

*UNIVERSITE MOHAMMED V*  
*FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-*

*ANNEE: 2010*

*THESE N°: 208*

**MUCOVISCIDOSE CHEZ L'ENFANT**  
**& PROPOS DE 4 CAS**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le :*

**PAR**

**Mlle. Hajar AMAROUCH**

*Née le 17 Mai 1986 à Rabat*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine**

**MOTS CLES:** Mucoviscidose – Mutation CFTR – Test de la sueur – Biologie moléculaire.

**JURY**

**Mme. L. HESSISSEN**

Professeur de Pédiatrie

**Mr. A. AGADR**

Professeur Agrégé de Pédiatrie

**Mr. I. ABDERRAHMANI RHORFI**

Professeur de Pneumologie

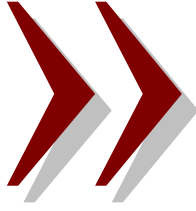
**Mme. L. KARBOUBI**

Professeur de Pédiatrie

**PRESIDENT**

**RAPPORTEUR**

**JUGES**



سبحانك لا علم لنا إلا ما  
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

﴿

سورة البقرة: الآية: 31

اللهم إنا نسألك علما نافعا و قلبا خاشعا و شفاء

من كل داء و سقم





**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969	: Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

**ADMINISTRATION :**

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Ali BEN OMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur El Hassan AHELLAT

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1967**

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

**Février, Septembre, Décembre 1973**

2. Pr. ARCHANE My Idriss\* Pathologie Médicale  
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie  
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique  
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

**Janvier et Décembre 1976**

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

**Février 1977**

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie  
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie  
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

**Février Mars et Novembre 1978**

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie  
11. Pr. SLAOUI Abdelmalek Anesthésie Réanimation

**Mars 1979**

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

**Mars, Avril et Septembre 1980**

13. Pr. EL KHAMLI Abdeslam Neurochirurgie  
14. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

**Mai et Octobre 1981**

- 15. Pr. BENOMAR Said\*
- 16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
- 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
- 18. Pr. HAMMANI Ahmed\*
- 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
- 20. Pr. SBIHI Ahmed
- 21. Pr. TAOBANE Hamid\*

Anatomie Pathologique  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Cardiologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

- 22. Pr. ABROUQ Ali\*
- 23. Pr. BENOMAR M'hammed
- 24. Pr. BENSOUDA Mohamed
- 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
- 27. Pr. JIDAL Bouchaib\*
- 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie-Cardio-Vasculaire  
Anatomie  
Chirurgie Thoracique  
Biophysique  
Chirurgie Maxillo-faciale  
Physiologie

**Novembre 1983**

- 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir\*
- 30. Pr. BALAFREJ Amina
- 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Rhumatologie  
Cardiologie

**Décembre 1984**

- 34. Pr. BOUCETTA Mohamed\*
- 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
- 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 38. Pr. NAJI M'Barek \*
- 39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie -Réanimation  
Immuno-Hématologie  
Chirurgie

**Novembre et Décembre 1985**

- 40. Pr. BENJELLOUN Halima
- 41. Pr. BENSALIM Younes
- 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 43. Pr. IHRAI Hssain \*
- 44. Pr. IRAQI Ghali
- 45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Pneumo-phtisiologie  
Oto-Rhino-laryngologie

**Janvier, Février et Décembre 1987**

- 46. Pr. AJANA Ali
- 47. Pr. AMMAR Fanid
- 48. Pr. CHAHED OUZZANI ép.TAOBANE Houria
- 49. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma
- 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah\*
- 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 54. Pr. LACHKAR Hassan

Radiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Gastro-Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Cardiologie  
Chimie-Toxicologie Expertise  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne

55. Pr. OHAYON Victor\*  
56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne  
Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENHMAMOUCHE Mohamed Najib  
58. Pr. DAFIRI Rachida  
59. Pr. FAIK Mohamed  
60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Nouredine  
61. Pr. HERMAS Mohamed  
62. Pr. TOULOUNE Farida\*

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Urologie  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Traumatologie Orthopédie  
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia  
64. Pr. ACHOUR Ahmed\*  
65. Pr. ADNAOUI Mohamed  
66. Pr. AOUNI Mohamed  
67. Pr. AZENDOUR BENACEUR\*  
68. Pr. BENAMEUR Mohamed\*  
69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali  
70. Pr. CHAD Bouziane  
71. Pr. CHKOFF Rachid  
72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH  
73. Pr. HACHIM Mohammed\*  
74. Pr. HACHIMI Mohamed  
75. Pr. KHARBACH Aïcha  
76. Pr. MANSOURI Fatima  
77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda  
78. Pr. SEDRATI Omar\*  
79. Pr. TAZI Saoud Anas  
80. Pr. TERHZZAZ Abdellah\*

Cardiologie  
Chirurgicale  
Médecine Interne  
Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Radiologie  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Pathologie Chirurgicale  
Pédiatrique  
Médecine-Interne  
Urologie  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Neurologie  
Dermatologie  
Anesthésie Réanimation  
Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
82. Pr. ATMANI Mohamed\*  
83. Pr. AZZOUZI Abderrahim  
84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa  
85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad  
87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif  
88. Pr. BENSOUDA Yahia  
89. Pr. BERRAHO Amina  
90. Pr. BEZZAD Rachid  
91. Pr. CHABRAOUI Layachi  
92. Pr. CHANA El Houssaine\*  
93. Pr. CHERRAH Yahia  
94. Pr. CHOKAIRI Omar  
95. Pr. FAJRI Ahmed\*  
96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*  
97. Pr. KHATTAB Mohamed  
98. Pr. NEJMI Maati  
99. Pr. OUAALINE Mohammed\*

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Ophtalmologie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

100. Pr. SOULAYMANI ép. BENCHEIKH Rachida  
101. Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie  
Chimie thérapeutique

**Décembre 1992**

102. Pr. AHALLAT Mohamed  
103. Pr. BENOUDA Amina  
104. Pr. BENSOUA Adil  
105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
107. Pr. CHAKIR Nouredine  
108. Pr. CHRAIBI Chafiq  
109. Pr. DAOUDI Rajae  
110. Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
111. Pr. EL HADDOURY Mohamed  
112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
113. Pr. FELLAT Rokaya  
114. Pr. GHAFIR Driss\*  
115. Pr. JIDDANE Mohamed  
116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine  
117. Pr. TAGHY Ahmed  
118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Anesthésie Réanimation  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

**Mars 1994**

119. Pr. AGNAOU Lahcen  
120. Pr. AL BAROUDI Saad  
121. Pr. ARJI Moha\*  
122. Pr. BENCHERIFA Fatiha  
123. Pr. BENJAAFAR Nouredine  
124. Pr. BENJELLOUN Samir  
125. Pr. BENRAIS Nozha  
126. Pr. BOUNASSE Mohammed\*  
127. Pr. CAOUI Malika  
128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah  
130. Pr. EL AOUDAD Rajae  
131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
132. Pr. EL HASSANI My Rachid  
133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur  
134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid\*  
135. Pr. ERROUGANI Abdelkader  
136. Pr. ESSAKALI Malika  
137. Pr. ETTAYEBI Fouad  
138. Pr. HADRI Larbi\*  
139. Pr. HDA Ali\*  
140. Pr. HASSAM Badredine  
141. Pr. IFRINE Lahssan  
142. Pr. JELTHI Ahmed  
143. Pr. MAHFOUD Mustapha  
144. Pr. MOUDENE Ahmed\*  
145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid\*  
146. Pr. OULBACHA Said  
147. Pr. RHRAB Brahim

Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Ophtalmologie  
Radiothérapie  
Chirurgie Générale  
Biophysique  
Pédiatrie  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métabolique  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato Orthopédie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Chirurgie Cardio- Vasculaire  
Chirurgie Générale  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie Orthopédie  
Traumatologie Orthopédie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique

148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima  
149. Pr. SLAOUI Anas

Dermatologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire

**Mars 1994**

150. Pr. ABBAR Mohamed\*  
151. Pr. ABDELHAK M'barek  
152. Pr. BELAIDI Halima  
153. Pr. BARHMI Rida Slimane  
154. Pr. BENTAHILA Abdelali  
155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
157. Pr. CHAMI Ilham  
158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
159. Pr. EL ABBADI Najia  
160. Pr. HANINE Ahmed\*  
161. Pr. JALIL Abdelouahed  
162. Pr. LAKHDAR Amina  
163. Pr. MOUANE Nezha

Urologie  
Chirurgie - Pédiatrie  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie -Obstétrique  
Traumatologie -Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

**Mars 1995**

164. Pr. ABOUQUAL Redouane  
165. Pr. AMRAOUI Mohamed  
166. Pr. BAIDADA Abdelaziz  
167. Pr. BARGACH Samir  
168. Pr. BELLAHNECH Zakaria  
169. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane\*  
170. Pr. BENZAOUZ Mustapha  
171. Pr. CHAARI Jilali\*  
172. Pr. DIMOU M'barek\*  
173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine\*  
174. Pr. EL MESNAOUI Abbes  
175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
176. Pr. FERHATI Driss  
177. Pr. HASSOUNI Fadil  
178. Pr. HDA Abdelhamid\*  
179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed  
180. Pr. IBRAHIMY Wafaa  
182. Pr. BENOMAR ALI  
183. Pr. BOUGTAB Abdesslam  
184. Pr. ER RIHANI Hassan  
185. Pr. EZZAITOUNI Fatima  
186. Pr. KABBAJ Najat  
187. Pr. LAZRAK Khalid (M)  
188. Pr. OUTIFA Mohamed\*

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Urologie  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Cardiologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique

**Décembre 1996**

189. Pr. AMIL Touriya\*  
190. Pr. BELKACEM Rachid  
191. Pr. BELMAHI Amin  
192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae\*  
195. Pr. GAMRA Lamiae

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Parasitologie  
Anatomie Pathologique

196. Pr. GAOUZI Ahmed  
197. Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid  
199. Pr. MOHAMMADI Mohamed  
200. Pr. MOULINE Soumaya  
201. Pr. OUADGHIRI Mohamed  
202. Pr. OUZEDDOUN Naima  
203. Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumo-phtisiologie  
Traumatologie – Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

#### Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
205. Pr. BEN AMAR Abdeselem  
206. Pr. BEN SLIMANE Lounis  
207. Pr. BIROUK Nazha  
208. Pr. BOULAICH Mohamed  
209. Pr. CHAOUIR Souad\*  
210. Pr. DERRAZ Said  
211. Pr. ERREIMI Naima  
212. Pr. FELLAT Nadia  
213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra  
214. Pr. HAIMEUR Charki\*  
215. Pr. KADDOURI Nouredine  
216. Pr. KANOUNI NAWAL  
217. Pr. KOUTANI Abdellatif  
218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
220. Pr. NAZZI M'barek\*  
221. Pr. OUAHABI Hamid\*  
222. Pr. SAFI Lahcen\*  
223. Pr. TAOUFIQ Jallal  
224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Neurologie  
O.RL.  
Radiologie  
Neurochirurgie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie – Pédiatrique  
Physiologie  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Neurologie  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

#### Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid\*  
226. Pr. KHATOURI Ali\*  
227. Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

#### Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA  
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali\*  
230. Pr. ALOUANE Mohammed\*  
231. Pr. LACHKAR Azouz  
232. Pr. LAHLOU Abdou  
233. Pr. MAFTAH Mohamed\*  
234. Pr. MAHASSINI Najat  
235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
236. Pr. MANSOURI Abdelaziz\*  
237. Pr. NASSIH Mohamed\*  
238. Pr. RIMANI Mouna  
239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Gastro - Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Oto- Rhino- Laryngologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale  
Anatomie Pathologique  
Neurologie

#### Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed\*

Pneumo-phtisiologie

241. Pr. AIT OUMAR Hassan  
 242. Pr. BENCHERIF My Zahid  
 243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd  
 244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
 245. Pr. CHAOUI Zineb  
 246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
 247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
 248. Pr. EL FTOUH Mustapha  
 249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
 250. Pr. EL OTMANYAzzedine  
 251. Pr. GHANNAM Rachid  
 252. Pr. HAMMANI Lahcen  
 253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
 254. Pr. ISMAILI Hassane\*  
 255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
 256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
 257. Pr. TACHINANTE Rajae  
 258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Pédiatrie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Pneumo-phtisiologie  
 Neurochirurgie  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie  
 Radiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gastro-Entérologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Anesthésie-Réanimation  
 Médecine Interne

**Novembre 2000**

259. Pr. AIDI Saadia  
 260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed  
 261. Pr. AJANA Fatima Zohra  
 262. Pr. BENAMR Said  
 263. Pr. BENCHEKROUN Nabiha  
 264. Pr. BOUSSELMANE Nabile\*  
 265. Pr. BOUTALEB Najib\*  
 266. Pr. CHERTI Mohammed  
 267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
 268. Pr. EL HASSANI Amine  
 269. Pr. EL IDGHIRI Hassan  
 270. Pr. EL KHADER Khalid  
 271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
 272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
 273. Pr. HSSAIDA Rachid\*  
 274. Pr. MANSOURI Aziz  
 275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia  
 276. Pr. RZIN Abdelkader\*  
 277. Pr. SEFIANI Abdelaziz  
 278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Neurologie  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Générale  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Neurologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Pédiatrie  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Urologie  
 Rhumatologie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Anesthésie-Réanimation  
 Radiothérapie  
 Ophtalmologie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Génétique  
 Réanimation Médicale

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Décembre 2001**

279. Pr. ABABOU Adil  
 280. Pr. AOUAD Aicha  
 281. Pr. BALKHI Hicham\*  
 282. Pr. BELMEKKI Mohammed  
 283. Pr. BENABDELJLIL Maria  
 284. Pr. BENAMAR Loubna  
 285. Pr. BENAMOR Jouda  
 286. Pr. BENELBARHDADI Imane  
 287. Pr. BENNANI Rajae  
 288. Pr. BENOUACHANE Thami  
 289. Pr. BENYOUSSEF Khalil

Anesthésie-Réanimation  
 Cardiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Néphrologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Dermatologie

290. Pr. BERRADA Rachid  
 291. Pr. BEZZA Ahmed\*  
 292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
 293. Pr. BOUHOUCHE Rachida  
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
 295. Pr. CHAT Latifa  
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia  
 297. Pr. DAALI Mustapha\*  
 298. Pr. DRISSE Sidi Mourad\*  
 299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira  
 300. Pr. EL HJRI Ahmed  
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 302. Pr. EL MADHI Tarik  
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed  
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil  
 306. Pr. ETTAIR Said  
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 308. Pr. GOURINDA Hassan  
 309. Pr. HRORA Abdelmalek  
 310. Pr. KABBAJ Saad  
 311. Pr. KABIRI EL Hassane\*  
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 313. Pr. LEKEHAL Brahim  
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
 315. Pr. MEDARHRI Jalil  
 316. Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 317. Pr. MOHSINE Raouf  
 318. Pr. NABIL Samira  
 319. Pr. NOUNI Yassine  
 320. Pr. OUALIM Zouhir\*  
 321. Pr. SABBAH Farid  
 322. Pr. SEFIANI Yasser  
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia  
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Gynécologie Obstétrique  
 Rhumatologie  
 Anatomie  
 Cardiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Pédiatrie  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Urologie  
 Néphrologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie  
 Urologie

#### Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
 326. Pr. AMEUR Ahmed\*  
 327. Pr. AMRI Rachida  
 328. Pr. AOURARH Aziz\*  
 329. Pr. BAMOU Youssef \*  
 330. Pr. BELGHITI Laila  
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima  
 333. Pr. BENZEKRI Laila  
 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia\*  
 335. Pr. BERADY Samy\*  
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 337. Pr. BICHA Mohamed Zakarya  
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra  
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed

Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Rhumatologie  
 Dermatologie  
 Gastro – Enterologie  
 Médecine Interne  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Urologie

342. Pr. EL BARNOUSSI Leila  
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 344. Pr. EL MANSARI Omar\*  
 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 347. Pr. HADDOUR Leila  
 348. Pr. HAJJI Zakia  
 349. Pr. IKEN Ali  
 350. Pr. ISMAEL Farid  
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 352. Pr. KRIOULE Yamina  
 353. Pr. LAGHMARI Mina  
 354. Pr. MABROUK Hfid\*  
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid  
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
 359. Pr. OUJILAL Abdelilah  
 360. Pr. RACHID Khalid \*  
 361. Pr. RAISS Mohamed  
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
 363. Pr. RHOU Hakima  
 364. Pr. RKIOUAK Fouad\*  
 365. Pr. SIAH Samir \*  
 366. Pr. THIMOU Amal  
 367. Pr. ZENTAR Aziz\*  
 368. Pr. ZRARA Ibtisam\*

#### Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan  
 370. Pr. AMRANI Mariam  
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi\*  
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 375. Pr. BOULAADAS Malik  
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 377. Pr. CHERRADI Nadia  
 378. Pr. EL FENNI Jamal\*  
 379. Pr. EL HANCI Zaki  
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
 382. Pr. HACHI Hafid  
 383. Pr. JABOUIRIK Fatima  
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed  
 385. Pr. KHABOUZE Samira  
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed  
 387. Pr. LEZREK Mohammed\*  
 388. Pr. MOUGHIL Said  
 389. Pr. NAOUMI Asmae\*  
 390. Pr. SAADI Nozha  
 391. Pr. SASSENOU Ismail\*  
 392. Pr. TARIB Abdelilah\*

Gynécologie Obstétrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Médecine Interne  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Pneumo-phtisiologie  
 Néphrologie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chimie Analytique  
 Anesthésie Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Urologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Gastro-Entérologie  
 Pharmacie Clinique

393. Pr. TIJAMI Fouad  
394. Pr. ZARZUR Jamila

Chirurgie Générale  
Cardiologie

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah  
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
398. Pr. ALLALI fadoua  
399. Pr. AMAR Yamama  
400. Pr. AMAZOUZI Abdellah  
401. Pr. AZIZ Nouredine\*  
402. Pr. BAHIRI Rachid  
403. Pr. BARAKAT Amina  
404. Pr. BENHALIMA Hanane  
405. Pr. BENHARBIT Mohamed  
406. Pr. BENYASS Aatif  
407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
408. Pr. BOUKALATA Salwa  
409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
410. Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina  
412. Pr. HAJJI Leila  
413. Pr. HESSISSEN Leila  
414. Pr. JIDAL Mohamed\*  
415. Pr. KARIM Abdelouahed  
416. Pr. KENDOUCI Mohamed\*  
417. Pr. LAAROUSSI Mohamed  
418. Pr. LYACOUBI Mohammed  
419. Pr. NIAMANE Radouane\*  
420. Pr. RAGALA Abdelhak  
421. Pr. REGRAGUI Asmaa  
422. Pr. SBIHI Souad  
423. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam  
424. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Néphrologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Chirurgie Cardio Vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Anatomie Pathologique  
Histo Embryologie Cytogénétique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
426. Pr. AFIFI Yasser  
427. Pr. AKJOUJ Said\*  
428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra  
429. Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
430. Pr. BENCHEIKH Razika  
431. Pr. BIYI Abdelhamid\*  
432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
433. Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
434. Pr. CHEIKHAOUI Younes  
435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
436. Pr. DOGHMI Nawal  
437. Pr. ESSAMRI Wafaa  
438. Pr. FELLAT Ibtissam  
439. Pr. FAROUDY Mamoun  
440. Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
441. Pr. HARMOUCHE Hicham

Rhumatologie  
Dermatologie  
Radiologie  
Dermatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie – Pédiatrique  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Urologie  
Médecine Interne

- 442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed\*
- 443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
- 444. Pr. JROUNDI Laila
- 445. Pr. KARMOUNI Tariq
- 446. Pr. KILI Amina
- 447. Pr. KISRA Hassan
- 448. Pr. KISRA Mounir
- 449. Pr. KHARCHAFI Aziz\*
- 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine\*
- 451. Pr. MANSOURI Hamid\*
- 452. Pr. NAZIH Naoual
- 453. Pr; OUANASS Abderrazzak
- 454. Pr. SAFI Soumaya\*
- 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
- 456. Pr. SEFIANI Sana
- 457. Pr. SOUALHI Mouna
- 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Anesthésie Réanimation  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 O.R.L  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Pneumo-Phtisiologie  
 Pneumo-Phtisiologie

**ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**  
**PROFESSEURS**

- 1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
- 2. Pr. ALAOUI KATIM
- 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
- 4. Pr. ANSAR M'hammed
- 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
- 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
- 7. Pr. DRAOUI Mustapha
- 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
- 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
- 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
- 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
- 12. Pr. REDHA Ahlam
- 13. Pr. TELLAL Saida\*
- 14. Pr. TOUATI Driss
- 15. Pr. ZELLOU Amina

Biochimie  
 Pharmacologie  
 Histologie – Embryologie  
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
 Applications Pharmaceutiques  
 Microbiologie  
 Chimie Analytique  
 Pharmacognosie  
 Zootechnie  
 Pharmacologie  
 Chimie Organique  
 Biochimie  
 Biochimie  
 Pharmacognosie  
 Chimie Organique

\* *Enseignants Militaires*

A decorative border consisting of a repeating geometric pattern of small, stylized shapes, possibly diamonds or squares, arranged in a continuous line around the perimeter of the page.

# *Dédicaces*

*A mon cher papa,*

*Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte ni la profonde gratitude que je te témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que tu n'as jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.*

*C'est à travers tes encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers tes critiques que je me suis réalisée.*

*J'espère avoir répondu aux espoirs que tu as fondé en moi.*

*Je te rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.*

*Tu résumes si bien le mot père qu'il serait superflu d'y ajouter quelque chose.*

*Que Dieu tout puissant te garde et te procure santé, bonheur et longue vie pour que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin.*

*A ma merveilleuse maman,*

*Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon amour et mon affection.*

*A toi maman, je dédie ce travail, que sans ton soutien, ton amour, certes n'aurait pu voir le jour.*

*Tes prières ont été pour moi un grand soutien moral au long de mes études.*

*Veuillez trouver, chère mère, dans ce travail le fruit de ton dévouement et de tes sacrifices ainsi que l'expression de ma gratitude et mon profond amour.*

*Puisse Dieu te préserver des malheurs de la vie et te procurer longue vie.*

*A mes frères: Ilyass et Abdessettare*

*En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels que je vous porte et de l'attachement qui nous unit.*

*Je vous souhaite du bonheur et du succès dans toute votre vie.*

*A mon cher grand-père ou ma chère grand-mère*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer tout ce que je ressens pour vous.*

*Je vous remercie pour tout le soutien exemplaire et l'amour exceptionnel que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagnera toujours.*

*A mon cher oncle Mohamed Bounasse et sa femme*

*Votre aide, votre générosité, votre soutien ont été pour moi une source de courage et de confiance.*

*Qu'il me soit permis aujourd'hui de vous assurer mon profond respect et ma grande reconnaissance. J'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur, succès et santé*

*A ma chère cousine Nadia et son mari Hassan*

*Merci pour la joie que vous me procurez et merci infiniment pour vos précieux conseils et votre aide à la réalisation de ce travail.*

*Puisse Dieu tout puissant jouir votre vie, vous combler d'avantage, vous apporter bonheur et vous aider à réaliser tous vos vœux.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de santé et de réussite.*

*A notre cher Dr. Fekkak*

*Merci pour le soutien et l'aide que vous m'avez offert pour la réalisation de ce travail, vous m'avez ouvert les portes de votre laboratoire sans hésitation.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.*

*A ma chère famille paternelle,*

*Mes oncles simohamed ahmed, bouchta, adbessalame leurs épouses et enfants  
.ma chère tante fadila et ses enfants*

*A ma chère famille maternelle,*

*Mon oncle Simohammed et sa femme Lamia, mon oncle Najib et sa femme Samira, mon oncle Anouar et sa femme Zineb, ma tante Souad et son mari Tarek, ma tante Bouchra et son mari Mouhamed et Yassine.*

*A mes très chères amies*

*Bakkali .Marwa . Arrachidi.Nabila, Lotfi .F, Sagir .M ; BEllakcen.B  
: Bouslikhane.Y, Benkirane N.*

*A tous mes camarades,*

*Je ne cesse pas d'évoquer tous les souvenirs qu'on partageait durant nos  
années d'études ensemble, les mots ne sauraient exprimer l'étendue de  
l'affection que j'ai pour vous et ma gratitude.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de  
réussite.*

*A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer.*

*A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail*

*A tous ceux qui ont pour mission de soulager l'être humain et d'essayer de lui  
procurer le bien être physique, psychique et social*

*Enfin, à tous les enfants qui nous sont confiés et aux parents qui nous  
donnent leurs confiances.*

A decorative border consisting of a repeating geometric pattern of small, stylized shapes, possibly diamonds or squares, arranged in a continuous line around the perimeter of the page.

