 1400 mutations différentes connues du gène *CFTR*, dont la fréquence varie en fonction des groupes ethniques et des populations. Le génotype du *CFTR* détermine principalement le degré de dysfonctionnement du pancréas exocrine et de malformation de l'appareil génital masculin, mais des facteurs indépendants du *CFTR* semblent plus importants pour l'atteinte respiratoire. D'autres gènes récemment identifiés, appelés modificateurs, et des expositions environnementales contribuent de façon importante aux variations de l'atteinte respiratoire.

Des critères et méthodes diagnostiques fiables sont essentiels, car il est de plus en plus clair que la mucoviscidose possède un grand nombre de phénotypes différents et qu'elle affecte de nombreux organes. Le Pr. Kris De

Boeck, Service de pédiatrie, Université de Louvain, Louvain, Belgique, traite de ce domaine au chapitre suivant et présente également de façon détaillée les divers signes, symptômes et caractéristiques cliniques de la maladie et de ses complications, tant dans sa forme typique qu'atypique ou non classique. Le test de la sueur reste suffisant pour la confirmation du diagnostic dans les cas typiques, mais la recherche de mutations géniques connues devient à présent systématique dans de nombreux centres, tandis que des dosages biologiques plus complexes et techniquement difficiles peuvent être utilisés dans les formes atypiques afin de déterminer la fonction de la protéine CFTR sur l'épithélium respiratoire ou intestinal.

Dans le dernier chapitre, le Pr. Birgitta Strandvik, Service de Pédiatrie, Institut des Sciences cliniques, Académie Sahlgrenska, Université de Göteborg, Göteborg, Suède, discute des importants domaines que sont le dépistage de la maladie, son traitement actuel et son évolution clinique. Elle souligne l'importance de soins centralisés, où le patient mucoviscidosique peut bénéficier de la coopération synergique de nombreux spécialistes de différentes disciplines possédant l'expertise et l'expérience spécifiques de la maladie et de ses complications. Bien que la plupart des patients décèdent d'une bronchopathie chronique au stade terminal et que la prévention et le traitement des infections respiratoires soient prioritaires, la grande majorité d'entre eux peut bénéficier d'une amélioration de l'état nutritionnel, et en particulier d'une supplémentation soigneusement conçue afin de pallier l'insuffisance pancréatique exocrine et d'assurer un statut

adéquat en acides gras essentiels. Avec l'augmentation de l'espérance de vie, les patients vivront suffisamment longtemps pour pouvoir suivre des études, fonder une famille et profiter d'un nombre substantiel d'années de qualité de vie raisonnablement bonne. Une plus longue espérance de vie signifie toutefois que des traitements plus avancés seront nécessaires, par exemple des transplantations d'organes, et que des soins encore plus spécialisés le seront également.

Le clonage du gène *CFTR* voici 16 ans a été une percée scientifique majeure et a immédiatement suscité l'espoir d'une guérison rapide de la maladie. Cet espoir n'a pas été comblé, mais cette découverte a été à l'origine d'importantes nouvelles recherches sur la mucoviscidose et d'autres maladies génétiques. La connaissance de la physiopathologie ouvrira la voie à de nouveaux traitements, peut-être dirigés vers l'anomalie sous-jacente de l'hydratation bronchique. Nous savons cependant que les maladies monogéniques sont également complexes. Plus de 1400 mutations ont été identifiées dans le gène du *CFTR*, ce qui, avec l'identification d'autres gènes modificateurs et celle d'expositions environnementales différentes, explique l'hétérogénéité de cette maladie monogénique et d'autres. L'amélioration des connaissances de ces modificateurs sera une autre étape importante. Dans l'interval, l'amélioration des traitements et soins actuels de ces patients permettant de les maintenir en aussi bonne condition physique et aussi longtemps que possible sera une importante tâche pour celles et ceux qui les soignent.

Le Comité de rédaction