# *Remerciements*

*A notre Maître et Présidente de thèse*

*Madame L. Hessissen*

*Professeur en unité d'héματο-oncologie pédiatrique-CHU Rabat*

*Nous vous sommes infiniment reconnaissants du grand honneur  
que vous nous faites en acceptant de présider le jury de cette  
thèse.*

*Votre grand savoir, votre dynamisme et votre amabilité ont  
toujours suscité en nous grande estime.*

*Veillez trouver ici le témoignage de notre vive gratitude et haute  
considération*

*A Notre Maître et Rapporteur de thèse*

*Monsieur le professeur A. Agadr*

*Professeur de pédiatrie - L'FMCMU de Rabat*

*Vous nous avez confié ce travail sans aucune réserve. Nous  
souhaitons être digne de cet honneur.*

*Vous nous avez guidés tout au long de votre travail en nous  
apportant vos précieux et pertinents conseils.*

*Nous vous remercions pour votre patience et votre soutien lors de  
la réalisation de cette thèse.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse  
considération et notre profonde admiration pour toutes vos  
qualités scientifiques et humaines.*

*A Notre maitre et juge de thèse*

*Madame le professeur Karboubi Lamya*

*Professeur de Pédiatrie-à L'HER*

*Nous nous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites  
en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse*

*Puisse ce travail témoigner de ma reconnaissance et de l'estime  
que je porte à votre personne.*

*Veillez croire à nos sincères remerciements ;*

*A notre maitre et professeur Abderrahmani Rhorfi Ismail*

*Professeur de pneumologie à l'FMiMV*

*Nous vous remercions vivement de votre collaboration et de vos efforts que vous nous avez fournis pour réaliser ce travail.*

*Puisse ce travail témoigner de ma reconnaissance et de l'estime que je porte à votre personne.*

*Veillez croire à nos sincères remerciements.*



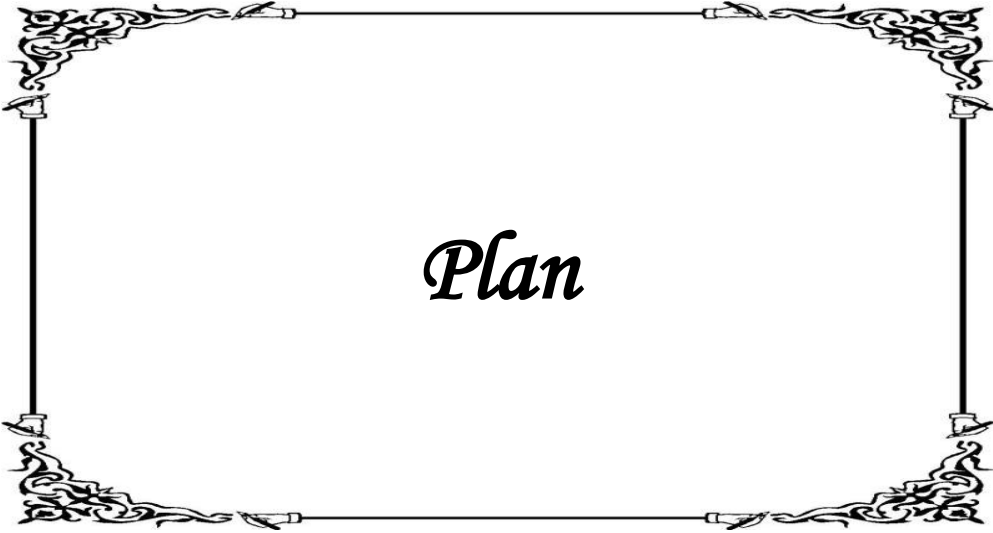
*Abréviations*

## LISTE DES ABREVIATIONS

AA	: Acide Aminé
ABC	: ATP Binding Cassette
ABCD	: Agénésie Bilatérale des Canaux Déférents
ADN	: Acide DésoxyriboNucléique
ADNc	: Acide DésoxyriboNucléique complémentaire
ADP	: Adénosique DiPhosphate
AINS	: Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
AMPC	: Adénosine MonoPhosphate cyclique
ARN	: Acide RiboNucléique
ARNm	: Acide RiboNucléique messenger
ATP	: Adénosique Triphosphate
ATPase	: enzyme hydrolysant l'ATP
AUDC	: Acide UrsoDéoxyCholique
RAST	: Radioallergosorbent test
BAV	: broncho alvéolite aigue
Br	: Brome
Ca	: Calcium
CBF	: Cirrhose Biliaire Focale
CF	: Cystic Fibrosis
CFTR	: Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator
Cl	: Chlore
Ag	: ions d'argent
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	: acide sulfurique
CML	: Cirrhose Multi Lobulaire
DDP	: Différence de Potentiel Transépithélial
DEP	: Débit Expiratoire de Pointe

ECBC	: Examen Cytobactériologique des Crachats
EFR	: Explorations Fonctionnelles Respiratoires
ENac	: canaux sodiques sensibles à l'amilor
IgA	: Immunoglobuline A
IL6	: Interleukine 6
IPE	: Insuffisance Pancréatique Exocrine
IPLV	: Intolérance aux Protéines du Lait de Vache
Kb	: KiloBases
KDa	: kilodalton
mA	: milliampère
mEq/L	: milliéquivalent par litre
mg	: milligramme
ml	: millilitre
mM	: millimole
Na	: sodium
NaCl	: chlorure de sodium
NBF1, NBF2	: Nucleotide Binding Fold
ORCC	: Outwardly Rectifying Chloride Channel
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PKA	: Protéine Kinase A
PNN	: PolyNucléaire Neutrophile
PNI	: programme national d'immunisation
FC	: fréquence cardiaque
FR	: fréquence respiratoire
SAO2	: saturation artérielle en oxygène
DHA	: déshydratation aigue
RGO	: reflux gastro-œsophagien
RE	: Reticulum Endoplasmique

R	: régulateur
RGO	: Reflux Gastro-Oesophagien
Rh-DNase	: DesoxyriboNucléase Recombinante humaine
SOID	: Syndrome d'Obstruction Intestinale Distale
TNF $\alpha$	: Tumor Necrosis Factor $\alpha$
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine
TIR	: Trypsine immunoréactive
CRCM	: Centre de Ressources et de Compétences pour la Mucoviscidose
VEMS	: Volume Expiré Maximal Seconde
CRF	: Capacité Respiratoire Fonctionnelle



<b>I : INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
I. Définition .....	2
II. Historique .....	3
III. Intérêt .....	4
<b>II: PATIENTS ET METHODES.....</b>	<b>5</b>
<b>III : RESULTATS-OBSERVATIONS.....</b>	<b>8</b>
I. Observation n°1 .....	9
II. Observation n°2 .....	13
III. Observation n°3 .....	17
IV. Observation n°4 .....	20
V. Récapitulatif des observations .....	22
<b>IV : DISCUSSION.....</b>	<b>24</b>
<b>1) Epidémiologie .....</b>	<b>25</b>
<b>2) Physiopathologie .....</b>	<b>29</b>
2-1 le gène CFTR.....	30
2-2 la protéine CFTR .....	32
2-3 le rôle de la protéine CFTR.....	34
a)CFTR le canal de chlore.....	36
b) CFTR régulateur d'autres canaux ioniques.....	37
c)autres fonctions de CFTR.....	37
c-1) rôle dans l'inflammation .....	38
c-2) transport actif d'autres molécules que Cl- .....	39

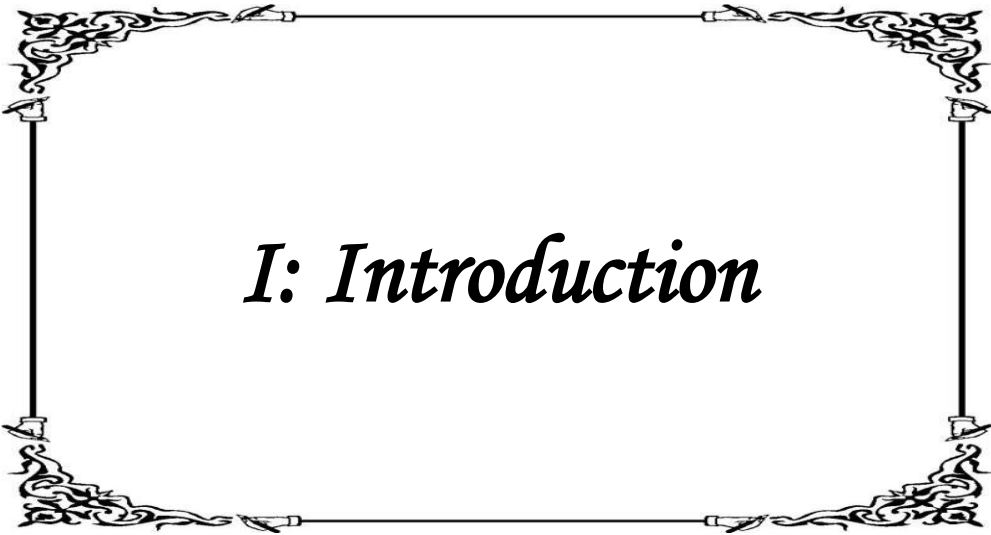
c-3) rôle dans les sécrétions des composés du mucus .....	39
c-4) rôle dans le recyclage des membranes cellulaires.....	39
c-5) rôle dans la défense anti infectieuse .....	40
2-4 Impact sur les organes .....	40
a) au niveau pulmonaire .....	40
b) au niveau pancréatique.....	45
c) au niveau intestinal.....	45
d) au niveau hépatobiliaire .....	45
<b>3) Génétique .....</b>	<b>47</b>
1/ Mutations du gène CFTR .....	50
2/ Relation Génotype-Phénotype.....	57
3/ Les gènes modificateurs de la mucoviscidose.....	59
1) Gènes associés à la défense anti microbienne .....	59
2) Mannose binding lectin.....	60
3) Monoxyde d'azote .....	61
4) Gènes associés à la réponse immuno-inflammatoire.....	61
<b>5) La Tumor necrosis Factor <math>\alpha</math>.....</b>	<b>61</b>
6) Le Transforming growth factor .....	62
7) Enzyme de conversion de l'angiotensine .....	62
8) L'interleukine 10.....	63
9) Antigène HLA.....	64
<b>4) Manifestations cliniques .....</b>	<b>65</b>

I/Manifestations respiratoires .....	66
1) signes cliniques .....	66
2) signes radiologiques .....	67
3) gaz de sang .....	68
4) Exploration fonctionnelle respiratoire .....	68
5) Bactériologie .....	68
6) évolution.....	68
II/ Manifestations digestives.....	70
1) Atteinte pancréatique .....	70
2) Atteinte intestinale .....	73
3) Atteinte hépatobiliaire.....	75
4) Troubles nutritionnels .....	76
III/ Autres manifestations de la mucoviscidose.....	77
a) Diabète .....	77
b) La pathologie ORL .....	78
c) Les manifestations ostéo-articulaire .....	78
d) L'atteinte cardio-vasculaire .....	79
e) Les manifestations génitales .....	80
<b>5) Diagnostic de la mucoviscidose .....</b>	<b>82</b>
I/ Diagnostic positif .....	83
A/ Le test de la sueur .....	85
A-1/ La méthode .....	85

A-1-1 Etape 1 : la stimulation .....	85
A-1-2 Etape 2 : le recueil.....	86
a) recueil sur papier filtre ou compresse .....	87
b) recueil sur cupule ou micro capillaire .....	87
c) mesure directe par électrode sélective .....	89
A-1-3 Etape 3 : dosage des ions chlorures .....	90
a) Dosage par coulométrie.....	90
b) Dosage par méthode de référence Gibson et Cooke .....	90
A-1-4 Etape 4 : interprétation des résultats .....	90
A-2/ Les faux positif .....	93
B/ Mesure de la différence de potentiel nasale (DDPN).....	94
C//Le dépistage néonatal .....	94
C-1 dosage de la trypsine immunoréactive.....	95
C-2 dosage de la Pancréatite associée protéin (PAP) .....	96
D/ Le dépistage prénatal .....	96
E/ Le diagnostic préimplantatoire .....	98
F/ Diagnostic moléculaire.....	100
F-1/Le diagnostic direct .....	101
F-1-1/ les Kits de détection de mutation connus-méthode screening .....	101
F-1-2/ L'exploration du gène CF- méthode scanning .....	102
F-1-3/ Mutations non identifiés .....	103

F-2/ Le diagnostic indirect.....	103
<b>II/ Diagnostic différentiel .....</b>	<b>104</b>
<b>6) Prise en charge .....</b>	<b>105</b>
I/ L'organisation de la prise en charge .....	106
II/ La prise en charge thérapeutique .....	108
1/ traitement de l'atteinte respiratoire .....	110
a) Préventions environnementales et mesure d'hygiène .....	110
b) Vaccination.....	111
c) le drainage bronchique.....	112
c-1/ La kinésithérapie .....	112
c-2/ Les fluidifiants bronchiques .....	113
c-3/ La DNase .....	114
d) L'antibiothérapie .....	115
d-1) principaux microorganismes en cause .....	115
d-2) principales classes antibiotiques utilisées.....	116
d-3) Les aérosols d'antibiotiques.....	117
e) Traitement bronchodilatateur et anti inflammatoire.....	118
2/ /traitement de l'atteinte digestive .....	120
a) traitement de l'insuffisance pancréatique .....	120
b) traitement de l'atteinte hépatique .....	122
c) traitement de l'atteinte intestinale .....	123
3/ thérapie génique .....	125

a)principe .....	125
b) les vecteurs utilisés en thérapie génique et application à la mucoviscidose .....	126
c)conclusion sur le traitement de la mucoviscidose par thérapie génique.....	128
4//thérapie protéique .....	129
5/la greffe pulmonaire .....	134
a)la première évocation du programme de transplantation pulmonaire.....	134
b) inscription à la liste d'attente.....	136
c)pronostic de la greffe .....	137
<b>7) Pronostic .....</b>	<b>138</b>
<b>8) Conclusion .....</b>	<b>142</b>
<b>9) Annexe.....</b>	<b>145</b>
<b>10) lexique .....</b>	<b>148</b>
<b>11) Resume .....</b>	<b>151</b>
<b>12) Bibliographie .....</b>	<b>155</b>



# *I: Introduction*

## I- DEFINITION/

La mucoviscidose appelée aussi fibrose kystique du pancréas (Cystic fibrosis CF) est une exocrinopathie généralisée, frappant les glandes séreuses et les glandes à sécrétion muqueuse, touchant principalement : l'appareil respiratoire, le tube digestif et ses annexes (pancréas, foie et voies biliaires) mais aussi les glandes sudoripares et le tractus génital.

Cette affection résulte d'un gène CFTR anormal situé sur le bras long du chromosome 7 ; plus de 1400 mutations ont été identifiées. Les anomalies de la protéine CFTR, qui constitue un canal chlore AMP cyclique-dépendant et contribue aussi à la régulation d'autres canaux ioniques, provoquent des perturbations du transport membranaire de l'eau, du chlore et du sodium, dont la principale conséquence est la production d'un mucus bronchique et intestinal anormalement visqueux, d'où le nom de cette maladie.

Cette protéine CFTR étant présente à la membrane apicale des cellules épithéliales des différentes structures canalaire, les anomalies ou l'absence de la protéine entraînent l'atteinte de nombreux appareils : broncho-pulmonaire, pancréatique exocrine et secondairement endocrine, hépatobiliaire, ORL, génital. L'évolution est surtout marquée par la dégradation de la fonction pulmonaire entraînant une insuffisance respiratoire chronique irréversible.

Bien que l'espérance de vie des patients soit encore réduite, des progrès très importants ont été réalisés depuis quelques années en recherche fondamentale, en génétique et dans la prise en charge des malades, passant d'une médiane de moins de 5 ans il y a 20 ans à plus de 30 ans actuellement.

Actuellement, il n'existe aucun traitement curatif de cette maladie et la prise en charge est purement symptomatique, reposant sur :

- l'antibiothérapie ;
- la kinésithérapie respiratoire
- les extraits pancréatiques.

Il est probable que les prochaines années vont voir des progrès thérapeutiques majeurs, du fait d'une meilleure compréhension physiopathologique de la maladie.

## **II- HISTORIQUE/**

L'histoire de la mucoviscidose débute en 1936 par le pédiatre suisse Guido Fanconi qui a établi une relation entre les broncheectasies observées chez certains enfants en association avec un aspect anatomique particulier du pancréas.

En 1946, le diagnostic anatomique d'une fibrose kystique du pancréas chez un enfant a été établi.

Il a fallu attendre 1953 pour que Paul di Saint' Agnès décrit les anomalies électrolytiques dans la sueur des patients et propose un moyen de diagnostic spécifique de la pathologie : le test de la sueur **(1)**.

La technique fut par la suite simplifiée par la méthode de l'iontophorèse à la pilocarpine décrite en 1959 par Gibson et Cooke, puis améliorée par Shwachman et standardisée chez l'enfant par Legrys. **(1)**.

En 1955, shwachmann a codifié pour la première fois le traitement de l'affection (les extraits pancréatiques) **(1)**.

En 1970, il a été établi que l'association d'une insuffisance pancréatique externe à des signes pulmonaires est un élément péjoratif.

En 1989, le gène impliqué dans la mucoviscidose est isolé par les équipes de Lap-Chi Tsui, Collins et Riordan. L'anomalie génétique à l'origine de la maladie est enfin découverte, il s'agit d'une mutation d'un gène localisé en 7q31 et contenant 27 exons, nommé cystic fibrosis (CF) codant une protéine transmembranaire appelée cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) composée de 1480 acides aminés. Ce n'est qu'un peu plus tard qu'on apporta les preuves que CFTR était bien un canal du chlore. La découverte de l'anomalie génétique permit par la suite d'ajouter le génotypage au protocole diagnostique et d'envisager la thérapie génique. (1).

### **III/INTERET:**

Le but de notre travail qui collige 4 cas dans un service de pédiatrie générale est de mettre en exergue la symptomatologie clinique parfois déroutante, qui doit amener tous les praticiens s'occupant des enfants à penser fréquemment à cette maladie génétique dans notre pays à très fort taux de consanguinité, et pratiquer un test diagnostique simple et fiable : le test de la sueur, permettant un diagnostic et une prise en charge précoce et un éventuel conseil génétique.



## *II: Matériels et méthodes*

## I /PATIENTS :

Nous rapportons dans ce travail une série de 4 cas de mucoviscidose colligés dans le service de pédiatrie de l'HMIMV de Rabat sur une période de 3 ans entre janvier 2005 et janvier 2008.

## II/METHODES :

L'étude de nos patients a été basée, d'une part, sur une analyse clinique précise et, d'autre part, sur la réalisation d'un bilan para clinique fait principalement d'un test de la sueur et d'une étude génétique avec d'autres examens complémentaires pour l'appréciation de la gravité et l'évolution de notre maladie.

Sur le plan clinique, l'interrogatoire a précisé l'identité du patient ; l'âge, le sexe, l'origine, la consanguinité, les cas familiaux similaires, le déroulement de la grossesse et la période néonatale, le développement staturo-pondéral et psychomoteur.

Les antécédents de signes digestifs notamment un **iléus méconial** se traduisant à la naissance par un retard d'émission méconial, vomissement et ballonnement, un **reflux gastro œsophagien** qui ne s'amende pas avec le temps à l'inverse de la majorité des reflux gastro œsophagiens ; un **prolapsus rectal** secondaire à une quantité importante de selles ; **Ictère néonatal** ; une diarrhée chronique grasseuse avec ballonnement abdominal et appétit conservé contrastant avec une hypotrophie et finalement les signes de malabsorption notamment une anémie, fractures par défaut de minéralisation et autres signes en rapport avec une carence en vitamines, oligo-éléments et minéraux.

Sur le plan d'antécédents respiratoire on recherche, la notion de **détresse respiratoire** à la naissance, des épisodes de **toux** initialement sèche devenant grasse et purulente et de plus en plus invalidante, asthme, pneumothorax ou hémoptysie.


A l'examen physique : on recherchera une éventuelle déformation thoracique, la présence de signes de lutte, une cyanose secondaire à l'hypoxie, un wheezing, un hippocratisme digital, l'auscultation d'éventuels râles sibilants ou bronchiques ; au niveau abdominal on recherche un ballonnement abdominal, une hépatomégalie.

Sur le plan paraclinique, nos patients ont bénéficié d'une série d'explorations biologiques, radiologiques et génétiques.

Dans un but diagnostique, nos patients ont bénéficié d'un test de la sueur, et une recherche génétique pour le diagnostic de certitude et classement de mutation.

Et dans le but d'une évaluation du retentissement de la maladie, on a réalisé un ionogramme complet (avec électrolytes, bilan hépatique, bilan rénal), un hémogramme à la recherche de signes d'une anémie ou une hyperleucocytose en rapport avec une infection, un bilan phtysiologique, dosage d'élastase fécale, sérologie HIV, dosage des IG et une radiographie pulmonaire.

D'autres explorations biologiques et radiologiques ont été réalisées dans un but de diagnostic différentiel notamment la sérologie cœliaque et biopsie jéjunale, pH métrie, fibroscopie digestive, échographie hépatique...



*III: Résultats  
et Observations*

## 1/OBSERVATION N°1 :

Il s'agit d'un nourrisson de sexe masculin âgé de 11 mois, bien vacciné selon le PNI qui a été hospitalisé le 25/08/08 pour Déshydratation aigue sur vomissement. Il est né de parents consanguins originaires de Taounate. C'est le dernier d'une fratrie de trois avec des frères en bonne santé, il n'ya pas de cas similaires dans la famille.

La grossesse s'est déroulée normalement de même que l'accouchement qui s'est fait à terme, par voie basse avec une bonne adaptation à la vie extra-utérine (Apgar à 10/10), une émission méconial à  $\leq 24$ h.

Le poids de naissance et le périmètre crânien non précisé. On note que l'introduction du lait de vache s'est faite à 7 mois et un développement psychomoteur satisfaisant selon la famille.

Depuis l'âge de 1 mois, le nourrisson était hospitalisé pour broncho alvéolite aigue (BAV), puis vers l'âge de 2 mois on a noté l'installation de vomissements répétées et rebelles aux traitements symptomatiques, d'une diarrhée (6 à 8 selles par jour) malodorante parfois graisseuse responsable de déshydratation aigue ayant motivé une hospitalisation à 4 reprises pour réhydratation. Par ailleurs, le nourrisson a présenté aussi des épisodes de BAV à répétition pour lesquels il a reçu un traitement symptomatique avec encombrement bronchique persistant entre les épisodes et une toux productive.

L'examen clinique trouvait un poids à 8 Kg et une taille à 68 cm correspondant à un retard de moins 2 déviation standard (DS) ainsi qu'un périmètre crânien à -1 DS ; on note la présence d'une déshydratation aigue à 10% .L'examen pleuro-pulmonaire trouve une fréquence respiratoire à 50

c/min, une SaO<sub>2</sub>: 90 % sous air, avec une Distension thoracique, discret hippocratisme digital ; râles ronflants et crépitant diffus. L'examen abdominal, trouve un abdomen qui respire normalement, pas de visceromegalie, ni de masse palpable, et l'examen neurologique trouve une hypotonie axial et périphérique, sans troubles sensitifs ni moteurs, avec des reflexes ostéo tendineux présents. L'examen cardio vasculaire est normal.

Sur le plan paraclinique, on trouve des désordres électrolytiques avec une hyponatrémie à 100 mmol /l, une hypo chlorémie à 62 mmol/l et une alcalose à 40 mmol/l ; une kaliémie à 4mmol/l. Par ailleurs, on a trouvé des signes de malabsorption avec une hypocholestérolémie à 0,96 g/l, une anémie hypochrome microcytaire avec des valeurs d'hémoglobine à 11g/dl, VGM= 74  $\mu^3$  et CCMH à33%. On note aussi une hyperleucocytose à 17300/ mm<sup>3</sup> à prédominance des PNN à 4700, une CRP à 23g/l. Le bilan hépatique note une cytolyse avec ASAT à160UI/l et ALAT à 170UI/l. Le bilan rénal est normal.

Devant la symptomatologie respiratoire, un bilan phtysiologique (IDR et recherche de BK sur les crachats) est revenu négatif. La Sérologie VIH et le dosage pondéral des immunoglobulines sont sans particularités.

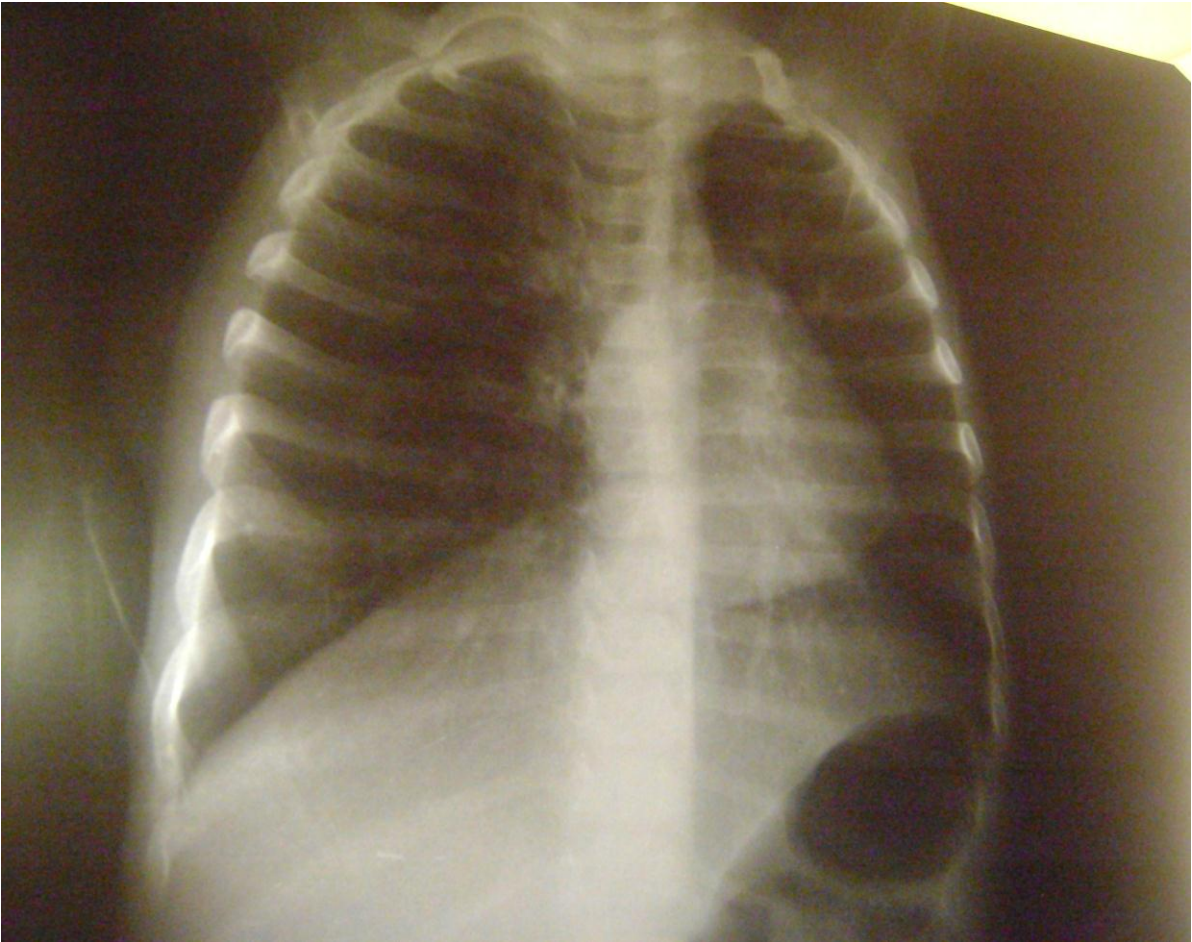
Sur le plan radiologique, une radiographie de thorax (photo1) montre des thorax globuleux et distendu avec surcharge hilare. Devant l'hypotonie, un scanner a été réalisé montrant une dilatation du système cisterno-ventriculaire et des citernes de la base et finalement une échographie abdominal a trouvé une hyperechogénicité des 2 reins.

Une étude cyto bactériologique des crachats a trouvé un aspect purulent, avec isolement du Pseudomonas Aeroginosa à la culture. Et devant le reflux persistant et grave du nourrisson une pH-métrie a été réalisée et a objectivé un

RGO massif avec  $\text{pH} < 4$  dans 18 % du temps. On a ensuite réalisé une Fibroscopie qui a trouvé une béance modérée du cardia, absence d'œsophagite. Devant le tableau digestif et respiratoire chronique du nourrisson, on a décidé de réaliser un Test de la sueur qui est revenu positif à 67 mmol/l (Valeur normal  $\leq 40$  mmol/l); pour réconforter notre diagnostic, on a réalisé une recherche génétique qui a objectivé une Mutation du gène CF: F 508 Del / G85V.

Le diagnostic de mucoviscidose a été ainsi retenu, la prise en charge s'est basée sur une réhydratation parentérale puis orale avec une antibiothérapie (Céftazidime (300 mg/Kg/j) et amikacine (30 mg/Kg/j) pendant 15 jours; des Aérosols de colimycine, une kinésithérapie respiratoire biquotidienne; avec des extraits pancréatiques: Créon 5000UI/Kg/j. Poids de sortie à 11 Kg 200

Le malade est revu à l'âge de 22 mois, il a 2 à 3 selles/jour de consistance et d'aspect normaux, avec prise pondérale de 5kg1/2 et l'ECBC montre une éradication des pseudomonas.



**Photo1 : Radiographie pulmonaire de face :**  
**Thorax globuleux et distendu avec surcharge hilare**

## 2/OBSEVATION N° :2

Nourrisson de sexe féminin âgé de 5 mois, Hospitalisé le 11/08/2007 pour déshydratation aigue, avec hypotrophie et détresse respiratoire. Fille unique, née de parents non consanguins originaires de Taounate, habitant Rabat ; avec notion d'infertilité primaire de 5 ans. Sans autres antécédents familiaux particuliers. La grossesse s'est déroulée normalement, avec un accouchement à terme par césarienne pour bassin limite, le score Apgar à la naissance est de 10/10, un poids de naissance de 3200 g, une émission méconial en moins de 24h. L'enfant a bénéficié d'un allaitement mixte. Par ailleurs, le développement psychomoteur est normal et la vaccination est complète selon le PNI.

Le début de la symptomatologie remonte à l'âge de 2 mois par l'installation d'épisodes de toux productive traitées en ambulatoire ; accompagnés de diarrhée persistante (7 à 8 selles/j) et vomissements. L'évolution était marquée par la survenue d'une déshydratation aigue à 10% avec une détresse respiratoire.

L'examen clinique trouvait un état général altéré avec un retard staturo pondéral sévère poids = 3 kg 500 (-4DS), taille = 55 cm (-4 DS), périmètre crânien = 37 cm (-2 DS); ainsi qu'une fièvre à 38,5° et une DHA à 10%. Sur le plan respiratoire, on note une polypnée à 45C/min; SaO<sub>2</sub> à 92 % sous air, thorax globuleux, pas de signes de lutte ni d'hippocratisme digital; des râles crépitants et ronflants diffus. L'Abdomen est ballonné, avec une Hépatomégalie ; pas de Splénomégalie. sur le plan cardiaque on note FC: 100 b/min, TA = 60/35 mm Hg. le reste de l'examen est sans particularités.

Sur le plan paraclinique, on trouve des désordres électrolytiques avec alcalose à 40 mmol/l, hyochlorémique avec  $\text{Cl}^- = 80 \text{ mmol/l}$ , Hyponatrémie à 112 mmol/l, kaliémie à 3,5 mmol/l. Le Bilan hépatique est perturbé avec : ASAT=117 UI/l ; ALAT=56 UI/l. On note par ailleurs, une anémie hypochrome microcytaire avec (HB=6,4 g/dl ; VGM=72  $\mu^3$  ; CCMH=29) une thrombopénie à 56 000/mm<sup>3</sup>, et hyperleucocytose à PNN (GB = 23 500/mm<sup>3</sup> ; PNN= 52 %). Le bilan rénal est normal. Devant la fièvre un bilan infectieux (avec hémoculture, ECBU, PL) est revenu négatif. Par ailleurs, l'étude cyto bactériologique des crachats est revenue positive aux Pseudomonas et staphylocoque. La Sérologie pyocyanique est positive. Un bilan à la recherche d'une éventuelle tuberculose (IDR, recherche de BK sur crachat) et la Sérologie HIV sont négatives. Une étude pH métrique a objectivé un RGO acide avec un PH inférieur à 4 dans 12% du temps et le dosage de l'Elastase fécale réalisé devant l'aspect graisseux des selles est  $\leq 15 \text{ ug/g}$  de selles.

Sur le plan radiologique, une radiographie thoracique de face (photo2) a objectivé un thorax globuleux, avec une surcharge hilare et l'échographie hépatique a objectivé une stéatose.

Devant ce tableau, le diagnostic de mucoviscidose a été confirmé par un Test de la sueur positif avec une valeur de : 75 meq/l et une étude génétique qui a révélé une Mutation du gène CF : Enfant: F 508 Del / R 1162 X ; on a complété par une étude des mutations des parents : Père: R 1162 X- Mère: F 508 Del.

La prise en charge s'est basée sur la Réhydratation, Antibiothérapie : (Ceftazidime (300mg/kg) + Amikacine(30mg/kg) pendant 2 semaines), un régime hypercalorique avec extraits pancréatiques (créon 5000UI/Kg/j) ainsi qu'une vaccination anti-pneumococcique et anti grippale .

La malade est revue à l'âge de 10 mois, il a 2 à 3 selles/jour de consistance et d'aspect normaux, les signes respiratoires se sont nettement améliorés, la prise de poids est de 4 kg et l'ECBC montre une éradication de pyocyanique.



**Photo2 : Radiographie pulmonaire de face :**  
**Thorax globuleux avec surcharge hilare**

### 3/OBSERVATION N° 3 :

Enfant de sexe masculin âgé de 8 mois, hospitalisé le 11/02/07 pour broncho-pneumopathie dyspneisante. Il est né de parents consanguins, originaires de Fès, c'est le deuxième d'une fratrie de 2 avec frère en bonne santé. Il n'ya pas de cas similaires dans la famille. La grossesse s'est déroulée normalement de même que l'accouchement par voie basse avec un score d'Apgar à 10/10, un poids de naissance et périmètre crânien non précisé, et émission méconiale à j1 de vie.

Le développement psychomoteur était satisfaisant selon la famille, un allaitement maternel exclusif jusqu'à l'âge de 6mois, bien vacciné selon le PNI.

Le début de la symptomatologie remonte à l'âge de 3 mois ; par l'installation de toux productive, avec des signes digestifs de types diarrhée (6 à 8 selles par jour) grasseuse et malodorante, vomissements alimentaires. L'évolution s'est faite vers l'aggravation du tableau respiratoire avec au 7ième mois une Pneumopathie hypoxémiante, le tout évoluant dans un contexte d'altération de l'état général.

L'examen clinique trouvait un retard staturo pondéral avec: poids=4kg600 (-2DS); taille= 57,5 cm (-2DS), une DHA à 10%, sur le plan respiratoire on note une dyspnée avec FR=30 c/min; SaO2 à 90%, thorax globuleux et tirage intercostal; des râles ronflants diffus. L'abdomen respire normalement sans notion de visceromegalie ou de masse palpables. Le reste de l'examen est sans particularités.

Sur le plan paraclinique, l'ensemble des bilans électrolytique, hépatique et rénal sont normaux. Par ailleurs, on note la présence d'une anémie hypochrome microcytaire (Hb= 8,3g/dl-VGM=77 $\mu^3$ , CCMH=27%). Le dosage pondéral des immunoglobulines est normal et l'ECBC trouve du staphylocoque et pyocyanique.

Sur le plan radiologique, une radiographie pulmonaire (photo3) a mis en évidence un thorax globuleux avec syndrome bronchique et lésions parenchymateuses diffuses sans opacités alvéolaires individualisées.

Devant ce tableau clinique, nous avons suspecté une mucoviscidose et nous avons réalisé un test à la sueur avec dosage de chlorures = 98mmol/l (très augmenté pour une valeur normale de 40 mmol/l). Le diagnostic a été confirmé par l'étude génétique qui a mis en évidence une mutation du gène CF : F 508 Del / F 508 Del-

On a complété par un bilan chez les parents qui a objectivé les mutations suivantes: père : F 508 Del /mère : F 508 Del.

L'enfant a bénéficié d'une réhydratation parentérale puis entérale ; une bi-antibiothérapie :(Ceftazidime300mg/kg/j+Amikacine30mg/kg/j) ; Supplémentation en vitamines liposolubles et les vaccins contre le pneumocoque/ grippe.

L'enfant est revu à 16 mois, le transit est normal avec 2 à 3 selles/jr, une reprise pondérale de 3kg, cependant l'enfant continue à avoir des bronchites à répétition avec à l'examen cyto bactériologique des crachats une colonisation chronique à pseudomonas.



**Photo3 : Radiographie pulmonaire de face:**

**Thorax globuleux avec lésions parenchymateuses diffuses et syndrome bronchique**

#### 4/OBSERVATION N°4 :

Enfant de sexe féminin âgé de 6 mois, hospitalisé le 07/2005 pour déshydratation aiguë avec prolapsus rectal. Elle est née de parents non consanguins originaires de Fès, avec notion d'infertilité chez le père par azoospermie obstructive, sœur jumelle bien portante. Elle est issue d'une grossesse gémellaire (par fécondation in vitro), menée à terme, accouchement par césarienne avec une bonne adaptation à la vie extra-utérine, cependant on note un retard d'émission méconial (après 48h).

Le développement psychomoteur était satisfaisant selon la famille ; bien vacciné selon le PNI.

Le début de la symptomatologie remonte à J2 de vie par la survenue d'un iléus méconial, l'évolution s'est faite vers l'apparition à l'âge de 6 mois de diarrhée chronique compliquée de prolapsus rectal. Le tout évoluant dans un contexte de stagnation pondérale sans notion de symptomatologie respiratoire.

L'examen clinique trouvait un état général altéré avec Retard staturo pondéral poids=12 kg (-2DS); taille=88cm (-1DS). L'examen pleuro-pulmonaire et abdominal sans anomalies

Sur le plan paraclinique, on a trouvé une anémie hypochrome microcytaire avec Hb= 11 g/dl, CCMH=31 $\mu^3$ , VGM= 74%. Les bilans électrolytique, hépatique et rénal sont normaux. Devant les signes digestifs isolés, une maladie cœliaque a été suspectée mais les Anticorps anti-gliadine et anti-endomysium ainsi que la Biopsie jéjunale sont revenues négatifs. Le dosage de l'Elastase fécale est à <15 $\mu$ g/g de selles. Et la radiographie pulmonaire est normale. Le test de la sueur est revenu positif avec taux de chlorures à 72 mmol/l, et l'étude

génétiq ue a mis en évidence des mutations du gène CF: F 508 Del/ F 508 Del, on a complété par une étude chez les parents qui a objectivé, un père hétérozygote composite: F508Del/variant d'épissage TG12T5 situé dans l'intron 8 (Génotype compatible avec une infertilité par absence bilatérale des canaux déférents) et une mère ayant la mutation F 508 Del.

L'enfant a bénéficié d'une Réhydratation parentérale avec vitamines liposolubles et extraits pancréatiques Créon 25000 soit 3 gel par jour.

La patiente a été revue à 10 mois, on note une régularisation du transit à 2-3selles/jr reprise pondérale à 4kg.

## 5/ RÉCAPITULATIF DES 4 PATIENTS TABLEAU(1)

Clinique/patients	Patient n°1	Patient n°2	Patient n°3	Patient n°4
Age d'admission	11 mois	5 mois	8 mois	6 mois
sexe	masculin	féminin	masculin	féminin
origine	Taouate	Taouate	fés	fés
consanguinité	1° degré	absente	1° degré	absente
Antécédents Familiaux	RAS	Infertilité pendant 5 ans	RAS	Infertilité par azoospermie 7 ans - sœur jumelles bien portante
Grossesse et accouchement	normaux	normaux	normaux	Fécondation in vitro
Emission méconiale	≤24H	≤24H	≤24H	Iléus méconial
Motif d'hospitalisation	-DHA à 10% sur GEA - Détresse respiratoire	-DHA à 10% sur GEA - Détresse respiratoire	-toux productive -vomissement +diarrhée	-diarrhée chronique -prolapsus rectal
Poids et taille	-2DS/-2DS	-4DS/-4DS	-2DS/-2DS	-2DS/-1DS
Examen Clinique	-Distension thoracique -râles ronflants et crépitant -Hypocratisme digitale	-Distension thoracique -râles ronflants et crépitant -abdomen ballonné+ HMG	-Distension thoracique -râles ronflants	-Examen pulmonaire normal -abdomen, ballonné

PARACLINIQUE				
Bilan hydro électrolytique	perturbé	perturbé	normal	normal
Bilan rénal	perturbé	normal	normal	normal
Anémie hypochrome	présente	présente	présente	présente
Leucocytes et PNN	élevé	élevé	normal	normal
Bilan hépatique	perturbé	perturbé	normal	normal
Tuberculose	negative	négative	négative	négative
ECBC	Pseudomonas	Pseudomonas+ staphylocopque	Staphylocoque+ pyocyanique	_____
Serologie HIV	négative	négative	négative	négative
Test de la sueur	67mmol/l	75mmol/l	98mmol/L	72mmol/l
Rech génétique	F508Δ/685	F508Δ/R1162X	F508Δ/F508 Δ	F508Δ/F508 Δ
Elastase fécale	≤15ug de selles	≤15 ug de selles	≤15ug de selles	≤15ug de selles
Radiographie thoracique	Thorax globuleux avec surcharge hilare	Thorax globuleux avec syndrome bronchique	Thorax globuleux avec lésions parenchymateuses diffuses et syndrome bronchique	Radiographie normale
Echographie hépatique	_____	stéatose	_____	_____
traitement	symptomatique	symptomatique	symptomatique	symptomatique
Evolution	Reprise pondéral Transit normal éradication des pseudomonas	Reprise pondéral transit normal éradication du pyocyanique	Reprise pondéral transit normal colonisation chronique de pseudomonas	Reprise pondéral transit normal



*IV : Discussion*

# 1/ EPIDÉMIOLOGIE

---

Dans la population caucasienne (ou européenne), la mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques héréditaires graves. Elle touche environ un enfant sur 2500 naissances en Europe et en Amérique du Nord et la fréquence des hétérozygotes, porteurs sains de la maladie, y est d'environ 1/25, soit 4% de la population générale occidentale. (2)

La mucoviscidose est présente dans toutes les populations du globe, mais à des prévalences variables. Il existe ainsi très peu de cas chez les Noirs et encore moins chez les Asiatiques. Respectivement l'incidence à la naissance ( nombre de nouveau cas observé dans une période et une population donnée ) et la fréquence des hétérozygotes est au Moyen-Orient d'environ 1/4400 et de 1/33, dans la population Hispanique de 1/8 500 et 1/46, chez les Noirs américains et Africains de 1/20 000 et 1/70 et chez les Asiatiques de 1/32 400 et 1/90.

La prévalence (nombre de cas présents à un moment donné dans une population donnée) de la mucoviscidose, comme celle de toute maladie rare, est difficile à évaluer avec précision la prévalence en Europe est estimée entre 8 et 12 cas pour 100000 habitants.

La Cystic Fibrosis Foundation estime le nombre de malade aux États-Unis d'Amérique à environ 30 000 enfants et adultes et à 70 000 le nombre total de malades dans le monde (3).

En France, il existe depuis 2002 un dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose; ce qui a permis de réévaluer l'incidence de la maladie dans ce pays. Elle serait près de deux fois moins élevée que les estimations antérieures, d'environ un nouveau-né sur 4 600 naissances, soit une fréquence d'hétérozygotes de l'ordre de 1 sur 35. (4)

L'incidence varie selon les régions de 1/2 500 dans le nord-ouest à 1/10 000 dans le sud-est Il y aurait environ 5 à 6 000 personnes atteintes de la mucoviscidose et 2 millions de porteurs hétérozygotes sains. (5)

Le sex-ratio est proche de 1 ; ce qui signifie que les hommes et les femmes sont atteints avec la même fréquence par la maladie. Par contre l'atteinte est souvent plus grave chez les femmes. (6)

Au Maroc, les données de la littérature sur le profil clinique de la mucoviscidose et sur le spectre des mutations du gène CFTR sont pauvres. Les seules études disponibles concernent des patients d'origine marocaine vivants en Europe ou en Israël. Par une approche d'épidémiologie moléculaire prenant en considération le taux élevé de consanguinité dans la population marocaine native (près de 15 % des mariages) (7), ils ont estimé, par une recherche des personnes hétérozygotes sur un échantillon d'ADN provenant de témoins sains non apparentés, que la prévalence de la mucoviscidose au Maroc serait comprise entre 1/1680 et 1/4150, se rapprochant de celle rapportée dans les populations européennes. (8)

Ces chiffres sont en contradiction avec l'idée largement répandue chez nos professionnels de la santé, selon laquelle la mucoviscidose est une pathologie exceptionnelle dans notre population.

La majorité des cas semble être originaire du nord

**Tableau2 : Fréquence en fonction des populations**

	<b>Fréquence à la naissance</b>	<b>Fréquence des hétérozygotes</b>
Caucasiens	1/2500 (1/1800 à 1/3500)	1/25
Moyen-Orient	1/44000	1/33
Hispaniques	1/8500	1/46
Noirs américains/ Africains	<b>1/20 000</b>	<b>1/70</b>
Asiatiques	1/32 000	1/90

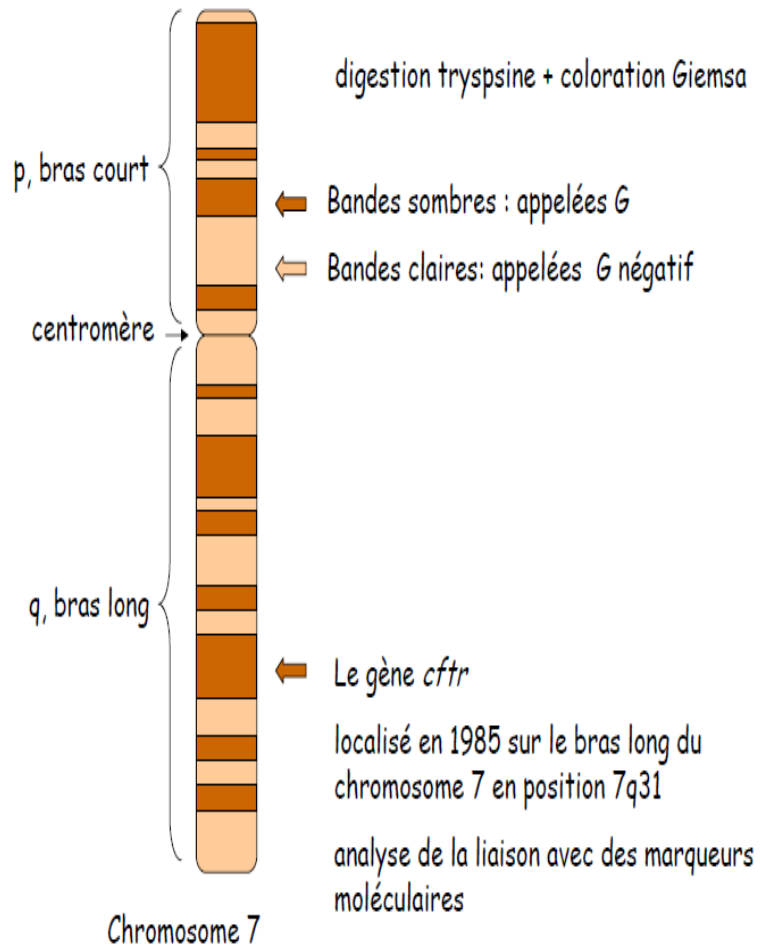
## 2/PHYSIOPATHOLOGIE

---

## II- 1/LE GENE CFTR:

Le gène *CFTR* a été identifié sur le bras long du chromosome 7 en 1985, et cloné en 1989 par l'équipe de Tsui au Canada, et de sa séquence a été déduite la structure de la protéine par Collins et coll. (9).

Il s'étend sur 230 kb et est transcrit en un ARN messager de 6,5 kb présent notamment dans les glandes sudoripares, les poumons, l'intestin, le pancréas, la vésicule biliaire, les glandes salivaires et le tractus génital. Il est composé de 27 exons codant une protéine transmembranaire de 1480 acides aminés appelée CFTR. (10). La masse moléculaire de la protéine CFTR est de 170 kDa lorsqu'elle est entièrement glycosylée.



**Figure1** : schéma du chromosome 7 après digestion trypsine+coloration giemsa montrant la localisation du gène CF

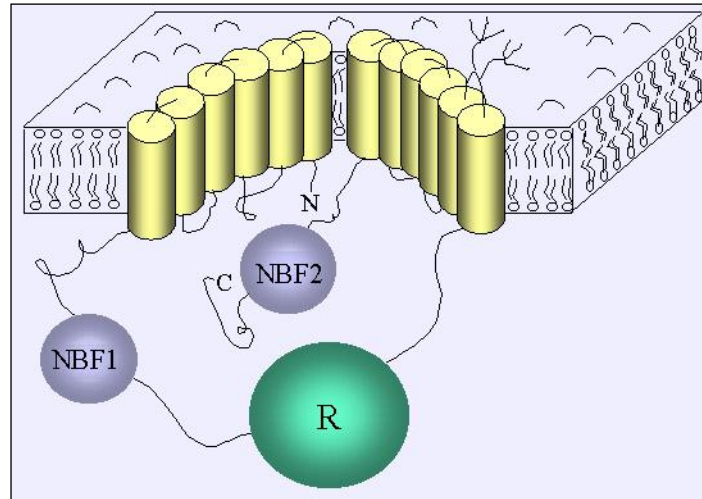
## II-2/ PROTEINE CFTR :

La comparaison de la séquence d'acides aminés de CFTR avec celles des banques de données a permis de l'apparenter à la fonction des ATP-BINDING CASSETTE (ABC) protéines, ensemble de protéines dont la fonction commune est le transport d'une variété considérable de substrats, des ions aux macromolécules.(11)

LA protéine CFTR est formée de 2 parties symétriques, chacune 6 domaines transmembranaires et un domaine de liaison à l'acide adénosine triphosphate (ATP) ou nucléotide building fold (NBF). Ces deux structures sont liées entre elles par un domaine cytoplasmique appelé R ou régulateur, riche en sites de phosphorylation pour la protéine kinase A (PKA) ATP –dépendante est spécifique de CFTR. (12)

La maturation de CFTR a lieu dans le réticulum endoplasmique et dans l'appareil de golgi, une glycosylation correcte est indispensable pour assurer la localisation membranaire de la protéine et son caractère fonctionnel. (13)

**Figure 2 : Structure prédictive de la protéine CFTR, d'après Riordan et al. 1989 - Pascale Fanen. (12)**



**La protéine CFTR comprend deux domaines transmembranaires constitués de six hélices transmembranaires (cylindres jaunes), deux sites de fixation de l'ATP (Nucleotide Binding Fold 1 et 2:NBF1 et 2 en bleu), et un domaine régulateur R (sphère verte) intracellulaire entre les deux domaines transmembranaires**

La protéine CFTR est principalement exprimée au pôle apical des cellules épithéliales de l'arbre trachéo-bronchique, des canaux pancréatiques et biliaires, des cryptes intestinales, des tubes séminifères et des glandes sudoripares. Son niveau d'expression est variable selon les tissus et le stade de développement. Il est important au niveau du pancréas du duodénum et du jéjunum. Il est en revanche faible au niveau pulmonaire où il s'exprime majoritairement au pôle apical des cellules nasales, des voies aériennes inférieures proximales et distales, des cellules de Clara, et au niveau des granules sécrétoires des cellules séreuses glandulaires. (14)

La mucoviscidose est due à un dysfonctionnement de la protéine CFTR. L'évolution de l'électrophysiologie et de la biologie moléculaire a permis de préciser les fonctions normales de CFTR et ses anomalies dans la mucoviscidose.

### II-3/ROLES DE CFTR:

La lumière des voies aériennes est bordée par le fluide de surface bronchique. Ce film liquidien est composé d'une couche hydrique profonde au contact des cellules épithéliales, sur laquelle glisse une couche plus superficielle, épaisse et muqueuse, la couche hydrique est un facteur essentiel de la clairance mucociliaire car elle permet aux cils de battre dans un milieu peu visqueux.

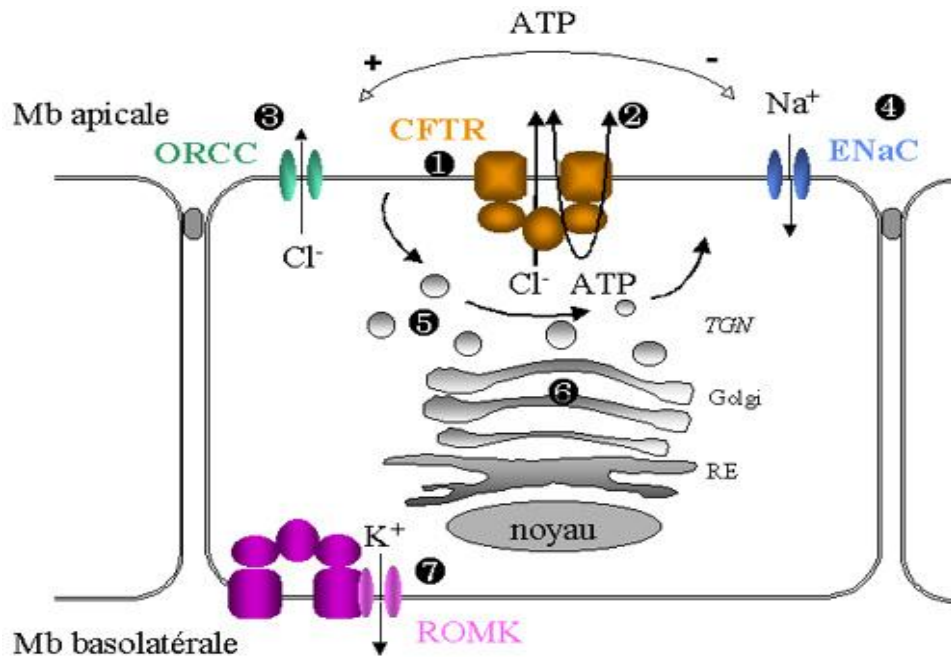
Le facteur essentiel pour assurer l'homéostasie hydrique du film de surface épithéliale est le transfert transepithéliale d'ions  $\text{Cl}^-$ . (figure3)

En effet, les ions  $\text{Cl}^-$  pénètrent à la face basale de la cellule par la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ . Les ions  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$  sont recyclés à la face basale de la cellule par la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$  pour les ions  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$  et par des canaux potassique pour le  $\text{K}^+$ , seuls les ions  $\text{Cl}^-$  sont sécrétés à la membrane apicale à travers les canaux chlore apicaux ; ceci est dû au gradient électrique favorable maintenu par la sortie baso-latérale des ions  $\text{K}^+$ . Le flux net de charges négatives portées par les ions  $\text{Cl}^-$  entraîne une disparité de charge corrigés par un flux para cellulaire d'ions  $\text{Na}^+$  vers la lumière bronchique. Ce transfert net de  $\text{Na}^+ \text{Cl}^-$  induit un Flux d'eau à travers l'épithélium(15).

Les messages cellulaires coordonnant ce mécanisme de sécrétion hydroélectrolytique sont principalement le calcium et l'adénosine mono phosphate cyclique (AMPc).

CFTR est impliquée dans la régulation du transfert de fluides à plusieurs titres.

**Figure 3 : CFTR, une protéine multifonctionnelle, d'après Schwiebert et al. 1999 - Pascale Fanen(16).**



Ce modèle de la cellule épithéliale résume la multifonctionnalité de la protéine CFTR. 1) La fonction canal chlore, 2) Le relargage d'ATP, 3) Régulation positive de ORCC ( Outwardly Rectifying Cl Channels), 4) Régulation négative du sodium ENac (Epithélial Na<sup>+</sup> Channels), 5) Régulation des vésicules circulantes, 6) Régulation entre les différents compartiments intracellulaires, 7) Modulation de la sensibilité des Renal Outer Medullary potassium channels (ROMK) aux sulfonylurées ; RE Réticulum Endoplasmique, TGN Trans Golgi Network.

## **A) CFTR est un canal chlore. (16)(figure3)**

Des expériences de transfection du gène CFTR normal dans des cellules pulmonaires de patients, de reconstitution de CFTR dans une bicouche lipidique et de mutagenèse dirigée dans des cellules qui normalement n'expriment pas CFTR, ont montré que CFTR était un canal chlore de faible conductance régulé par la voie de l'AMPc .(17)

L'ouverture du canal se fait selon les étapes suivantes :

- La phosphorylation par la PKA d'une ou plusieurs des sérines régulatrices du domaine R permet la fixation de l'ATP sur NBF1.

-L'hydrolyse de l'ATP provoque la modification de la protéine qui ouvre le pore. Si R n'est que partiellement phosphorylé, l'ATP hydrolysé se dissocie rapidement de NBF1 et le canal reprend sa forme fermée. Si toutes les sérines sont phosphorylée, une molécule d'ATP peut se fixer sur NBF2 et le canal reste ouvert plus longtemps, la fixation de cette seconde molécule stabilisant le canal dans sa conformation ouverte. (18)

Les ions chlorures passent à travers ce pore selon un gradient électrochimique. Dans les cellules bronchiques, le gradient favorise le passage vers la lumière. Dans les cellules sudoripares, c'est l'inverse : la sécrétion se fait de la lumière vers la cellule. Ainsi, un défaut de CFTR a pour conséquence la rétention d'ions  $\text{Cl}^-$  dans les cellules épithéliales bronchiques. À l'inverse, au niveau sudoripare, ceci se solde par le maintien d'une sécrétion sudorale riche en chlorure de sodium et en eau. (19)

## **B) CFTR régulateur d'autres canaux ioniques**

CFTR active un autre canal chlore, appelé canal chlorure rectifiant sortant ou outwardly rectifying chloride channel (ORCC). La libération d'ATP intracellulaire par la CFTR activée permettrait en effet l'activation des ORCC par un mécanisme autocrine : l'ATP extrudé se fixerait sur un récepteur purinergique. Qui lui même activerait, par l'intermédiaire d'une protéine G, l'ouverture de l'ORCC. Ceci provoque une sécrétion d'ions chlorures supplémentaire. (20)

CFTR régule par ailleurs négativement l'activité d'un canal sodium appelé ENaC ou canal sodique sensible à l'amiloride, responsable de l'absorption d'ions sodium au pôle apical de la cellule épithéliale. CFTR activerait également les canaux chlore-calcium dépendant par l'intermédiaire de l'ATP.

Finalement, le défaut de CFTR se traduit donc par une rétention intracellulaire de chlore résultant du défaut d'activité de CFTR et de l'ORCC, en association avec une hyper absorption sodique via le canal EnaC. Il en résulte une augmentation de la réabsorption de sel et d'eau et de ce fait, une réduction du liquide de surface bronchique qui augmente la viscosité des sécrétions.

Ceci diminue la clairance mucociliaire avec finalement une obstruction des petites voies aériennes par des sécrétions peu mobiles créant ainsi un milieu favorable au développement d'agents infectieux. (21)

## **C) Autres fonctions de CFTR**

Le mécanisme de la mucoviscidose ne peut se résumer à une altération des mouvements ioniques. En effet, des études récentes ont notamment montré le caractère non systématique de diminution du contenu en eau des sécrétions

bronchiques. De plus, la faible expression de CFTR au niveau pulmonaire, alors que c'est l'atteinte de cet organe qui fait le pronostic de la maladie, laisse penser que d'autres facteurs interviennent dans la physiopathologie de la mucoviscidose.

CFTR semble avoir de multiples autres fonctions.

### **C-1 /Rôle dans l'inflammation**

L'inflammation pourrait être le phénomène initial constitutif de la maladie. Elle semble précéder l'infection. Des lavages broncho alvéolaires réalisés chez des nourrissons, en dehors de toute infection, montrent en effet un taux de polynucléaires neutrophiles 100 fois supérieur à celui des témoins non malades, ainsi qu'une augmentation du taux de l'élastase leucocytaire. Il semble bien qu'un phénomène endogène mettant en jeu, indépendamment de tout stimulus infectieux, des anomalies intrinsèques de la protéine CFTR dans les cellules épithéliales respiratoires pourrait intervenir dans l'initiation de l'inflammation. Une augmentation des cytokines pro-inflammatoires (interleukine  $IL_{1\beta}$ ,  $IL_6$ ,  $IL_8$ ) et une nette diminution de la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires, notamment de l' $IL_{10}$ , ont été retrouvées dans des liquides broncho alvéolaires prélevés chez des enfants de moins de 3 ans, indépendamment de la présence de *Pseudomonas aeruginosa*. (22)

Ce déséquilibre de la balance cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires aboutit à une sur activation du polynucléaire neutrophile avec surproduction d'élastase leucocytaire.(23) Il en découle l'augmentation de la synthèse de mucus et son hyperviscosité, une inflammation muqueuse chronique avec constitution d'un épithélium dysplasique où les récepteurs bactériens sont à découvert, permettant ainsi l'adhésion bactérienne, l'installation d'une infection

chronique et finalement la destruction du parenchyme. Lorsqu'elle existe, l'infection chronique majeure à son tour l'inflammation. (24)

### **C-2/Transport actif d'autres molécules que Cl-**

Il est admis que CFTR transporte également les halogénures ( $I^-$ ,  $Br^-$ ,  $Hg^-$ ), les ions bicarbonates, l'eau et de petites molécules solubles comme l'urée. De récentes études ont également permis d'établir que CFTR transportait des gros anions organiques comme le glutathion et le glucuronate. (25) Par ailleurs, la surexpression de CFTR est associée à un phénotype de résistance aux drogues anticancéreuses analogue à celui décrit pour une autre ABC protéine, la multi-Drug résistance P-glycoprotéine. (26) Cette protéine assure l'efflux actif des drogues anticancéreuses. Ceci laisse suggérer que CFTR pourrait transporter aussi des macromolécules.

### **C-3 /Rôle dans la sécrétion des composés du mucus**

Des anomalies de CFTR pourraient aussi se traduire par des dysfonctionnements des enzymes sensibles au pH, comme les sialyl ou les sulfotransférases. Il en résulte un défaut de sialylation et de sulfatation des mucines bronchiques, ce qui augmente la viscosité du mucus et modifie les sécrétions cellulaires. Celles-ci s'accumulent dans les canaux collecteurs des glandes trachéobronchiques. (27)

### **C-4 /Rôle dans les processus de recyclage des membranes cellulaires**

CFTR favoriserait les phénomènes d'exocytose et inhiberait l'endocytose. Ainsi, l'absence de CFTR normale pourrait être associée à une diminution de l'expression membranaire d'autres canaux. Ce phénomène pourrait être tissu-

spécifique. CFTR pourrait également intervenir dans la régulation du trafic des vésicules. (28)

### **C-5 /Rôle dans la défense anti-infectieuse**

Le défaut de sialylation et sulfatation des mucines pourrait faire apparaître des récepteurs spécifiques pour *P. aeruginosa* et favoriser son adhérence à l'épithélium. (29)

De plus, la protéine sauvage pourrait être un récepteur de *P. aeruginosa*, permettant ainsi l'endocytose de la bactérie et son épuration par desquamation cellulaire. (30) L'absence ou le dysfonctionnement de CFTR favoriserait donc l'adhésion et l'absence d'endocytose de *P. aeruginosa*. Par ailleurs, CFTR, en influant sur la composition ionique et l'osmolarité du liquide de surface bronchique, pourrait également moduler son activité bactéricide. Il a en effet été démontré que l'activité bactéricide de petits peptides antibactériens, les  $\beta$ -défensines, actifs sur *P. aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*, était inhibée. Cette activité est directement liée à CFTR car elle est restaurée après transfection cellulaire du gène CFTR normal.

## **II-4) IMPACT SUR LES ORGANES :**

### **a)Au niveau pulmonaire :**

#### **a-1/manifestations physiopathologiques :**

Les anomalies de transport ionique en sont les conséquences les plus visibles. La modification de la composition et de la rhéologie des sécrétions qui en résulte s'associe à une inflammation bronchique précoce et peut-être constitutive. Ceci induit une bronchopathie chronique obstructive, à l'origine de

dilatations des bronches, d'un emphysème avec destruction du parenchyme, et finalement d'une insuffisance respiratoire chronique et mortelle. **(31)**

Les anomalies de l'hydratation du film bronchique de surface dues au dysfonctionnement de CFTR limitent la clairance mucociliaire et favorisent la stagnation des germes. La fixation à l'épithélium des bactéries est ensuite facilitée par plusieurs structures : d'une part les glycolipides asialylés comme l'asialoGM1, qui sont les récepteurs des pili du pyocyanique et dont le nombre est augmenté dans la mucoviscidose; d'autre part le domaine extracellulaire de CFTR qui serait un récepteur pour *P. aeruginosa* et permettrait donc sa phagocytose.

Les infections antérieures, virales ou bactériennes, favorisent aussi la colonisation par *P. aeruginosa* car les membranes basales dénudées à la suite des processus lésionnels locaux présentent des sites d'adhérence.

Une altération des mécanismes locaux de défense permet la persistance des germes et le passage à l'infection chronique. Le pouvoir bactéricide de la couche hydrique profonde est diminué du fait de l'inhibition des facteurs bactéricides apparenté aux défensines. **(32).**

Ceci se double de la capacité de *P. aeruginosa* à synthétiser une grande quantité d'exopolysaccharides, notamment de l'alginate. L'osmolarité élevée des sécrétions bronchiques et la présence de glycoprotéines anormales dans le mucus agiraient sur les gènes de régulation de *P. aeruginosa*, induisant une production d'alginate pouvant atteindre jusqu'à trois fois le poids de la bactérie. Les souches sont alors dites mucoïdes. Ce caractère, reflet de l'adaptation de la bactérie à son hôte, est caractéristique de l'infection chronique à *P. aeruginosa* et aboutit au bout de quelques mois à la formation de microcolonies recouvertes

d'un biofilm ou slime, pouvant atteindre jusqu'à trois fois le poids de la bactérie. Ce phénomène contribue à la viscosité des sécrétions bronchiques, favorise l'adhésion de *P. aeruginosa* et surtout réalise un véritable écran à la phagocytose et à la réponse immunitaire(33)

Une réponse inflammatoire exagérée vis-à-vis de l'infection, intrinsèque à la maladie, favorise ensuite un processus immunopathologique excessif et permanent. L'afflux des polynucléaires neutrophiles conduit notamment à la libération d'élastase et de protéases qui inhibent les opsonines, diminuent la phagocytose et détruisent le tissu conjonctif. Ceci crée ainsi les conditions d'un cercle vicieux d'obstruction, d'infection et d'inflammation des voies respiratoires. (34)

#### **a-2/les germes responsables :**

L'infection à *H. influenzae* est précoce mais son effet délétère semble moindre que celui des autres germes. Il s'agit le plus souvent de souches non encapsulées dont 20 % seulement sont productrices de  $\beta$ -lactamases. L'éradication est inconstante.

*S. aureus* réalise une infection chronique. Son adhésion est facilitée par la liaison de certains constituants de sa paroi (acide teichoïque, slime) à la fibronectine des cellules épithéliales de la muqueuse respiratoire. Les différents composants que le germe libère (leucocidine, hémolysine, catalase...) participent à la dégradation tissulaire. La plupart des souches produisent une pénicillinase, mais 80 % restent sensibles à la méticilline. L'infection à *S. aureus* favorise l'infection à *P. aeruginosa* car elle en démasque des récepteurs épithéliaux et permet ainsi l'adhésion du germe.

L'infection à *P. aeruginosa* survient en général vers l'âge de 10 ans mais peut être plus précoce. Elle est en grande partie responsable de la dégradation pulmonaire. La médiane de survie des sujets non colonisés est en effet de 51 ans, alors qu'elle serait réduite à 29 ans pour les sujets colonisés. Ce germe contient une batterie d'enzymes et d'exotoxines cytotoxiques (exotoxine A, élastase, protéases, pyoverdine, hémolysines...) dont l'implication dans la genèse des lésions du tissu pulmonaire semble limitée à la période initiale de la colonisation. Les lésions inflammatoires seraient ensuite liées à la présence de complexes immuns in situ et à l'activation de la voie du complément qui en résulte.

Certains germes inhabituels et/ou hautement résistants aux antibiotiques jouent un rôle infectieux croissant depuis quelques années du fait de l'allongement de la durée de vie et de la pression antibiotique. Il s'agit en particulier de *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* et *Alcaligenes xylosoxidans*.

Ces germes ont, comme *P. aeruginosa*, une faible sensibilité aux antibiotiques. La sévérité de l'infection à *B. cepacia* est variable selon le type du germe, allant du simple portage chronique à l'infection gravissime et au décès en quelques semaines. Ce germe, dont la transmission est essentiellement interhumaine, est en effet parfois responsable, surtout en cas d'épidémie, de déclin rapide de la fonction respiratoire. Chez la plupart des patients, l'infection est associée à une dégradation clinique et fonctionnelle lente. La présence du germe dans la fratrie, l'âge de plus de 18 ans, une hospitalisation dans les 6 mois précédents sont des facteurs de risque de colonisation. La virulence particulière

et le haut niveau de transmissibilité de certaines espèces ou génomovars pourraient expliquer la variabilité clinique de l'infection. **(35)**

L'incidence de la surinfection à *S. maltophilia* et *A. xylosoxidans* est vraisemblablement sous-estimée. Une étude récente rapporte une prévalence de 10,3 % pour *S. maltophilia* et de 8,7 % pour *A. xylosoxidans*. La colonisation chronique à ces germes semble associée à une dégradation pulmonaire accélérée. **(36)**

Les mycobactéries atypiques sont également retrouvées de façon croissante. Leur pouvoir pathogène (simple colonisation ou véritable infection) est difficile à évaluer. Elles présentent également une résistance à la plupart des antibiotiques. **(37)**

La pathologie infectieuse chronique est d'origine bactérienne, mais les virus peuvent également jouer un rôle dans l'évolution de la maladie : le virus respiratoire syncytial est accusé d'être à l'origine de 20 à 50 % des exacerbations pulmonaires aiguës, et de l'implantation du bacille pyocyanique chez le jeune enfant **(38)**.

Le *Candida* et l'*Aspergillus* n'ont pas forcément de conséquences cliniques. Pour *Aspergillus fumigatus*, il s'agit généralement d'un simple portage, souvent au décours d'une antibiothérapie à large spectre. La fréquence de l'aspergillos bronchopulmonaire allergique est diversement appréciée, entre 5 et 10 % des patients selon les séries. Cette pathologie réalise une manifestation immunoallergique en réponse à une colonisation par *A. fumigatus*. Elle associe des manifestations de type asthmatique, parfois une dégradation de l'état respiratoire à des infiltrats radiologiques juxta pleuraux, une élévation des immunoglobulines IgE totaux et spécifiques et la présence de précipitines. **(39)**

## **b) Au niveau pancréatique :**

Elle est liée à l'accumulation dans la lumière des canaux pancréatiques de matériel éosinophile et à la constitution de bouchons obstructifs. Il en résulte des ectasies canaliculaires, la formation de kystes avec dilatation puis destruction des acini, stéatose, et finalement fibrose du parenchyme. Les îlots de Langerhans sont épargnés beaucoup plus longtemps, ce qui explique l'apparition plus tardive du diabète. De façon générale, les sécrétions pancréatiques sont épaisses, pauvres en eau, en bicarbonates et en enzymes pancréatiques. Ces anomalies se détectent aussi chez les suffisants pancréatiques, à un degré toutefois moins important(40).

Le degré de destruction est en effet extrêmement variable et rend compte des différences d'expression clinique. Il dépend du type de mutation. La corrélation insuffisance pancréatique-mutations sévères est vraisemblablement expliquée par la nécessité d'une activité résiduelle de CFTR inférieure à 1 % pour que s'exprime l'insuffisance pancréatique. Dix pour cent des patients restent suffisants pancréatiques. Ils ont en général une forme respiratoire moins sévère (41),

## **c)Au niveau intestinal :**

Les différentes manifestations intestinales sont directement liées aux troubles de l'absorption et de la perméabilité intestinale.

Ils procèdent du trouble de transfert ionique transépithélial lié au défaut de CFTR, de l'hyperplasie des glandes à mucus et d'anomalies qualitatives des mucines. Il en résulte un mucus intestinal épais et déshydraté faisant écran et limitant donc la diffusion et l'absorption des nutriments par les entérocytes.

Paradoxalement, il peut aussi exister une majoration de la perméabilité intestinale. Ceci peut conduire à un excès de stimulation antigénique de la muqueuse intestinale et contribuer à l'incidence plus élevée de l'intolérance aux protéines du lait de vache (IPLV), de la maladie cœliaque et la maladie de Crohn.

#### **d) Au niveau hépatobiliaire :**

L'obstruction des ductules et canaux biliaires par du mucus extrêmement visqueux, chez les patients mucoviscidosiques, résulterait du défaut d'expression de la protéine CFTR au niveau des cellules épithéliales biliaires.

Néanmoins, d'autres facteurs participent certainement à la genèse des lésions hépatiques.

La perte fécale accrue d'acides biliaires et de taurines, secondaire à la malabsorption, contribuant au défaut des acides biliaires tauronjugués par rapport aux glycoconjugués, plus hépatotoxiques, des anomalies des voies biliaires à type de cholangite sclérosante ou de compression du bas cholédoque au niveau du pancréas, enfin le rôle de certains antibiotiques, d'une nutrition parentérale prolongée ou d'autres associations fortuites tel un déficit en alpha1-antitrypsine, une hépatite virale intercurrente.

Le risque accru de lithiase biliaire est en partie lié à la dysmotricités avec une hypokinésie de la vésicule, associé au pouvoir lithogène de la bile et à une augmentation de son volume à jeun(40).

## 3/ GENETIQUE

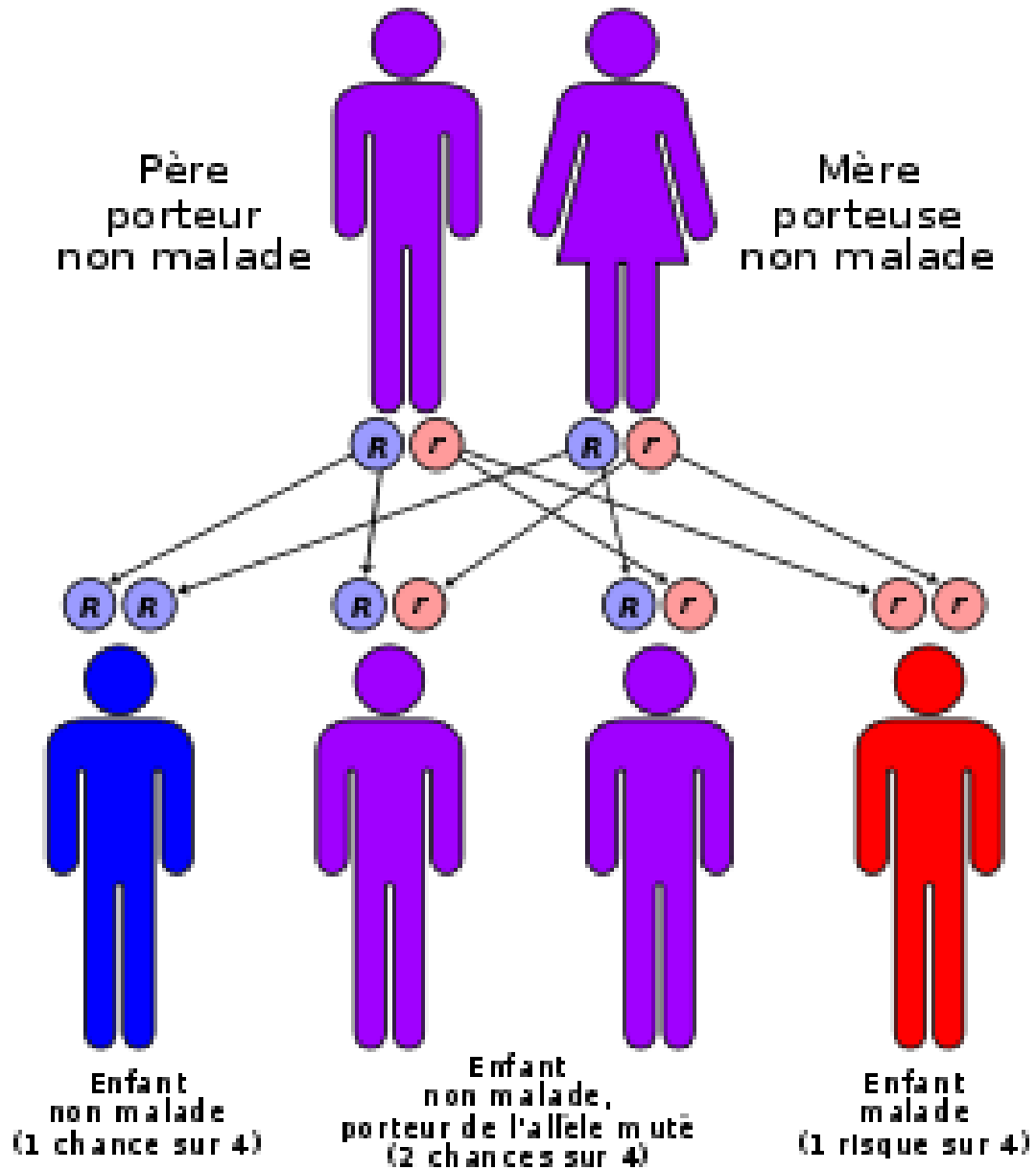
---

La mucoviscidose ou fibrose kystique est une maladie génétique qui se transmet selon le mode autosomique récessif, ce qui signifie qu'elle se manifeste uniquement chez les individus exprimant une mutation pathologique du gène de la mucoviscidose sur chacun des deux allèles, ces sujets sont dits homozygotes.

Les sujets hétérozygotes, porteurs d'un seul gène malade, sont indemnes mais capables de transmettre la maladie : on parle de porteurs sains.

Ainsi cette pathologie touche aussi bien les hommes que les femmes, et lors d'une procréation, deux parents phénotypiquement normaux porteurs du gène ont un risque d'avoir un enfant atteint dans 25% des cas (une chance sur quatre) et un enfant porteur sain dans 50% des cas (deux chances sur quatre). (figure4)

Il s'agit d'une maladie dans laquelle le facteur de consanguinité est très important, c'est pour cette raison que la prévalence de cette affection est grande dans les ethnies avec très fort taux de consanguinité. **(42)**



**Figure 4 :** Mode de transmission autosomique récessive de la mucoviscidose : deux parents porteurs d'une mutation du gène CFTR auront à chaque grossesse, un risque de 1/4 d'avoir un enfant porteur du gène normal, de 1/2 d'avoir un enfant porteur du gène anormal mais non malade, et de 1/4 d'avoir un enfant porteur de deux gènes anormaux et donc malade.

## 1/LES MUTATIONS DU GENE CF :

Plus de 1 400 mutations ont été identifiées à ce jour. Ces mutations sont principalement des mutations fonctionnelles de toute nature (non sens, faux sens, épissage), mais de nombreux micro réarrangements (insertions, délétions...) et quelques grandes délétions sont connues. Même si ces mutations peuvent toucher les 27 exons, il existe des régions préférentielles ou hot spots telles que les exons 4, 7, 10 ( $\Delta F508$ ), 11, 19, 20, 21, qui comportent un grand nombre de mutations. Welsh et Smith ont proposé une classification des mutations en quatre classes selon le niveau de CFTR.

**1/Classe 1 :** (5 à 10 %) Ces mutations conduisent à une absence totale ou partielle d'expression de la protéine.

Cette classe inclut les mutations non-sens, les insertions-délétions, et les anomalies d'épissage qui conduisent à l'apparition d'un codon stop prématuré. Dans certains cas, l'ARNm muté est instable, et n'est pas traduit. Dans les autres cas, la protéine anormale produite sera instable, et rapidement dégradée. C'est ce qui se produit quand la protéine est tronquée ou contient des séquences aberrantes (anomalies d'épissage ou de décalage de la phase de lecture). Sur le plan fonctionnel, ces mutants devraient conduire à une perte de la conductance au Cl<sup>-</sup> du canal CFTR dans les épithéliums atteints comme par exemple les mutations G542X, et W1282X.

**2/ Classe II :** (70 à 90 %) défaut de maturation et dégradation prématurée de la protéine. (Exemple :  $\Delta F508$ ).

De nombreuses mutations altèrent la maturation de la protéine et son ciblage vers la membrane plasmique. Ainsi, la protéine est soit absente, soit

exprimée en quantité réduite dans la membrane apicale. Par exemple, la mutation  $\Delta F508$  correspond à une délétion d'une phénylalanine en position 508 dans l'exon 10. Ainsi, le mutant  $\Delta F508$  demeure dans le cytoplasme et n'est pas exprimé dans la membrane apicale.

La protéine CFTR normale est reconnue par deux molécules chaperons, Hsp70 et calnexine, qui forment des complexes avec la protéine CFTR, au cours de la maturation, puis s'en dissocient. Par contre, les complexes formés avec la protéine CFTR  $\Delta F508$  ne se dissocient pas, et la protéine mutée reste principalement au niveau du réticulum endoplasmique (42). De plus, la protéine CFTR  $\Delta F508$  est moins stable que la protéine normale et les faibles quantités de CFTR  $\Delta F508$  exprimées dans la membrane ont une durée de vie plus courte.

Au sein de l'Europe, il existe un gradient de fréquence de la mutation  $\Delta F508$ , allant de Nord-Ouest au Sud-est, avec la fréquence la plus haute au Danemark (90 %) et la plus faible, en Turquie (18,8 %).(43)

### **3/ Classe III : mutations altérant la régulation du canal Chlore**

Ces mutations faux-sens, telle que G551D, localisées au niveau des sites de fixation de l'ATP (NBF 1 et 2), entraîneraient une diminution de la sensibilité de la cellule à l'ATP, ce qui se traduirait par une absence de signal d'ouverture.

### **4/ Classe IV : mutations altérant la conduction du canal Chlore**

Ce défaut de régulation est dû à une anomalie du domaine liant l'ATP, au niveau de la membrane apicale des cellules. Certains segments des domaines transmembranaires participent à la formation du pore ionique. Les mutations faux-sens localisées dans ces régions conduisent à l'expression d'une protéine correctement positionnée présentant une activité canal Cl-AMPC dépendante.

Mais les caractéristiques de ces canaux sont différentes de celles de la protéine CFTR normale, et ces canaux présentent une diminution du flux d'ions, et une sélectivité modifiée. Elles sont essentiellement localisées dans les régions transmembranaires. Les prototypes en sont les mutations R117H et R334W.

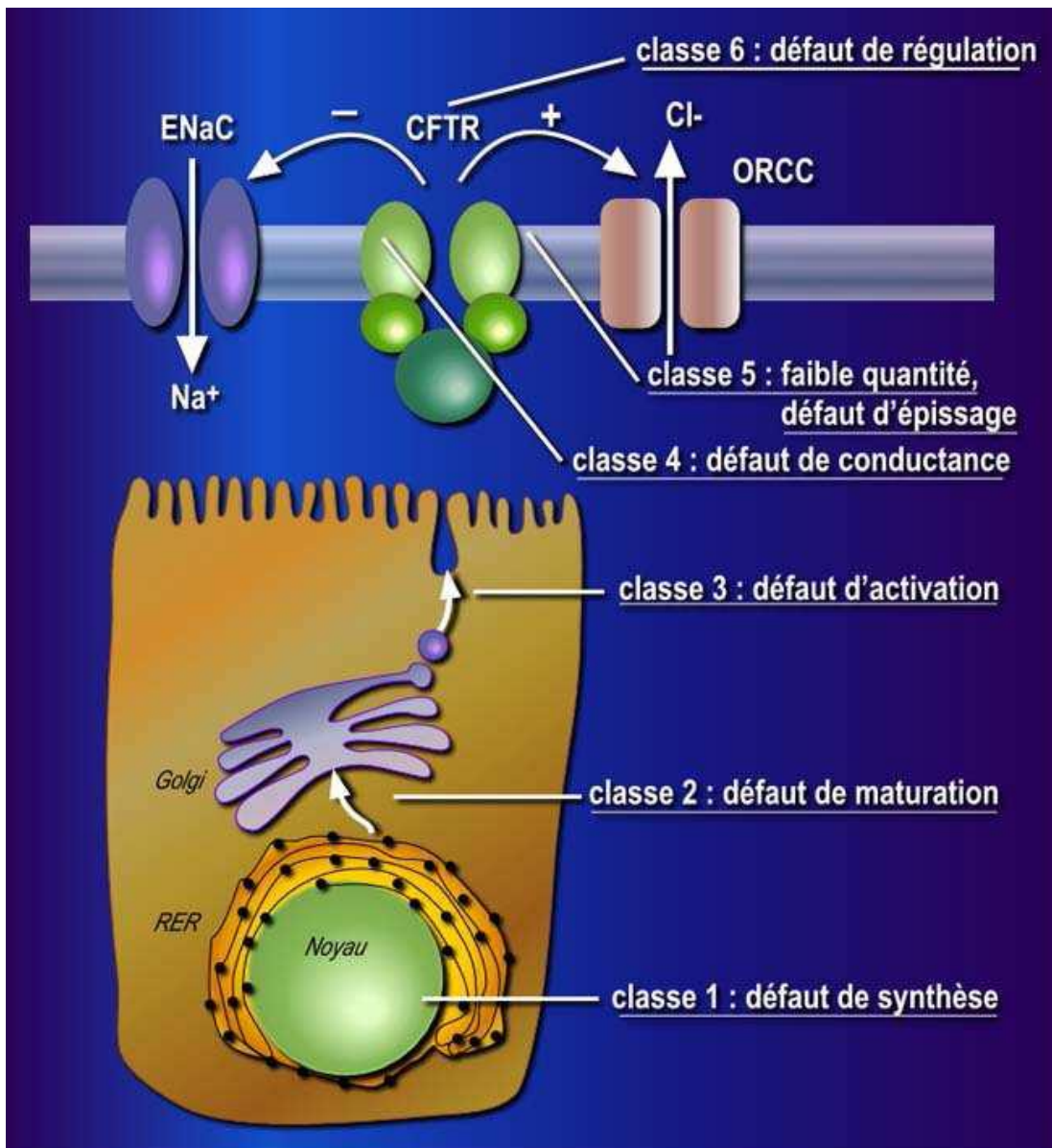
**5/ Classe V** : mutations altérant en partie la synthèse ou le trafic de la protéine.

La plupart de ces mutations sont associées à des phénotypes modérés et réduisent le nombre de canaux CFTR normaux présents à la membrane apicale. Citons des mutations générant un épissage partiellement aberrant (IVS8-5T) ou encore la mutation faux-sens A455E qui altère l'adressage de la protéine.

**6/Classe VI** : mutations altérant la stabilité de la protéine mature

Dans cette classe sont regroupées les mutations qui génèrent des protéines CFTR tronquées dans leur partie C-terminale (Q1412X, 4326delTC, 4279insA), et par conséquent non fonctionnelles.

**Figure 5 : les différentes classes de mutations de la protéine CFTR :**



Les mutations de la protéine CFTR sont regroupées en différentes classes. Ces classes correspondent à des mutations altérant les différentes étapes de biosynthèse de la protéine, ou conduisant à une perte des fonctions du *CFTR*.

En France, une compilation récente des données obtenues à partir de 3 595 patients (soit 7 190 allèles) montre que  $\Delta F508$  représente 67,2 % des allèles. Les autres mutations les plus communes appartiennent aux classes 1 ou 2 : G542X (2,89 % des allèles) ; N 1303K (2,5 %) ; 1717-1G A (1,33 %) et 2785 + 5G A (1%). **(43)**

Cent laboratoires dans le monde entier se sont associés au sein d'un "Consortium D'analyse génétique de la mucoviscidose" ; ainsi plus de 1000 altérations du gène *CFTR* ont pu être identifiées, qui se divisent en plusieurs classes de mutations.

La localisation et la fréquence des mutations les plus fréquemment identifiées dans le monde sont répertoriées dans le **tableau 3**.

Localisation	Mutation	Fréquence globale (%)
Exon 10	$\Delta$ F508	67,2
Exon 11	G542X	3,4
	G551D	2,4
Exon 20	W1282X	2,1
	3905insT	2,1
Exon 21	N1303K	1,8
Intron 19	3849+10kbC→T	1,4
Exon 11	R5553X	1,3
Intron 4	621+1G→T	1,3
Intron 10	1717-1G →A	1,1
Exon 7	1078delT	1,1
Intron 14b	2789+5G→A	1,1
Intron 19	3849+4A→G	1,0
Intron 5	711+1G→T	0,9
Exon 19	R1162X	0,9
Intron 12	1898+1G→A	0,9
Exon 4	R117H	0,8
Exon 19	3659delC	0,8
Exon 3	G85E	0,7
Exon 13	2184delA	0,7
Exon 10	$\Delta$ L507	0,5

Exon 7	R347P	0,5
Exon 11	R560T	0,4
Exon 9	A455E	0,4
Exon 7	R334W	0,4
Exon 4	Y122X	0,3
Exon 11	S549R	0,3
Exon 10	Q993X	0,3
	V520F	0,3
Exon 11	S549N	0,2

**Tableau 3 :** fréquence moyenne des mutations du gène CFTR les plus fréquemment identifiées dans le monde (d'après les données du consortium international) .La fréquence est calculée sur l'ensemble des résultats colligés par le consortium international et porte sur des milliers de chromosomes CF ; elle ne reflète pas les particularités qui peuvent exister dans certaines populations.

## **2/RELATION GENOTYPE-PHENOTYPE :**

La variété des mutations et la diversité des formes cliniques ont fait rechercher l'existence de relation entre le génotype et le phénotype. La conservation ou non de la fonction pancréatique est le seul critère bien identifié. Il est admis que les formes avec insuffisance pancréatique sont le plus souvent en rapport avec des mutations de classes 1, 2 et parfois 3, et sont en général associées à une forme sévère.  $\Delta F508$  en est le prototype. La quasi-totalité des formes homozygotes  $\Delta F508$  sont en effet insuffisantes pancréatiques contre 72 % des hétérozygotes composites  $\Delta F508$ /autre mutations et seulement 38 % des hétérozygotes composites non  $\Delta F508$ .

Les formes avec conservation de la fonction pancréatique sont essentiellement des mutations de classe 4 comme R117H. Elles sont en général associées à une maladie pulmonaire moins sévère et il n'y a pratiquement jamais d'iléus méconial ou de complications hépatobiliaires.

L'association à une mucoviscidose d'un retard de croissance sévère doit faire rechercher une disomie uniparentale du chromosome 7. Cette association a permis l'identification d'un gène porté par le chromosome 7 impliqué dans la croissance et soumis à une empreinte parentale génomique.

D'autres mutations pourraient être associées à des phénotypes déterminés. La deuxième mutation pourrait atténuer une première mutation à phénotype sévère, les mutations peu sévères ayant un effet dominant par rapport aux mutations sévères.

Les hétérozygotes composites  $\Delta F508/R553X$ ,  $\Delta F508/R1162X$ ,  $\Delta F508/W1282X$  ont par exemple une stéatorrhée moins importante, un retard pondéral plus discret que les homozygotes  $\Delta F508/\Delta F508$ , mais leur fonction respiratoire décline plus vite et ils semblent plus résistants aux antibiotiques.

Certaines mutations ont été spécifiquement rapportées en association à des formes tardives peu sévères. Il s'agit d'atteintes pulmonaires modérées (asthme, bronchopneumonies à répétition, toux chronique productive...), survenant le plus souvent chez des adultes dont la fonction pancréatique est normale.

Plusieurs caractéristiques inhabituelles orientent vers le diagnostic de mucoviscidose: syndrome fonctionnel respiratoire obstructif progressif, bronchectasies, atteinte radiologique préférentielle du lobe supérieur droit, surinfection à *S. aureus* ou *P. aeruginosa*, aspergillose broncho-pulmonaire allergique, association à une sinusite ou une polypose nasale ou une stérilité chez l'homme. Une atteinte pancréatique exocrine chronique ou récidivante isolée peut également révéler une mucoviscidose. Un taux élevé de mutations du gène CFTR est d'ailleurs observé parmi les sujets atteints de pancréatites chroniques idiopathiques et alcooliques.

De façon générale, la gravité du phénotype clinique serait directement liée à la quantité d'ARNm CFTR normal. Moins de 1 % de CFTR à la membrane est associé à des manifestations sévères, 5 % à un test de la sueur pathologique sans forcément des manifestations cliniques, 10 % une simple forme ABCD et 50 % une hétérozygotie mais il est vraisemblable que d'autres facteurs génétiques (polymorphisme de CFTR, gènes modificateurs ou environnement) rendent compte de la grande variabilité d'expression du phénotype de la mucoviscidose.

**(44)**

### *Finalemment ; la mucoviscidose est une maladie multi génique...*

Il peut exister d'authentiques phénotypes de mucoviscidose où l'on n'identifie qu'une seule mutation. Il est possible qu'une seule mutation puisse induire un dysfonctionnement de CFTR ou constituer un facteur de risque aggravant pour le dysfonctionnement d'une autre protéine. Il existe même des formes sans mutation identifiée. Ceci suggère que la mucoviscidose puisse être une maladie non plus mono génique définie par la seule mutation du gène CFTR, mais une maladie multi génique où interviendraient d'autres gènes modificateurs

Dans notre série, la mutation  $\Delta F508$  est présente chez les 4 patients. Dans les 2 premières observations, les patients sont hétérozygotes composites avec comme mutation  $\Delta F508/685$  chez le premier et la  $\Delta F508/R1162X$  dans le deuxième cas. Cependant, les 2 autres patients présentaient une mutation à l'état homozygote.

Dans la 4<sup>ième</sup> observation, le père était hétérozygote composite :  $\Delta F 508 /$  variant d'épissage TG12T5 situé dans l'intron 8 (un génotype compatible avec une infertilité par absence bilatérale des canaux déférents) et la mère  $\Delta F 508$ .

### **3/ LES GENES MODIFICATEURS DE LA MUCOVISCIDOSE :**

Il est probable que chez l'homme également, un ou plusieurs gènes puissent modifier le phénotype, rendant compte de la variabilité d'expression associée à un même génotype ; citons quelques-uns:

#### **3-1) Gènes associés à la défense antimicrobienne**

L'atteinte pulmonaire dans la mucoviscidose est caractérisée par un déficit dans la défense antimicrobienne entraînant des infections pulmonaires

accompagnées d'une inflammation intense et aboutissant à une destruction pulmonaire. Les gènes pouvant moduler la réponse aux infections sont donc candidats à modifier l'atteinte pulmonaire dans la mucoviscidose. (45)

### **3-2) Mannose Binding lectin**

La mannose binding lectin (MBL), codée par le gène MBL2, appartient à la famille des collectives et participe à la défense innée antibactérienne. Trois variations du gène ont été décrites dans l'exon 1 du gène MBL2 au niveau des codons 52, 54, et 57, affectant la structure tertiaire de la protéine.

L'allèle normal est désigné MBL2-A et l'allèle mutant MBL2-0. **Garred et al.** ont montré que les patients atteints de mucoviscidose et porteurs de l'allèle MBL2-0 avaient une fonction pulmonaire plus altérée, une fréquence augmentée de colonisation des voies aériennes à *Burkholderia cepacia* ainsi qu'une diminution estimée à huit ans de leur survie, confirmant les résultats de **Davies et al.**

**Gabolde et al.** ont montré que les patients porteurs de l'allèle MBL2-0 avaient des fonctions respiratoire et hépatique plus altérées avec en particulier une augmentation du nombre de patients atteints de cirrhose.

Un essai thérapeutique encourageant est actuellement en cours utilisant la MBL purifiée issue de plasma humain et administrée par voie intraveineuse. Les résultats préliminaires publiés ont montré chez une patiente atteinte de mucoviscidose porteuse de l'allèle MBL2-0 une amélioration de la fonction respiratoire. Ces résultats suggèrent que le gène MBL2 pourrait être un gène modulant l'atteinte respiratoire et la survie des patients atteints de mucoviscidose. (45)

### **3-3) Monoxyde d'azote**

L'action antimicrobienne du monoxyde d'azote (NO) est de plus en plus reconnue. Le NO est produit grâce à l'action de NO synthèses (NOS) ayant trois iso formes: NOS neuronale (NOS1), NOS inductible (NOS2) et NOS endothéliale (NOS3). Habituellement dans des conditions inflammatoires comme les bronchectasies ou l'asthme le NO exhalé est élevé, il est diminué dans la mucoviscidose. Le NO participant à la défense antimicrobienne contre le *P. aeruginosa*, sa diminution pourrait avoir des conséquences défavorables. **Grasemann et al.** ont montré une association entre un polymorphisme du gène NOS1 et un polymorphisme du gène NOS3 avec le taux de NO exhalé et la colonisation par *P. aeruginosa* chez des patients atteints de mucoviscidose. (45)

### **3-4) Gènes associés à la réponse immuno-inflammatoire**

L'inflammation précoce, excessive et inadaptée est un des facteurs déterminants de la destruction pulmonaire dans la mucoviscidose. L'élément déclenchant cette réponse inflammatoire reste actuellement débattu. L'inflammation est certes due en partie aux infections de l'appareil respiratoire mais elle pourrait même les précéder, comme le suggère la présence précoce de composants inflammatoires dans les voies respiratoires d'enfants atteints de mucoviscidose en dehors de toute infection détectable. Cette inflammation étant médiée par un certain nombre de cytokines, les gènes codant pour ces protéines font partie des gènes modificateurs potentiels. (45)

### **3-5) Le tumor necrosis factor- $\alpha$**

Le tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), cytokine pro-inflammatoire produite principalement par les macrophages, a été retrouvé à des taux élevés dans les

voies respiratoires de malades atteints de mucoviscidose. Certaines études ont démontré une relation inverse entre le taux de TNF- $\alpha$  dans les expectorations de patients et leur fonction pulmonaire. Un polymorphisme a été décrit dans la région promotrice (SNP-308A/G) conduisant à individualiser deux allèles, TNF1 et TNF2. Le niveau de transcription de TNF- $\alpha$  est deux fois plus élevé chez les sujets porteurs de l'allèle TNF-2. (45)

### **3-6) Le transforming growth factor- $\beta$**

Le transformant growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) est une cytokine ayant des propriétés à la fois pro- et anti-inflammatoires favorisant la prolifération des fibroblastes et la déposition du collagène. Plusieurs polymorphismes ont été décrits pour le gène de TGF- $\beta$  dont certains influencent le taux de production du TGF- $\beta$ , parmi lesquels des SNP au niveau des codons 10 (mutation leucine-proline) et 25 (mutation arginine-proline) ainsi qu'au niveau du promoteur en position -509C/T.

**Arkwright et al.** ont montré que les sujets « forts producteurs » de TGF- $\beta$  porteurs de la mutation au niveau du codon 10 avaient une détérioration plus rapide de leur fonction respiratoire mais ils ne démontrent aucune relation avec les autres polymorphismes du TGF- $\beta$ . (45)

### **3-7) Enzyme de conversion de l'angiotensine I**

L'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ACE) est une cytokine pro-inflammatoire ayant la particularité d'activer le TGF- $\beta$  et d'être ainsi en partie responsable des propriétés profibrosantes du TGF- $\beta$ . Un polymorphisme du gène codant pour l'ACE consiste en une insertion-délétion (I-D) au niveau de l'intron16. **Arkwright et al.** Ont montré que les patients forts producteurs

d'ACE (D–D) avaient un risque accru de développer une hypertension portale. De plus, ils ont également trouvé une association entre la production élevée d'ACE (patients D–D) et une dégradation plus rapide de la fonction pulmonaire. (45)

### **3-8) L'interleukine-10**

**Arkwright et al.** ont également étudié l'association éventuelle de l'expression phénotypique de la mucoviscidose avec un polymorphisme du gène codant pour l'interleukine-10 (IL-10). L'IL-10 est décrite le plus souvent comme une cytokine immunosuppressive et anti-inflammatoire.

Des études sur des modèles animaux ont mis en évidence que l'IL-10 était un élément clé dans la réponse anti-infectieuse, en particulier contre les infections des voies aériennes à *P. aeruginosa* et à *Aspergillus fumigatus*. Plusieurs polymorphismes ont été décrits, parmi lesquels trois les plus étudiés (–1082G/A, –819T/C et –592C/A).

Dans le cadre de la mucoviscidose, **Arkwright et al.** n'ont pas trouvé d'association entre le polymorphisme du gène codant pour l'IL-10 –592C/A et la fonction respiratoire chez 289 patients.

**H. Corvol et al.** ont étudié l'effet du polymorphisme de l'IL-10 en position –1082G/A dans une cohorte franco-allemande de 378 patients. Ils ont montré que les patients –1082G/G avaient une fréquence accrue de colonisation à *A. fumigatus* ainsi que d'aspergillose broncho-pulmonaire allergique. Les patients –1082 G/G avaient également des taux sériques d'IL-10 significativement augmentés. Cette étude suggère que des variants allyliques de l'IL-10 prédisposeraient les patients atteints de mucoviscidose aux infections à *A.*

fumigateur ainsi qu'au développement d'aspergillose broncho-pulmonaire allergique. (45)

### **3-9) Antigènes HLA**

Les gènes du système HLA de classe II ont été impliqués dans la réponse allergique, en particulier médiée par les IgE. Ces gènes ont été étudiés en tant que potentiels gènes modificateurs. **Aron et al.** ont étudié les polymorphismes des gènes HLA DR7 et DR4 chez 98 adultes atteints de mucoviscidose. Cette équipe avait rapporté une augmentation des antigènes HLA DR4 et DR7 chez des patients atopiques ou asthmatiques. Ils ont montré que l'allèle HLA DR7 était plus fréquent et l'allèle HLA DR4 moins fréquent chez les patients colonisés à *P. aeruginosa* en comparaison aux sujets sains. Ils concluent que l'absence de l'allèle HLA DR7 ou la présence de l'allèle HLA DR4 pourrait conférer une protection contre ce pathogène.

D'autres types de gènes sont aussi étudiés comme par exemple les gènes associés au système élastase- antiélastase, et les gènes associés au système oxydants-antioxydants.

L'analyse des corrélations génotype-phénotype est donc compliquée: on peut avoir des expressions différentes de la maladie pour un même génotype. Chaque patient est un malade unique; plusieurs causes génétiques peuvent donc être émises lorsqu'on se retrouve face à une personne atteinte de mucoviscidose, ce qui pose un problème majeur. (45)

## 4/ MANIFESTATIONS CLINIQUES

---

## **I/MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES :**

Dominant le tableau clinique dans la majorité des cas, les signes respiratoires conditionnent le pronostic vital et la qualité de vie.

Le poumon est indemne à la naissance, les signes respiratoires apparaissent souvent dans l'enfance, dans plus de 80% des cas au cours de la première année de vie.

L'atteinte respiratoire est responsable de 90% de la morbidité et de la mortalité(46)

### **1-signes cliniques :**

#### **a)stade initial :**

La symptomatologie est peu spécifique dominée par :

- Toux chronique, sèche, quinteuse, parfois coqueluchoïde, rapidement productive, à la fois diurne et nocturne.
- Bronchorrhée abondante, purulente et visqueuse.

#### **c) stade évolué :**

❖ la symptomatologie est dominée par :

- Hippocratisme digital
- Cyanose des extrémités.
- Dyspnée d'effort ou de repos.
- Hémoptysie.
- Hyperréactivité bronchique

L'examen clinique trouve :

❖ Inspection :

Déformation thoracique : coup de hache mammaire, thorax globuleux, cyphose.)

❖ Auscultation :

- Souvent pauvre contrastant avec un aspect radiologique inquiétant.
- Râles bronchique, crépitants et sous crépitant en cas de foyer pulmonaire.
- Diminution du murmure vésiculaire traduit la composante emphysémateuse.

## **2) Signes Radiologiques :**

Sur la radiographie pulmonaire les signes ne sont pas spécifiques, mais l'association d'images diffuses, bronchiques et alvéolaires, prédominant aux sommets, est évocatrice.

Il existe une distension thoracique et une hyper clarté des deux champs pulmonaires. On peut retrouver des zones d'atélectasies, des opacités linéaires ou nodulaires, et des épaissements bronchiques.

Dans notre série ;les 3premiers patients ont présenté des distensions thoraciques avec surcharge hilare ; avec opacités linéaires dans la 3ieme observation.

Le scanner bronchique permet de préciser l'intensité et l'étendue des dilatations bronchiques, de repérer des bulles sous pleurales accroissant le risque de pneumothorax.

### **3) Gaz Du Sang :**

#### ❖ Stade initial :

Gaz du sang normaux

#### ❖ Stade évolué :

Hypoxie bien supportée ;

Hypercapnie parfois très menaçante.

### **4) Explorations Fonctionnelles Respiratoires :**

- Résistance pulmonaires augmentée chez le nourrisson.
- Syndrome obstructif distale au début : VEMS 25 à 75, puis global.
- Dans un dernier temps apparaît le syndrome restrictif.

### **5) Bactériologie :**

L'examen cyto bactériologique des crachats (ECBC) recueilli dans un pot stérile au cours d'une séance de kinésithérapie ramenant une expectoration profonde, permet la détection et la surveillance de l'infection.

Il fournit des renseignements fiables sur la colonisation bactérienne de l'arbre trachéo-bronchique.

### **6) Evolution :**

L'évolution se fait par poussées, caractérisée par une aggravation de la symptomatologie fonctionnelle respiratoire, mais aussi par une altération de l'état général avec asthénie majeure, anorexie, et amaigrissement.

La fièvre, parfois élevée, est inconstante.

Les signes de poussées de surinfection bronchique sont :

Signes respiratoires :

- Majoration de la toux.
- Modification de l'aspect ou du volume des crachats.
- Diminution de la tolérance à l'exercice.
- Augmentation de la dyspnée.

Examen Clinique :

- Modification de la fréquence respiratoire.
- Modification de l'auscultation pulmonaire habituelle.

Signes Biologiques :

- Hyperleucocytose.
- Augmentation de la CRP.

Signes Radiologiques :

- Augmentation des opacités bronchiques.
- Foyer pulmonaire.

Signes Fonctionnels Respiratoires :

- Diminution de la capacité vitale forcée (CVF) et du volume expiratoire moyen par second (VEMS)
- Aggravation de l'hypoxémie et de l'hypercapnie.

Cette évolution est émaillée de complications qui peuvent engager le pronostic vital :

- Pneumothorax volontiers récidivant et plus fréquent chez les adultes.
- Hémoptysie parfois massives.

Le décès survient en règle au décours d'une exacerbation des signes respiratoires.

Dans notre série, les 3 premiers patients avaient une symptomatologie respiratoire dominante, avec une détresse respiratoire souvent récurrente.

A l'examen clinique, des signes d'atteinte pulmonaire avec des râles ronflants, et crépitant ainsi qu'un hippocratisme digitale et distension thoracique traduisant une insuffisance respiratoire chronique.

La radiographie pulmonaire réalisée en première intention a mis en évidence la présence de déformations thoraciques avec surcharge hilare, ainsi que des opacités linéaires.

La saturation artérielle en O<sub>2</sub> est à plus 90% sous air.

Et l'étude cyto bactériologique des crachats a mis en évidence la présence de pseudomonas chez le 1 et 2<sup>iem</sup> patient, staphylocoques chez 2 et 3 patient finalement pyocyanique chez le 3<sup>iem</sup> patient.

## **II/MANIFESTATIONS DIGESTIVES :**

La symptomatologie digestive de la mucoviscidose est très polymorphe : les perturbations fonctionnelles intéressent aussi bien le pancréas que le foie et les voies biliaires, la motricité digestive et le contenu intestinal.

### **1) l'atteinte pancréatique :**

La première dénomination de la mucoviscidose, fibrose kystique du pancréas ; traduit l'atteinte précoce et sévère de cet organe dans le cadre de cette maladie avec une insuffisance pancréatique exocrine (IPE), qui touche 85 à 90% des patients.

Le tableau clinique d'insuffisance pancréatique associe classiquement une diarrhée nauséabonde et grasseuse, des douleurs abdominales et une insuffisance pondérale contrastant avec un appétit conservé. Chez le nourrisson, l'atteinte peut être révélée par l'association d'œdèmes avec hypo protéinémie et anémie. Des manifestations douloureuses ont également été décrites du fait de poussées de pancréatite aiguë ou de rupture de kystes.

Les conséquences de l'insuffisance pancréatique externe sont avant tout le syndrome de malabsorption des graisses. Il ne s'exprime cliniquement par une stéatorrhée, (c'est-à-dire l'émission de selles anormalement grasses), que lorsque le niveau d'activité lipase résiduelle est inférieur à 5 %.

Il est également associé à une carence en vitamines liposolubles E, A, D, K et en acides gras essentiels. Un déficit en vitamine A est décelable chez plus de 50% des nouveau-nés. Il est lié non seulement à la malabsorption intestinale mais aussi à un déficit de ses protéines transporteuses, en rapport avec une carence en zinc, surtout chez les jeunes patients. (47)

La carence biologique en vitamine E est également très fréquente et concourt à amplifier l'atteinte pulmonaire. Son expression clinique est en revanche beaucoup plus rare. Les vitamines A et E sont des facteurs antioxydants majeurs impliqués dans la balance radicalaire. Leur déficit a des conséquences sur la trophicité muqueuse, l'immunité cellulaire et un rôle potentiellement délétère sur la fonction pulmonaire.

La carence en vitamine K peut s'exprimer de façon sévère pendant la première année de vie. Elle est modérée au-delà et résulte surtout de l'atteinte de la flore intestinale par les fréquentes antibiothérapies prolongées. La vitamine K est impliquée dans le système de coagulation mais également dans le

métabolisme osseux. Le déficit en vitamine D participe à l'ostéopénie et est fréquent chez l'adolescent et l'adulte.

L'insuffisance pancréatique externe peut également entraîner la mal digestion de divers nutriments. Un défaut d'amylase pancréatique est responsable d'une mal digestion de l'amidon, aboutissant à une fermentation bactérienne colique accrue. La créatorrhée participe au bilan azoté négatif. **(48)**

Le défaut de sécrétion bicarbonatée pancréatique est vraisemblablement liée directement au défaut de stimulation de la sécrétion chlorée AMPc dépendante. Elle participe à la rémanence de l'hyperacidité gastrique. Elle favorise la précipitation des acides biliaires et la réduction de leur pool, et concourt donc indirectement à la malabsorption des lipides en diminuant leur solubilisation. L'épuisement en acides biliaires expliquerait au moins en partie la lithogénicité de la bile et la formation de calculs de cholestérol.

L'insuffisance pancréatique exocrine est diagnostiquée par le dosage d'enzymes d'origine pancréatique éliminés dans les selles (chymotrypsine et elastase pancréatique). La recherche d'une stéatorrhée, ou mesure des graisses fécales, impose des conditions de réalisation rigoureuses.

Elle consiste en la mesure du débit fécal de graisses par 24 heures au cours des 3 derniers jours d'un régime apportant 100 g/j de graisses. Elle est considérée comme pathologique lorsqu'elle dépasse **7 g/j**. Cependant, ce test a l'inconvénient d'une faible sensibilité puisque la stéatorrhée ne devient pathologique que lorsque le débit de lipase pancréatique est inférieur à 10 % de la normale. En milieu pédiatrique, on utilise plus souvent la notion de coefficient d'absorption des graisses : **(g graisses ingérées - g graisses excrétées) / (g graisses ingérées x 100)**. Ce rapport est considéré comme pathologique lorsqu'il

est inférieur à 90%. On propose aujourd'hui le dosage de l'élastase fécale (disponible en kit facile d'emploi) pour le diagnostic de l'atteinte pancréatique et la mesure du coefficient d'absorption des graisses pour l'évaluation de l'efficacité de la supplémentation pancréatique. (48).

## **2/l'atteinte intestinale :**

### **\* le reflux gastro-œsophagien (RGO) :**

Il est présent chez 40 % des nourrissons. Il peut contribuer à l'inflammation et à l'hyperréactivité bronchique. Chez l'enfant plus grand, il est d'autant plus fréquent que la broncho-pneumopathie chronique est évoluée. Il est lié à la distension pulmonaire et aux modifications du gradient de pression abdominothoracique induites par la toux ou la kinésithérapie. Cependant, le fait que le RGO existe précocement dans l'évolution de la mucoviscidose est en faveur de son caractère primitif. Des relaxations inappropriées du sphincter inférieur de l'œsophage semblent en être le principal mécanisme.

Le RGO peut majorer la symptomatologie respiratoire, soit par micro aspiration, soit par bronchospasme réflexe déclenché par la présence de liquide acide dans le tiers de l'œsophage. Il doit être recherché systématiquement chez le nourrisson, et au moindre doute, chez un patient présentant une aggravation inexplicite de sa symptomatologie respiratoire en raison de son caractère délétère potentiel sur la fonction respiratoire. La pH-métrie de longue durée paraît l'examen le plus sensible et spécifique pour son diagnostic. (49)

### **\* l'iléus méconial :**

Il concernerait 80 % des fœtus entre la 18e et la 20e semaine de gestation. L'évolution est le plus souvent résolutive, l'iléus méconial néonatal ne révélant

la maladie que chez 10 % des nouveau-nés atteints. Dans la moitié des cas, cette occlusion peut être levée par des lavements évacuateurs hyperosmolaires ; sinon, l'association à une atrésie iléale, un volvulus du grêle ou une péritonite méconiale impose le recours à la chirurgie avec résection et anastomose terminotermine en un ou deux temps. (50)

**\* le syndrome d'obstruction intestinale distale (SOID) :**

C'est une pathologie spécifique à la mucoviscidose. Il résulte d'une obstruction partielle ou complète de l'intestin grêle, débutant généralement dans la région iléocœcale, le tube digestif étant rempli de matériel compact. Ceci est à l'origine de douleurs abdominales, voire d'épisodes subocclusifs. Il s'accompagne de modifications du transit intestinal toutefois inconstantes car l'obstruction peut n'être que partielle. Sur l'abdomen sans préparation (ASP), le SOID se traduit le plus souvent par la présence de selles dans la fosse iliaque droite, avec des niveaux hydroaériques et une distension sus-jacente. La réalisation d'un lavement opaque aux macromolécules hydrosolubles hyperosmolaires aide au diagnostic et représente un traitement efficace. Cette complication peut être révélatrice d'une mucoviscidose. Elle doit être distinguée d'une invagination intestinale qui peut être chronique et répétée dans la mucoviscidose, d'un volvulus d'une anse grêle, ou d'un mucocèle appendiculaire.

La constipation est fréquente. Elle est parfois associée à un prolapsus rectal (c'est le cas pour notre 4<sup>ième</sup> patiente), fréquent chez le petit enfant au moment de l'apprentissage de la propreté. Elle est surtout le résultat d'un surdosage en extraits pancréatiques. (51)

### **3) L'atteinte hépatobiliaire :**

#### **a) Atteinte hépatobiliaire primitive**

La cirrhose biliaire focale (CBF) est pathognomonique de la mucoviscidose. Elle constitue l'atteinte hépatobiliaire initiale. Elle peut être asymptomatique ou évoluer vers une cirrhose multiloculaire (CML). La CML s'accompagne de nodules de régénération, et d'une hypertension portale compliquée de varices oesophagiennes, et d'hypersplénisme.

Le diagnostic de CML est le plus souvent confirmé avant l'âge de 10 ans. La survenue d'une hémorragie digestive, le plus souvent avant l'âge de 17 ans, est la complication la plus fréquente, et met en jeu le pronostic vital.

Les complications de cirrhose hépatique sont à l'origine de 2 à 8 % des décès des patients atteints de mucoviscidose. (52)

#### **b) Lésions secondaires à l'atteinte pancréatique et à l'insuffisance cardiaque :**

La sténose de la portion intra-pancréatique de la voie biliaire principale peut être secondaire à la fibrose pancréatique, et entraîner une obstruction biliaire complète ou partielle, un ictère ou une cirrhose biliaire secondaire.

De plus, l'insuffisance cardiaque droite peut entraîner des lésions hépatocellulaires, et une fibrose par hypoperfusion et hypoxie hépatique.

#### **c) Autres lésions hépatobiliaires**

La mucoviscidose est une cause rare d'ictère choléstatique néonatal (0,5%). La stéatose est notée à tous les âges. La vésicule biliaire présente des anomalies morphologiques ou fonctionnelles dans 30 % des cas. Une microvésicule est

retrouvée à l'échographie chez 20 % des patients. Une lithiase biliaire est présente dans 12 à 27 % des cas, habituellement asymptomatique. Elle est probablement secondaire à la présence d'une bile lithogénique. (52)

#### **4) Les troubles nutritionnels :**

Les déficits nutritionnels résultent de l'association de pertes énergétiques excessive et d'apports insuffisants. Les pertes énergétiques sont multifactorielles.

Elles sont avant tout dues à la malabsorption des graisses et des vitamines liposolubles, une créatorrhée excessive et la perte de sels biliaires. De plus, les patients ayant subi une résection intestinale sur les iléus méconiaux néonataux ont la capacité absorbative réduite. Cependant la fréquence des troubles nutritionnels malgré un contrôle satisfaisant des troubles digestifs a fait poser le problème de dépenses énergétiques dans la mucoviscidose.

Des études par calorimétrie indirecte chez les patients ne présentant pas de poussées d'infection pulmonaire ont montré que les dépenses énergétiques de repos s'établissent à 120% des valeurs prévues par le sexe et l'âge. (52)

Nos 4 patients ont présenté depuis la naissance des vomissements et diarrhée grasseuse nauséabonde, témoin d'une insuffisance pancréatique exocrine. Cependant les 2 premiers patients se sont présentés aux urgences pour déshydratation aiguë secondaire à un épisode de gastroentérite aiguë. La quatrième patiente a consulté pour prolapsus rectal en plus de sa symptomatologie digestive chronique avec dans les antécédents un iléus méconial à j2 de vie.

### III/ LES AUTRES MANIFESTATIONS DE LA MUCOVISCIDOSE :

#### a) Le diabète

Le diabète de la mucoviscidose présente certaines similarités avec le diabète de type 1 insulino-dépendant, mais est une entité clinique à part entière. La cause principale de l'apparition du diabète est la diminution de la sécrétion d'insuline et le métabolisme du glucose modifié par: la malnutrition, les infections, l'hypercatabolisme, la malabsorption, et l'anomalie du transit, le déficit en glucagon, et le dysfonctionnement hépatique.

Le diabète est exceptionnel avant l'âge de 10 ans. La prévalence est estimée à 1,5 % à 10 ans, 13 % à 20 ans, et 50 % des patients à 30 ans.

Le facteur primordial d'installation des anomalies glucidiques dans la mucoviscidose est la diminution et l'altération de l'insulinosécrétion. La fibrose progressive du pancréas est responsable d'une désorganisation, et d'une destruction des îlots de Langerhans, d'où la diminution de la sécrétion d'insuline, mais aussi des troubles fonctionnels de la sécrétion.

Le diabète est silencieux pendant plusieurs années, puis apparaît. Pratiquement tous les patients déclarants un diabète ont une insuffisance pancréatique externe.

Le diabète semble être un signe d'aggravation de la mucoviscidose. Plusieurs études ont montré une détérioration des scores respiratoires, et nutritionnels dans les deux ou quatre ans qui précèdent le diagnostic du diabète. Le traitement de l'hyperglycémie permettrait d'améliorer cette évolution.

L'allongement de l'espérance de vie des patients, s'accompagne d'un risque de développement de complications dégénératives spécifiques du diabète, comme la rétinopathie ou la néphropathie. (53)

### **b) La pathologie ORL :**

Outre l'opacité radiologique quasi-constante des sinus de la face colonisés par des germes bien que la sinusite soit rarement symptomatologique, des polypes nasaux et rhino-pharyngites sont fréquents.

Cette atteinte sinusienne ne devra pas être négligé (lavage, drainage chirurgical) dans la mesure où les sinus constituent des gîtes microbiens, à partir desquels le tractus trachéobronchique est susceptible d'être contaminé, et étant donné le risque de bronchospasme déclenché par les sinusites chroniques.

Quant à l'appareil auditif, si l'atteinte est rare, il est néanmoins à surveiller car l'utilisation prolongée de certains antibiotiques, notamment les aminosides, peut entraîner à long terme une baisse de l'audition. (55)

### **c) Les manifestations ostéo-articulaires :**

Des arthralgies peuvent survenir dans l'évolution de la mucoviscidose dans le cadre de:

- \*l'ostéoparthropathie hypertrophiante, qui évolue avec les poussées de surinfection pulmonaire et se traduit par une périostose des os longs à la radio.
- \*véritables arthrites, sans anomalies radiologique ni parallélisme avec l'évolution respiratoire, secondaire à des complexes immuns circulants ou à la prise de fluoroquinilones.

\*l'ostéopénie (masse osseuse faible pour l'âge) est habituelle au cours de la mucoviscidose, mais certains patients développent des déficits plus profonds de la minéralisation osseuse rentrant dans le cadre d'une ostéoporose pouvant entraîner des fractures atraumatiques. (53)

L'étiologie reste controversé, toutefois plusieurs facteurs rentrent vraisemblablement en jeu:

- la sévérité de la maladie via les troubles de nutrition, en particulier la malabsorption de calcium et vitamine D, et peut être l'acidose respiratoire
- le retard pubertaire par le biais des anomalies des hormones stéroïdes sexuelles qui jouent un rôle dans la formation de la masse osseuse,
- les corticoïdes qui augmentent la résorption osseuse et inhibent la synthèse ;
- le syndrome inflammatoire ; et
- la diminution de l'activité physique

#### **d) l'atteinte cardio –vasculaire :**

Les manifestations cardiaques les plus fréquentes sont secondaires à l'hypoxie, réalisant une défaillance cardiaque aigue lors de poussée évolutive ou un tableau de cœur pulmonaire chronique.

L'atteinte cardiaque, avec décompensation d'apparition tardive de mauvais pronostic, peut être spécifique de la mucoviscidose sous forme d'une myocardiopathie avec asystolie le plus souvent aigue ou d'un trouble du rythme à type de bi-ou trigéminisme.

Des cas de péricardites et de myocardites ont également été signalés.

## **e) Les manifestations génitales :**

### **a) Chez l'homme**

La stérilité était considérée comme constante jusqu'en 1969, chez l'homme atteint de mucoviscidose, jusqu'à la documentation de cas de paternité.

Sur le plan anatomique, les lésions des différents organes de l'appareil génital sont variables, uni ou bilatérales, mais touchent, dans la grande majorité des cas, les canaux déférents qui sont absents ou atrophiques ; ceci à pour conséquence l'azoospermie habituellement constatée, et donc la stérilité.

Sont également atteints à des degrés divers, les épидидymes, les vésicules séminales et la prostate. L'hypothèse la plus probable pour expliquer les lésions des déférents est l'obstruction de la lumière des canaux par un mucus épais.

Dans la grande majorité des cas les sujets mucoviscidosiques sont stériles.

**(54)**

### **b) Chez la femme**

Il n'y a pas d'anomalie morphologique de l'appareil génital. La fertilité est néanmoins diminuée en raison des modifications de la glaire cervicale qui est épaissie, pauvre en eau et qui gêne la pénétration du sperme dans le col de l'utérus. En raison de l'absence de stérilité, une contraception est souvent indiquée chez ces femmes.

Une grossesse est possible, mais l'élément fondamental limitant reste l'état, tant respiratoire que nutritionnel de la femme avant sa grossesse. L'allaitement maternel peut être envisagé : les concentrations de sodium, et de protéines dans le lait maternel sont normales.

D'autres manifestations sont plus rares mais méritent d'être connues :

formes œdémateuses avec hypo protidémie et anémie, gastrite, duodénites, érythème noueux, amyloses rénales et thyroïdiennes, chéilite, parotidite.

Chez nos patients on ne note pas d'atteinte ORL ou cardiovasculaire .Cependant chez les parents on note la présence d'une infertilité primaire de 5ans et de 7ans dans le 2iém et 4iém cas respectivement.

L'infertilité chez le 4ième cas semble être secondaire à une azoospermie par absence bilatérale des canaux déférents.

5/      DIAGNOSTIC      DE      LA  
MUCOVISCIDOSE

---

## I/DIAGNOSTIC POSITIF :

Le diagnostic de la mucoviscidose repose essentiellement sur les symptômes cliniques et confirmé par un taux élevé de chlore et de sodium dans la sueur

Les critères permettant de faire le diagnostic de la mucoviscidose ont été définis lors d'un consensus américain. **(56)**

Il faut réunir :

- des signes cliniques évocateurs (tableau 4) ou ;
- un cas dans la fratrie ou ;
- un test de dépistage néonatal positif ; la démonstration d'une anomalie liée au dysfonctionnement de la protéine CFTR :
  - ❖ Un test de la sueur positif au moins à deux reprises ou ;
  - ❖ Présence de deux mutations de gène CFTR ou ;
  - ❖ Différence de potentiel nasal (DDPN) positive

**Tableau 4: symptômes cliniques évocateurs de la mucoviscidose : (56)**

Nouveau-né	Nourrisson
<ul style="list-style-type: none"> <li>Iléus méconial</li> <li>Retard d'élimination du méconium</li> <li>Ictère cholestatique</li> <li>Stagnation pondérale</li> <li>Détresse respiratoire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diarrhée graisseuse</li> <li>Stagnation staturopondérale</li> <li>Constipation. Occlusion</li> <li>Bronchites à répétition</li> <li>Toux chronique</li> <li>Bronchopneumopathies sévères ou récidivantes</li> <li>Asthme sécrétant</li> <li>Hépatomégalie</li> <li>Insuffisance cardiaque aiguë</li> <li>Coup de chaleur</li> </ul>

Enfant	Adulte
<ul style="list-style-type: none"> <li>Stagnation staturopondérale</li> <li>Constipation. Occlusion</li> <li>Prolapsus rectal</li> <li>Insuffisance pancréatique externe</li> <li>Toux chronique</li> <li>Bronchopneumopathies sévères ou récidivantes</li> <li>Asthme sécrétant</li> <li>Dilatation des bronches</li> <li>Sinusite chronique. Polypose nasale</li> <li>Cirrhose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bronchite chronique</li> <li>Asthme sécrétant</li> <li>Emphysème</li> <li>Hypocratisme digital</li> <li>Sinusite chronique</li> <li>Polypose nasale</li> <li>Cirrhose</li> <li>Stérilité par agénésie des déférents</li> </ul>

## **A) Le test de la sueur :**

### **A-1/les méthodes :**

Le syndrome de perte de sel sudoral, par défaut d'absorption de chlore et sodium au niveau de la glande sudoripare, est à l'origine de ce test de la sueur dont les techniques comportent trois étapes :

Une induction de la sudation par iontophorèse à la pilocarpine, un recueil de la sueur et le dosage des ions chlorures dans la sueur.

La méthode de référence du dosage est celle de Gibson et Cooke(57) lors duquel le dosage se fait à l'aide d'un papier filtre par titrimétrie, on cite aussi la méthode Wescor utilisant le principe de conductivité électrique, le recueil se fait à l'aide d'un collecteur Macroduct et finalement la méthode Exsudose utilisant une électrode spécifique.

Le test dure dans sa totalité environ une heure et les résultats sont donnés immédiatement à la fin de celui-ci.

#### ***A-1-1 Etape1 : Stimulation***

##### *Iontophorèse à la pilocarpine (photo5)*

La meilleure technique reconnue est l'iontophorèse : l'utilisation d'une drogue cholinergique comme stimulateur des glandes sudoripares a été suggérée par Mauer et West. (58)

Cependant ces substances ne traversent pas la barrière cutanée. L'utilisation de pilocarpine couplée à une iontophorèse permet sa pénétration dans la peau vers les glandes sudoripares. Les réactifs, contenus dans différents supports (compresses ou tampons, gels d'agarose ou polymères) sont placés sur les électrodes : pilocarpine à l'anode et solution d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (acide sulfurique) à la cathode.

La pilocarpine sous forme cationique va migrer de l'anode (+) vers la cathode (-), les deux électrodes étant appliquées sur la peau à faible distance. La pilocarpine va ainsi pénétrer sous une faible épaisseur de peau, atteindre les glandes sudoripares et stimuler la sécrétion de sueur. La concentration en pilocarpine, l'intensité électrique et la surface de stimulation conditionnent la durée de la stimulation



**Photo5 : Stimulation de la sudation par iontophorèse à la pilocarpine**

### ***A-1-2 Etape2 : Recueil***

Après stimulation des glandes sudoripares par cette drogue cholinergique, la peau est lavée à l'eau distillée et séchée pour évacuer toute trace de sueur résiduelle ou film lipidique.

La sueur émise doit être recueillie, à des fins d'analyse, sans aucune altération de sa qualité, ni souillure, ni évaporation, ni perte de liquide. La faible quantité recueillie rend la technique d'autant plus délicate. La méthode la plus sûre est le recueil sur papier filtre, décrite par Gibson et Cooke. (57)

### **1) recueil sur papiers filtres ou compresses**

Dans la méthode de Gibson et Cooke, la sueur est recueillie pendant une heure sur un papier filtre. Le papier, contenu dans un Erlenmeyer propre, sec, bouché et pesé, est saisi à la pince, posé sur la zone de stimulation lavée et séchée. Il est maintenu par un pansement occlusif qui évite tout risque d'évaporation : il s'agit d'une simple feuille en plastique déchlorurée, fixée par une bande adhésive. Une bande de Parafilm<sup>®</sup> entourant le bras est une précaution supplémentaire, empêchant de surcroît que le pansement ne soit arraché. Le temps de recueil est de 30 minutes minimum, 2 heures maximum. Le délai de 1 heure est généralement suffisant dans la majorité des cas, sans altération de la qualité physiologique de la sueur.

En fin de recueil, un coin du pansement est décollé. À l'aide d'une pince lavée et séchée, le papier est saisi, frotté sous le plastique pour éponger la sueur résiduelle, et récolté dans son récipient, immédiatement obturé avec l'opercule d'origine. Cette étape est très importante, la rapidité d'exécution garantit tout risque d'évaporation (biais positif). Le récipient est de nouveau pesé avec son contenu dans un délai de 30 minutes maximum. La différence entre les deux pesées donne le poids de la sueur recueillie. Pour que le test soit valable, le poids de sueur obtenue doit être supérieur ou égal à 80 mg. Si plusieurs échantillons sont recueillis en même temps chez le même sujet, chacun d'eux doit être traité séparément.

### **2) recueil sur cupule et micro capillaire : (photo6 et 7)**

Les cupules ou capillaires sont utilisés lorsque la méthode de dosage des chlorures demande un échantillon de sueur non dilué. L'utilisation des cupules n'est pas très aisée. Une contamination est possible par la sueur émise de la zone

non couverte, à laquelle s'ajoute le risque d'évaporation ou de perte de liquide au moment de la récupération.

Les capillaires sont mieux adaptés. Ils sont raccordés à une cupule fixée par un système adhésif sur la zone de stimulation nettoyée et séchée dans les mêmes conditions que précédemment. La sueur est recueillie par capillarité au fur et à mesure de sa production dans un petit tuyau souple. Ce système présente l'avantage de pouvoir apprécier la quantité de sueur récoltée. Bien qu'un faible volume soit suffisant pour le dosage, il est préférable d'obtenir au moins 80  $\mu$ l de sueur, et de faire la mesure sur la partie centrale du capillaire, l'homogénéisation de l'échantillon n'étant pas possible.

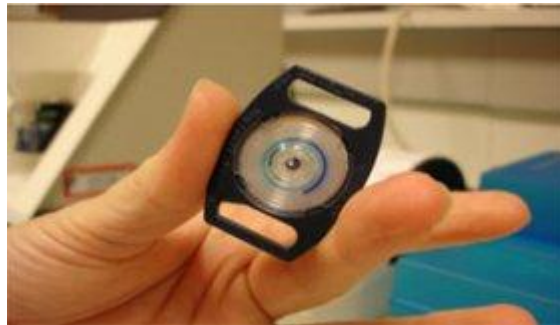
► Sur La photo6, Le recueil de sueur est réalisé grâce à un collecteur MACRODUCT(type wascor). Il est placé sur la zone stimulée et maintenu en place avec une bande de film transparent.

► Le recueil est suffisant lorsqu'il y a 3 à 4 spires de sueur colorée en bleu dans le collecteur. Il dure environ 25 à 30 minutes (photo7)

► Le collecteur est récupéré délicatement pour ne pas faire sortir la sueur du collecteur, et transporté au laboratoire pour le dosage des ions chlorures dans la sueur recueillie.



**Photo6** : Recueil de la sueur par collecteur Macroduct



**Photo7** : Collecteur type Macroduct

### **3/Mesure directe par électrode sélective**

Après stimulation, la peau est nettoyée, séchée et simplement recouverte d'un Parafilm<sup>®</sup> de façon à obtenir un recouvrement hermétique. Après 2 à 15 minutes de sudation selon l'appareil utilisé, l'électrode est posée à même la peau, sur le carré ayant reçu la pilocarpine. L'estimation de la quantité de sueur émise est pratiquement impossible. Seule l'expérience de l'opérateur permet d'apprécier si la sudation est suffisante ou non. Certains systèmes proposent le recueil dans une petite cupule operculée sur le dessus, fixée sur la peau par un adhésif. Au moment du dosage, la cupule est ouverte sur le dessus et l'électrode placée sur la peau dans l'espace réservé. Il faut s'assurer que la cupule est bien placée sur la partie stimulée par la pilocarpine et non sur celle de l'électrolyte (biais positif).

**(59)**

### ***A-1-3/Etape3 : le dosage des ions chlorures :***

- a/Dosage des ions chlorures par coulométrie (photo8) :

Un courant est imposé entre deux électrodes d'argent entraînant la libération d'ions  $\text{Ag}^+$ . Ceux-ci vont complexer les ions  $\text{Cl}^-$  en solution va entrainer l'arrêt du courant conductimétrique .le temps de passage du courant est proportionnel à la concentration de chlorures de la solution.

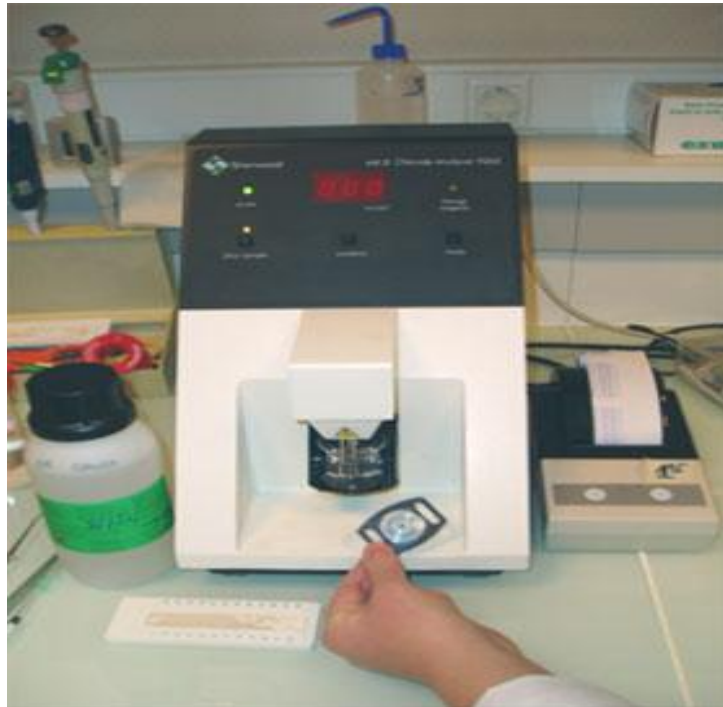
- b/Dosage de l'ion chlorures par la méthode de référence Gibson et Cooke :

Le papier filtre imbibé de sueur, est plongé dans 5ml d'eau distillé. Après extraction (5 à10 min), Le dosage des chlorures est réalisé par la méthode colorimétrique modifiée de schales. La solution est titrée avec du nitrates mercurique 0,01N an milieu acide nitrique et en présence de diphénylcarbazonne comme indicateur coloré. Le virage est marqué par l'apparition d'une coloration violette stable.

### **A-1-4/Etape 4 : interprétation des résultats: (tableau 5 et 6)**

Dans la mucoviscidose, les anomalies de concentration des électrolytes dans la sueur existent dès la naissance et se maintiennent toute la vie .cependant il n'existe pas de relation directe entre la sévérité des lésions pancréatique ou pulmonaires et l'importance de l'élévation des électrolytes dans la sueur.

Quelle que soit la méthode employée, il faut une technique rigoureuse pour obtenir un résultat fiable. Il est souhaitable de réaliser le test en dehors d'états fébriles, de déshydratation ou d'œdème et sur une zone cutanée saine afin d'éviter les risques d'erreurs.



**Photo 8** : dosage des ions chlorures dans la sueur par coulométrie

**Tableau 5** : valeur de référence de la concentration en chlorures dans la sueur obtenu par titrimétrie, coulométrie, électrode sélective (60)

AGE	NORMALE	INCERTITUDE	MUCOVISCIDOSE
1mois à 18mois	<40 m mol/l	40 à 60mmol/l	>60m mol/l
adulte	<45 m mol/l	45 à 70mmol/l	>70mmol/l

**Tableau 6** : valeur de référence de la concentration en chlorures dans la sueur obtenu par mesure conductimétrique(60)

AGE	NORMALE	INCERTITUDE	MUCOVISCIDOSE
1mois à 18 mois	<55mmol/l	55à75mmol/l	>75mmol/l
adulte	<70mmol/l	70à85mmol /l	>85mmol/l

Ainsi, devant un tableau clinique évocateur et un test négatif, il ne faut pas occulter le fait que 1 à 2% des malades ont une concentration de chlore inférieure à 60meq /l, mais exceptionnellement à 50meq/l.

Etant donné les conséquences très lourdes d'un diagnostic erroné, le test de la sueur doit être répété au moins à deux reprises et pratiqué par du personnel qualifié, spécifiquement formé.

La conductimétrie semble permettre une exploration plus exhaustive de la sueur. Elle dépend de la concentration des électrolytes dans la solution, prend donc en compte les chlorures mais également d'autres paramètres (sodium, potassium, bicarbonates, sulfates, phosphates et acides organiques), dont toute élévation anormale devra par conséquent être prise en considération dans l'interprétation du résultat.

Certains auteurs suggèrent que le ratio chlorures/sodium supérieur à 1 ou la somme chlorures +sodium supérieur à 140mmol/l soient également de très bons indicateurs du diagnostic. (60)

Le dosage du **sodium** aussi semble être un marqueur dans la mucoviscidose avec les valeurs admises suivantes :

- <40 mmol/l : test normal
- 40 à 60mmol /l : douteux
- 60mmol/l : positif

L'âge minimum requis pour le test de la sueur est de quatre à cinq semaines un poids corporel d'environ 4kg, l'obtention d'un poids de sueur acceptable étant très difficile auparavant. De plus l'état clinique du patient doit être satisfaisant.

## A-2 les faux positifs :

Malgré le progrès et les différentes méthodes utilisées dans le test de la sueur, ce dernier ne permet pas à lui seul de poser le diagnostic positif, Divers pathologies (tableau 7) et traitement médicamenteux (antibiotiques, corticoïdes, N-acétylcystéine, prostaglandine, Na cl .par voie orale ou en perfusion) pouvant interférer sur la composition en électrolytes de la sueur (61)

**Tableau 7 : pathologie pouvant induire une augmentation du chlore sudoral en dehors de la mucoviscidose (alphabétique) (61)**

Anorexie nerveuse	Fucosidose	Mucopolysaccharidose de type I
Cholestase	Glycogénose de type I	Néphrose
Déficit en G6PD	Hypogammaglobulnémie	Œdèmes
Dénutrition	Hypothyroïdie non traitée	Pancréatite
Dermatite atopique	Insuffisance surrénalienne non traité	Pseudohypoaldostéronisme
Déshydratation	Maladie cœliaque en poussée	Syndrome de Debré-fibiger
Diabète insipide néphrogénique	malnutrition	Syndrome de klinefelter
Dysplasie ectodermique		Syndrome de Mauriac

Malgré ses restrictions (maintenance lourde, vigilance constante, positivité en dehors de la mucoviscidose..), ce test reste l'examen de première intention le plus fiable dans l'aide au diagnostic de la mucoviscidose : c'est le test de référence.

Tout test positif ou limite doit être contrôlé par la méthode de Gibson et Cooke, qui permet une quantification précise des chlorures après détermination du poids de sueur ; si la positivité est confirmée, l'étude génétique s'impose et lorsque cette dernière ne peut trancher, il faut rechercher d'autres signes

cliniques ou biologiques d'où l'intérêt d'autres explorations notamment la biologie moléculaire.

### **B/ La mesure de la différence de potentiel nasale(DDPN) :**

Les transferts d'ions à la surface apicale des cellules épithéliales respiratoires génèrent une différence de potentiel transépithéliale suffisamment importante pour être mesuré in vivo, et l'augmentation étant spécifique de la mucoviscidose à plus de 95% cette technique est utilisée comme test diagnostique.

L'électrode de référence, une aiguille stérile contenant généralement une solution d'agar 4% dans du liquide de ringer, est en contact avec le pôle apical de l'épithélium du cornet inférieur.

Les cellules nasales ressemblant aux cellules ciliées bronchiques et étant d'accès plus facile.

L'électrode de mesure exploratrice, qui peut être une sonde ou un cathéter flexible perfusé également par cette solution de Ringer, est reliée à une électrode introduite, après scarification dans le tissu sous-cutané de l'avant-bras au pôle latérobasal des cellules épidermiques; Cet espace cellulaire est en continuité électrique avec celui situé au pôle basal des cellules épithéliales des voies aériennes. (62)

### **C/Le dépistage néonatal : (DNN)**

Il faut savoir que , la plupart du temps , le diagnostic médical ,basé sur les symptômes,est porté en moyenne à l'âge de deux ans et demi ou les enfants présentent déjà ,dans la majorité des cas ,des lésions pulmonaires irréparables et un important retard staturo pondéral, la maladie s'attaquant ,pendant ce temps , à un organisme en phase de développement rapide .

### **C-1 .le dosage de la trypsine immun réactive (TIR)**

Le taux de trypsinogène est élevé dans le sérum de nouveau né mucoviscidosique, que la fonction pancréatique soit normale ou altérée, tout se passe comme si une partie de la production des acini, au lieu de s'évacuer dans les canaux excréteurs, passait dans le sang circulant.

En raison de nombreux faux positifs et faux négatifs ,le dépistage en deux temps, avec un premier dosage de TIR par méthode radio immunologique sur éluât de sang séché au 3ème ou 5ème jour de vie ,on prélève le sang au talon sur papier buvard selon la technique du test de Guthrie déjà utilisé pour le diagnostic néonatal de la phénylcétonurie et l'hypothyroïdie(photo 9).ce test peut être utilisé jusqu'à l'âge de «7mois mais sa sensibilité et spécificité insuffisantes (90%)et, pour les tests positifs(valeur seuil supérieur à 900ng/ml), , l'analyse de la génétique moléculaire doit être faite en 2iem intention.



**Photo9 : Recueil du sang de la face interne du talon sur un papier buvard**

L'avantage est de permettre un diagnostic encore plus précoce et de limiter les faux positifs et donc les reconvoctions et inquiétudes inutiles avec, néanmoins une sensibilité qui n'est pas totale puisque il s'agit d'une recherche des mutations les plus fréquentes donc non exhaustives. **(63)**

Bien que l'on ne sache pas encore guérir la mucoviscidose, le dépistage néonatal s'impose car plus la découverte et la prise en charge de la maladie sont précoces, plus la qualité et l'espérance de vie des enfants s'améliorent, le bénéfice nutritionnel, ainsi que la fonction respiratoire.

### **C-2: Dosage de la pancreatitis associated protein (PAP)**

Un nouveau marqueur : la pancreatitis associated protein a l'avantage théorique de ne pas exister dans le sérum de sujets normaux et de n'apparaître que dans des circonstances de souffrance pancréatique.

Avec un seuil bien choisi, il permet de reconnaître 98% des mucoviscidoses sans iléus méconial avec un taux de faux positifs raisonnable, qui serait encore réduit par couplage au dosage de la TIR. **(64)**

La mise au point d'un kit de dosage permettant de doser sur le même échantillon la **TIR** et la **PAP** devrait être une dernière avancée rendant accessible cette méthode de dépistage de la mucoviscidose à la plupart des laboratoires de dépistage.

### **D/Dépistage prénatal(DPN):**

Le diagnostic prénatal (DPN) est généralement envisagé dans le cadre des grossesses connues pouvant être à risque en raison du statut de porteur des parents.

Lorsque les mutations parentales ont été préalablement identifiées, un DPN direct peut alors être réalisé sur l'ADN d'origine fœtale extrait d'un prélèvement de villosités chorales vers la deuxième semaine de gestation.

Le problème de la contamination du prélèvement par les cellules maternelles paraît négligeable lorsqu'il s'agit de biopsie de trophoblastes soigneusement débarrassés des cellules déciduales, mais se pose après amniocentèse, particulièrement si le liquide amniotique est hémorragique ou après culture des cellules amniotiques.

Dans tous les cas, il convient d'être attentif si l'ADN fœtale révèle seulement la mutation maternelle.

Lorsqu'une ou les deux mutations n'ont pas pu être identifiées chez les parents du cas index, le DPN repose entièrement sur le diagnostic indirect (ségrégation familiale des marqueurs familiaux. CF).

Dans certains cas l'analyse de l'ADN n'est pas informative ou n'a pas pu être réalisé à temps, on peut être amené à recourir au dosage des enzymes intestinaux dans le liquide amniotique mais cet examen n'est informatif qu'entre la 16<sup>ème</sup> et la 17<sup>ème</sup> semaines de gestation.

Enfin, la mucoviscidose pouvant être révélée in utero par des signes échographiques (anses intestinales dilatées, absence de visualisation de la vésicule biliaire), une surveillance échographique de la grossesse peut aussi être proposée chez des couples à risque faible, mais ces signes ne sont pas spécifiques de la mucoviscidose et peuvent accompagner d'autres pathologies fœtale ou être bénins. **(65)**

## **E/Le diagnostic préimplantatoire(DPI):**

Le diagnostic préimplantatoire (DPI) peut être proposé aux couples hétérozygotes dans deux circonstances :

- En cas de nécessité de recourir à une aide médicale à la procréation (couples infertiles, en particulier dans les cas de mucoviscidose masculine et d'azoospermie obstructive par absence congénitale des canaux déférents, où le risque de transmettre deux mutations CFTR est très élevé) ;
- En cas d'échec ou de refus du diagnostic prénatal (interruptions médicales de grossesse (IMG) répétées après DPN classique) c'est le plus fréquent, les couples sont fertiles.
- Une indication majeure du DPI concerne les couples dont l'homme est atteint de mucoviscidose ou présente une azoospermie obstructive par absence des canaux déférents due aux mutations CFTR et la femme hétérozygotes.

Au cours de l'année 2000; trois centres ont reçu l'agrément pour pratiquer le DPI .Il s'agit de paris (Antoine-Béclère Necker) ; Strasbourg et Montpellier.

La technique est compliquée, et sa mise au point nécessite plusieurs mois pour une mutation .En pratique, c'est essentiellement la  $\Delta F508$  qui est analysée, lorsque les couples portent d'autres mutations, on analyse des marqueurs CFTR.

**(66)**

## ***EN PRATIQUE***

Après la consultation de génétique dans le centre local pour conseiller sur les possibilités et les limites de la technique, le couple à risque est adressé à l'un des centres agréés. Les différentes étapes sont les suivantes :

- Bilan pré fécondation in vitro (FIV). les critères d'éligibilité sont les suivants :
- Un âge maternel et des dosages hormonaux compatibles avec une bonne réserve ovarienne, car il faut au moins six, voire neuf ovocytes ;
- Une cavité utérine de bonne qualité (vérifiée par hystérocopie ou hystérographie), d'autant plus qu'il y a eu une interruption volontaire de grossesse (IVG) ou IMG ;
- Un spermogramme (à priori injection intra cytoplasmique de sperme (ICSI).
- Une cavité utérine de bonne qualité (vérifiée par hystérocopie ou hystérographie), d'autant plus qu'il y a eu une interruption volontaire de grossesse (IVG) ou (IMG)
- Prélèvements d'une ou deux cellules (blastomères) à 3j (stade 6 à 10 cellules).
- Diagnostic moléculaire sur une ou deux cellules

Il n'est réalisable qu'à l'aide de la technique PCR

L'analyse est extrêmement difficile en raison de la quantité infime d'ADN (acide désoxyribonucléique) présente dans une cellule.

L'étude est donc réalisée dans des conditions extrêmes de PCR, de sorte que le risque d'amplifier un seul des deux allèles ou d'amplifier préférentiellement un des deux allèles est majeur et représente la principale cause d'erreur.

En outre; le risque de contamination par de l'ADN exogène (provenant de l'expérimentateur, de la corona radiata, de spermatozoïdes restant dans la membrane pellucide) revêt ici une importance particulière en raison de la quantité de matériel génétique pré embryonnaire.

- Transfert in utéro d'un ou deux embryons non atteints.
- Il est recommandé de faire un diagnostic prénatal de contrôle sur l'ADN des villosités choriales obtenues par biopsie de trophoblaste ou des cellules amniotiques après amniocentèse.

Le risque d'erreur de génotypage est de 5% si une seule cellule est analysée et de 0,25% pour deux cellules analysées en cas de transfert d'embryon hétérozygote. Pour la  $\Delta F508$  ; ce risque de transfert diminue en cas de transfert d'embryon homozygote sain.

Plusieurs enfants indemnes sont nés après DPI pour mucoviscidose aux Etats-Unis, en Europe et en France. (67)

## **F) Diagnostic moléculaire :**

Aujourd'hui, le diagnostic génétique est le complément nécessaire du test de la sueur. La détermination du génotype chez un patient atteint de mucoviscidose se fait par la recherche des mutations les plus fréquentes. Il existe sur le marché différents kits permettant de détecter directement et spécifiquement entre 8 et 31 mutations. Si cette recherche s'avère négative, il

faut alors commencer une exploration exhaustive du gène, parfois orientée par l'origine ethnique du patient.

### **F-1) le diagnostic direct :**

#### ***F-1-1/Les kits de détection de mutations connues :(méthodes de screening) :***

Dans la majorité des laboratoires, on ne recherche que les mutations les plus fréquentes ou analysables facilement par des méthodes « maison » ou par des kits du commerce.

En France, le nombre de mutations recherchées varie entre 8 et 70 selon les laboratoires (contre plus de 20 au Maroc en 2010).on distingue cinq principales méthodes :

- L'analyse d'hétéro duplex, réalisée pour quelque micro délétions ( $\Delta F508$ , AI507, 394delTI) en raison de sa simplicité et de son faible cout.
- L'analyse des profils de restriction après digestion des produits PCR par des enzymes appropriés, très simple mais dont la spécificité n'est pas absolue ;
- Les procédures basées sur l'hybridation avec des oligosondes (dot blot, ou reverse dot blot), telle le kit innogenetics (INNO LIPA TM) (8, 12,18ou30 mutations) ;
- Le kit ARMS Elucigen TM (Amplification refractory mutation system), basé sur l'amplification spécifique des allèles mutés (4, 12, ou20 mutations);

- Le kit CF-OLA (oligonucleotide ligation assay) ; qui permet de rechercher 31 mutations en utilisant les avantages d'un séquenceur automatique.

Les résultats de l'étude concernant le génotype de 3710 patients français permettent de déduire que les kits actuels détectent 75 à 83% des allèles mutés, selon les régions **(68)**

Depuis 1994, un contrôle de qualité est organisé à l'échelon européen, regroupant plus de 120 laboratoires

En ce qui concerne les mutations les plus fréquentes, le taux d'erreur de génotypages est passé de 35 à 9% en six ans.

#### ***F-1-2/L'exploration du gène CF (méthodes de «scanning»)***

Les exons et leurs séquences flanquantes sont explorés par une des techniques de balayage basées sur la migration différentielle des ADN normaux et mutés dans des gels spéciaux de polyacrylamide : SSCPA (single strand conformation polymorphism analysis), DGGE (denaturing gradient gel electrophoresis), qui est la méthode la plus fiable, ou hétéro duplex.

Environ 35 fragments du gène doivent être amplifiés puis scannés l'un après l'autre jusqu'à ce qu'on détecte des fragments de migration électrophorétique anormale, qu'il faut ensuite séquencer pour en identifier la cause.

Le séquençage systématique des 35 régions du CF n'est pas utilisé.

La connaissance du spectre de mutations caractéristiques d'une population est d'une aide précieuse dans la stratégie d'exploration des exons. **(68)**

### ***F-1-3/Les mutations non identifiées:***

Même lorsqu'une étude exhaustive des séquences CF a été soigneusement réalisée, il reste un certain nombre de cas (au moins 2%) où l'on ne parvient pas à identifier les deux mutations.

Il est très important alors de revoir le diagnostic clinique, de refaire le test de la sueur, et éventuellement de mesurer la différence de potentiel au niveau de la muqueuse nasale.

### **F-2) Le diagnostic indirecte:**

Il consiste à analyser la ségrégation d'allèles marqueurs dans la famille afin de suivre la transmission du gène muté à travers les générations et repérer avec une bonne probabilité les individus hétérozygotes.

En raison de la fréquence de la  $\Delta F508$  dans la population, il est prudent de tester aussi cette mutation chez les apparentés dont l'analyse indirecte a révélé qu'ils n'ont probablement pas hérité du gène muté (la  $\Delta F508$  peut encore provenir de l'autre parent)

Les principaux marqueurs utilisés sont des microsatellites (répétitions de 2nucléotides très polymorphe dans la population) situés dans les introns 8 et 17B et des polymorphismes exoniques.

Le diagnostic indirect reste très utile dans les cas suivants :

- Lorsque aucune mutation ou seulement une seule a pu être identifiée chez le cas index, c'est le seul moyen pour repérer le gène muté chez les apparentés ;

- Pour mettre en évidence une grande délétion, dont la détection échappe aux procédures de recherche des mutations habituelles basées sur la PCR : elle peut être parfois révélée par la ségrégation anormale des marqueurs dans la famille ;
- Pour rechercher une disomie uni parentale, cause rare de mucoviscidose engendrée par la transmission à l'enfant de deux gènes mutés provenant du même parent hétérozygote ;
- Pour vérifier la paternité dans certains cas de diagnostic prénatal ou de conseil génétique ;
- Pour exclure la responsabilité du gène CF dans certains cas d'incertitude diagnostic (analyse de liaison possible seulement si plusieurs enfants présentent le même phénotype clinique)

## **II/DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :**

- ❖ Dilatation des bronches d'autres étiologies :
  - ✓ Déficit immunitaire.
  - ✓ Syndrome d'immobilité ciliaire.
  - ✓ Pneumopathie négligée (tuberculose)
  - ✓ Dysplasie broncho-pulmonaire
- ❖ Asthme dans les formes broncho spastiques de mucoviscidose
- ❖ Maladie de hirshprung dans les formes avec occlusion néonatale
- ❖ D'autres étiologies de diarrhée chronique notamment la maladie coeliaque, colon irritable, intolérance aux protéines de lait de vache,

## 6/PRISE EN CHARGE

---

## 1/ L'ORGANISATION DE LA PRISE EN CHARGE :

En France, la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose est coordonnée par les centres de ressources et de compétences pour la mucoviscidose (CRCM) situés en milieu hospitalier (69).

Ces centres permettent une prise en charge globale, avec une collaboration entre gastroentérologues, pneumologues, ORL, microbiologistes, kinésithérapeutes, psychologues et diététiciennes.

L'organisation des soins doit se faire au maximum à domicile ; ceci permet une meilleure acceptation des soins contraignants et une limitation du risque nosocomial.

Le suivi ambulatoire doit être régulier, mensuel chez les tout-petits, puis trimestriel.

Chaque consultation, est l'occasion d'une évaluation clinique globale, avec une considération du :

- développement staturo pondéral et pubertaire (courbe de croissance),
- l'état nutritionnel (calcul du rapport poids/poids idéal pour la taille ; appréciation qualitative et quantitative de l'alimentation) particulièrement lors des périodes de croissance rapide, soit les deux premières années de la vie et l'adolescence
- l'évolution psycho-intellectuelle et motrice
- le cursus scolaire
- la qualité de vie

L'interrogatoire et l'examen clinique doivent aussi orienter vers les manifestations préférentielles ou plus rares de la maladie (ORL; broncho-pulmonaire, gastro-intestinales, pancréatiques, hépatobiliaires...)

- on doit pratiquer un ECBC, et une spirométrie dès que possible

Un bilan annuel doit être réalisé et comporter au minimum :

- Bilan biologique :
  - NFS
  - CRP
  - Ionogramme sanguin
  - créatinine
  - glycémie à jeun
  - bilan hépatique
  - électrophorèse des protéines
  - IGE totales et RAST aspergillaires
  - Vitamines A, D, E, K
  - Fer sérique
- Bilan radiologiques :
  - Radiographie de thorax
  - Scanner de thorax
  - Echocardiographie
  - Echographie abdominale

- ostéodensitométrie
- examen cyto bactériologique des crachats :
  - recherche de BK dans les crachats.
  - Recherche d'aspergillus dans les crachats+sérologie aspergillaires.
  - Agglutinines anti pyocyaniques ;
- Bilan fonctionnel respiratoire :
  - Spirométrie +courbe débit –volume avec test de broncho dilatation
  - Gaz du sang
- Bilan digestif :
  - élastase pancréatique fécale
  - Débit lipidique des selles /24heures

## **2/LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :**

Les traitements actuels se contentent de traiter les conséquences du Dysfonctionnement de la protéine, afin d'améliorer la qualité, et la durée de vie du patient. En effet, la durée de vie moyenne d'un enfant mucoviscidosique était il y a une quinzaine d'année, d'environ 5 ans. Actuellement grâce aux traitements médicamenteux, à la kinésithérapie, la moyenne d'âge des patients est d'environ 30 ans en France et atteint même 40 ans au Danemark.

La découverte en 1985 et le clonage en 1989 du gène *CFTR* responsable de la maladie a permis d'envisager une nouvelle voie thérapeutique: la thérapie génique.

Celle-ci pourrait, en réussissant à faire exprimer par les cellules le gène *CFTR* normal, et donc la protéine CFTR normale, corriger la maladie à la base, et donc traiter toutes les conséquences pathologiques liées au déficit de la protéine.

Une autre perspective de traitement, dénommée "thérapie protéique", offre l'espoir d'une approche thérapeutique spécifique des différentes classes de mutation du *CFTR*.

**Tableau8: physiopathologie de la mucoviscidose et différents stratégies thérapeutique(69)**

<b>anomalie</b>	<b>thérapeutique</b>
<b>Gène anormal</b>	thérapie génique
<b>Protéine défectueuse</b>	thérapie protéique
<b>Transport ionique altéré</b>	thérapie de substitution
<b>Autres fonctions</b>	thérapie de complémentation
<b>Mucus anormal</b>	fluidifiants du mucus, mucokinétiques
<b>Inflammations tissulaire</b>	anti-inflammatoires
<b>Infection parenchymateuse chronique</b>	Anti-infectieux
<b>Infection parenchymateuse chronique</b>	Anti-infectieux
<b>Destruction tissulaire</b>	greffe

## **2-1. Traitement de la pathologie respiratoire**

Les traitements symptomatiques ont pour objectifs essentiels :

- la prévention de la stase bronchique, essentiellement par la kinésithérapie
- la prévention (et le traitement) des infections par les vaccinations, par les précautions environnementales, et pour certains par une antibiothérapie systématique.

En cas d'échec des mesures préventives, le dépistage précoce et le traitement de la surinfection, par un drainage plus intensif et une antibiothérapie adaptée doivent être réalisés.

On se doit aussi tout au long de l'évolution de dépister et de traiter l'hyperréactivité bronchique (bronchodilatateurs, AINS) ; l'insuffisance respiratoire, au cours du sommeil, à l'exercice ou permanente (oxygénothérapie, assistance ventilatoire non invasive voire transplantation)

Ainsi que toute complication possible, surinfection à germes particuliers, pneumothorax...

### **2-1-1/ Prévention environnementale et mesure d'hygiène :**

Aucun travail spécifique n'a clairement démontré le rôle de l'environnement dans l'évolution de la mucoviscidose, en dehors du tabagisme actif et passif.

De ce fait, les conseils préventifs sont habituellement adaptés à partir d'autres affections comportant une fragilité du tractus respiratoire, l'asthme en particulier.

Donc, il convient de réduire ou de retarder au maximum les agressions comme le tabac, les viroses répétées des collectivités du nourrissons car entretiennent ou majorent l'inflammation de la muqueuse respiratoire.

En cas d'antécédents d'atopie personnels comme eczéma... ou familiaux on doit réduire au maximum le risque de sensibilisation allergénique, en conseillant l'utilisation d'une literie synthétique et de peluches lavables, ainsi qu'une attitude prudente vis-à-vis des animaux domestique(70).

### **2-1-2 /vaccinations**

Tous les vaccins courants sont recommandés, notamment les vaccins dirigés contre les maladies respiratoires, le bacille bilié Calmette-Guérin (BCG) et le rougeole-oreillons-rubéole (ROR). Le vaccin contre l'hépatite B et le vaccin antigrippal sont systématiques. Le vaccin anitipneumococcique et anti varicelle sont indiqués pour les patients sur liste de transplantation.

L'immunoprophylaxie dirigée contre *P.aeruginosa* n'a pas encore fait ses preuves. des essais sont en cours, avec différentes formulations (exopolysaccharide mucoïdes, flagelles ou lipoprotéines). L'efficacité du vaccin pourrait être améliorée par une administration en aérosol. Chez l'animal, une injection intra trachéale entraîne la production d'anticorps de type IGA dans la salive on ne sait pas si de tels anticorps sont protecteurs ou si la voie parentérale est capable de produire des titres d'IgA spécifiques comparables.

Concernant le vaccin anti staphylococciques, de nombreuses études ont été réalisées, mais sans résultats notables. (70)

### **2-1-3/ Le drainage bronchique**

Le drainage bronchique permet de lutter contre la stase bronchique, et l'accumulation des sécrétions.

#### ***2.1.3.1/ La kinésithérapie***

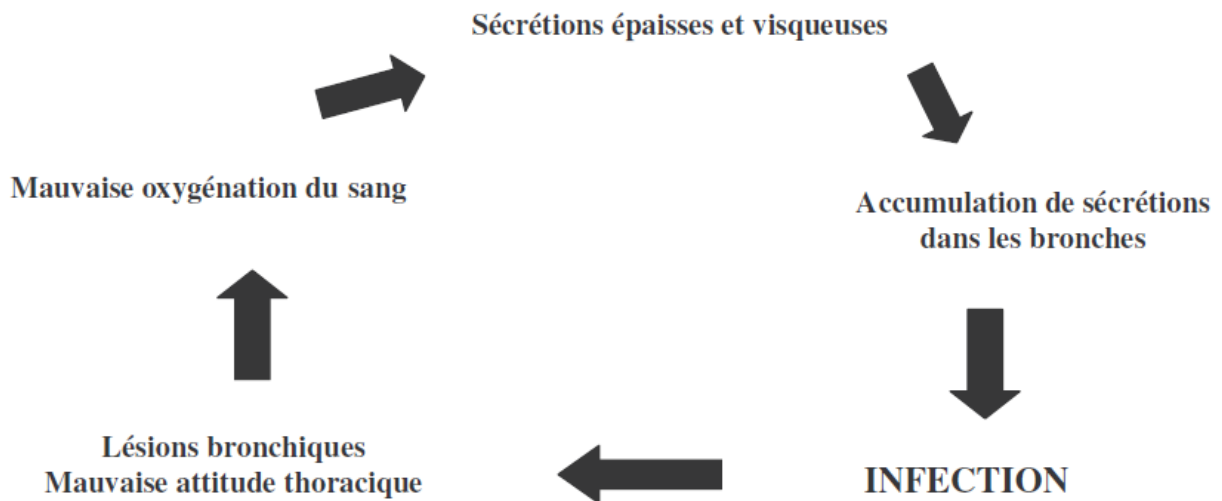
Elle constitue la base du traitement, et doit être quotidienne et intensive, ainsi le bénéfice immédiat est mesurable. Elle est basée sur l'accélération du flux respiratoire, et son efficacité est démontrée. En effet, on observe une amélioration du volume d'expiration maximum seconde (VEMS) ou du débit expiratoire de pointe (DEP), qui prouvent la diminution de l'obstruction des voies aériennes de gros calibre.

La kinésithérapie est généralement débutée dès le diagnostic de mucoviscidose, et les fréquences des séances sont variables en fonction de la symptomatologie. Ses objectifs sont le désencombrement bronchique, l'éducation ventilatoire, le réentraînement à l'effort, ainsi que la mise en place, et le suivi d'une ventilation assistée sur masque nasal.

Les techniques doivent être adaptées à chaque patient, en fonction de son âge, de son atteinte respiratoire, du stade évolutif de la maladie. Le but est d'augmenter le flux expiratoire.

L'implication des parents est importante pour le traitement de leur enfant, afin qu'ils contrôlent la bonne exécution de l'autodrainage. L'activité physique est également un bon moyen de drainage des sécrétions bronchiques, et de renforcement des muscles respiratoires, mais n'est pas suffisamment efficace pour remplacer la kinésithérapie(71).

En l'absence de kinésithérapie s'installe un cercle vicieux responsable de l'évolution de la maladie :



**Figure 13** : le cercle vicieux responsable de l'évolution de la maladie mucoviscidose(71)

### ***2.1.3.2/ Les fluidifiants bronchiques***

Leur utilisation sous forme d'aérosol a pour but de fluidifier les sécrétions bronchiques difficiles à évacuer car trop sèches, et trop visqueuses. Il existe deux classes de fluidifiants :

- Les mucolytiques: La N-acétylcystéine (Mucomyst®) ou le mercapto-2-éthane sulfonate de sodium (Mucofluid®) : ils sont capables de rompre les ponts disulfures des mucines

- Les mucorégulateurs: la bromhexidine (Bisolvon®), le chlorhydrate d'ambroxol (Surbronc®), qui stimulent la sécrétion de surfactant, et l'activité ciliaire.

L'efficacité des fluidifiants bronchiques n'a jamais été réellement démontrée en administration orale ou en inhalation, et ils ne constituent plus la base du traitement de la mucoviscidose.

La déshydratation générale a une incidence sur la qualité des sécrétions, donc le patient doit boire suffisamment, surtout en été. (72)

### *2.1.3.3/ La DNase*

La Rh-DNase, désoxyribonucléase recombinante humaine (Pulmozyme®), hydrolyse l'acide désoxyribonucléique (ADN) extracellulaire en concentration élevée dans les sécrétions bronchiques, ce qui permet une amélioration respiratoire chez les patients répondeurs. Les avantages de la DNase sont multiples :

- Amélioration du confort respiratoire (dyspnée, toux, expectoration), et de la qualité de vie
- Une seule prise quotidienne
- Diminution de l'incidence des infections respiratoires (-30 %)
- Réduction de la durée, et du nombre d'hospitalisations
- Apport thérapeutique notable à l'antibiothérapie et à la kinésithérapie
- Diminution indirecte des coûts

Cependant, certains inconvénients persistent :

- Exclusion des insuffisants respiratoires légers, et sévères, ainsi que les enfants âgés de moins de 5 ans
- Effets indésirables : raucité, pharyngite, laryngite, rash, douleur thoracique, et conjonctivite
- Règles d'utilisation : pas de combinaison d'autres médicaments dans le nébuliseur, traitement quotidien continu, car le bénéfice observé disparaît en 24 à 48 heures à l'arrêt du traitement.

#### **2-1-4/ L'antibiothérapie**

L'infection joue un rôle dans la dégradation de l'atteinte respiratoire, donc la place de l'antibiothérapie est majeure dans le traitement de la mucoviscidose. L'antibiothérapie se base sur l'étude de l'examen cyto bactériologique des crachats (ECBC). Cependant, des difficultés surviennent en raison de la présence de différents morphotypes dans les crachats, et des phénotypes de résistance différents, ainsi que sur les concentrations minimales inhibitrices variables dans le sang, et les crachats.

Le choix des antibiotiques repose sur l'analyse de l'antibiogramme, et la stratégie thérapeutique est variable s'il s'agit d'une primo-infection ou d'une infection chronique.

##### ***2-1-4-1/ Principaux microorganismes en cause :***

Trois germes sont les plus fréquemment retrouvés: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, et surtout *Pseudomonas aeruginosa*, dont la virulence est en grande partie responsable de l'aggravation de l'atteinte

respiratoire. D'autres germes sont retrouvés avec une fréquence variable: Burkholderia cepacia,

Xanthomonas maltophilia, Legionella pneumophila...

Candida albicans, et Aspergillus fumigatus sont également responsables de surinfections.

#### ***2-1-4-2/ Principales classes d'antibiotiques utilisés :***

➤ Les  $\beta$ -lactamines : Elles comprennent plusieurs sous-groupes:

Pénicillines, céphalosporines, pénèmes, monobactames, ...

Ces antibiotiques ont une activité bactériostatique par inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne en phase de croissance. Le spectre d'activité varie en fonction des différentes classes de  $\beta$ -lactamines. Ces antibiotiques sont utilisés en première intention. Cependant cette classe est responsable de réactions allergiques chez 0,05 % des patients, mais chez le patient non allergique, aucun autre effet indésirable n'est à noter.

➤ Les fluoroquinolones :

Ce sont des quinolones de deuxième génération de type ofloxacine, ciprofloxacine, péfloxacine, ... Ces antibiotiques sont bactéricides, et agissent en inhibant la synthèse de l'ADN bactérien. Leur spectre d'action est assez large, et elles sont relativement bien tolérées. Seules la photosensibilisation, et la survenue d'arthropathies limitent leur indication.

Elles sont généralement réservées à l'adulte, en raison de la survenue de douleurs articulaires chez l'enfant. De plus, une monothérapie aux

fluoroquinolones peut entraîner rapidement des résistances, donc elles sont généralement prescrites en association avec des aminosides. (73)

➤ Les aminosides : amikacine, gentamycine, tobramycine, nétilmycine, ...

Ce sont des antibiotiques bactéricides qui inhibent la synthèse protéique des bactéries, ayant un large spectre. Une synergie d'action a été constatée avec les  $\beta$ -lactamines, et elle permet d'éviter le développement de résistances.

Les aminosides sont potentiellement oto et néphrotoxiques mais sont en général bien tolérés dans la mucoviscidose.

Ils constituent l'une des classes antibiotiques les plus efficaces contre *Pseudomonas aeruginosa*, et sont généralement utilisés sous surveillance. Ils doivent être dosés à chaque nouvelle cure, afin de déterminer le taux résiduel, et le pic sérique, car il existe une variabilité intra-individuelle, et des lésions auditives liées à de forts pics sériques peuvent survenir.

➤ Les macrolides : erythromycine, azythromycine, clarithromycine, ... Leur action est bactériostatique par inhibition de la synthèse protéique des bactéries.

Leur spectre d'action est relativement étroit, car ils n'agissent que sur les cocci Gram positif et Gram négatif. Ils ne sont pas utilisés pour leur propriété antibactérienne mais pour leur activité anti-inflammatoire (74)

#### ***2-1-4-3/ Les aérosols d'antibiotiques :***

L'intérêt de l'antibiothérapie par voie inhalée est confirmé.

En effet, grâce à cette voie d'administration, les antibiotiques agissent directement sur le site de l'infection, les concentrations obtenues sont élevées et

les effets systémiques limités. Selon les médecins, les nébulisations d'antibiotiques sont débutées dès le passage à la chronicité de l'infection à *Pseudomonas aeruginosa*, ou lorsque le patient a besoin de cures antibiotiques intraveineuses fréquentes.

De nombreux antibiotiques (aminosides, colimycine, Ceftazidime, ticarcilline, amphotéricine B), sont utilisables par voie inhalée, à des posologies proches de la voie parentérale. Seule la tobramycine possède une forme spéciale pour nébulisation (Tobi®). Pour les autres spécialités, les préparations pour solution injectable sont utilisées sous formes nébulisées, alors qu'elles ne possèdent pas d'autorisation de mise sur le marché pour la voie inhalée. La nébulisation est effectuée deux fois par jour, après la kinésithérapie respiratoire.

(75)

## **2-1-5/ Traitements bronchodilatateurs et anti inflammatoires**

### ***A/ Traitement bronchodilatateur***

Chez des patients ayant des tests de bronchodilatation positifs ou des signes cliniques d'asthme, un traitement bronchodilatateur sera prescrit. Il combine des  $\beta$ -2agonistes, et des atropiniques, car l'association des deux classes révèle une synergie d'action.

➤ Les  $\beta$ -2 adrénergiques (Salbutamol : Ventoline®, terbutaline : Bricanyl®) agissent sur les récepteurs  $\beta$ -2 des muscles lisses bronchiques. Ils sont utilisés en aérosol, et ont une action immédiate sur l'ensemble de l'arbre bronchique.

➤ Les bronchodilatateurs anticholinergiques (oxitropium : Tergisat®, ipratropium : Atrovent®) agissent essentiellement sur les gros troncs

bronchiques. Leur action est retardée de 5 à 10 minutes, mais elle est prolongée jusqu'à 10 heures.

### ***B/ Traitement anti-inflammatoire***

En raison du rôle important que joue l'inflammation dans l'aggravation de l'atteinte respiratoire, un traitement anti-inflammatoire précoce, intense, et prolongé devrait être instauré.

#### ***B-1/ La corticothérapie***

C'est le traitement anti-inflammatoire de référence dans la mucoviscidose.

D'abord utilisée par voie orale, la voie inhalée a également été étudiée. Au Royaume-Uni, 40 % des patients mucoviscidosiques sont sous corticothérapie par voie inhalée, contre 11 % aux Etats-Unis, 10 % en France, et 12 % en Allemagne.

La corticothérapie permet une amélioration de la fonction respiratoire, et une diminution de l'hyperréactivité bronchique. Grâce au traitement par voie inhalée, les effets secondaires ont largement diminué par rapport à la voie orale, ce qui a contribué à augmenter la survie des patients.

Les effets indésirables ne sont pas à négliger : retard de croissance, intolérance aux glucides, cataracte, ... L'inconvénient majeur de la corticothérapie est qu'elle favorise la survenue d'une colonisation bactérienne. Dans le cas de la mucoviscidose, la corticothérapie pourrait engendrer une infection plus rapide à *Pseudomonas aeruginosa*.

Le rapport bénéfice (diminution de l'inflammation) / risque (effets indésirables, augmentation du risque d'infection bactérienne) est à étudier afin de déterminer si une corticothérapie serait ou non bénéfique pour le patient.

### **B-2/Anti-inflammatoire non stéroïdien : ibuprofène**

Les anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) sont une bonne alternative aux corticoïdes qui induisent de nombreux effets indésirables.

L'ibuprofène est utilisé chez 6 % des patients mucoviscidosiques aux Etats-Unis. Il permettrait une dégradation plus lente des paramètres fonctionnels respiratoires. Cependant, de fortes doses sont nécessaires, et des effets indésirables digestifs, de la conjonctivite, et de l'épistaxis sont à noter. Peu d'études ont été réalisées à l'heure actuelle afin de définir exactement l'utilisation, et le rapport bénéfice / risque des AINS. (76)

### **B-3/L'alpha-1 antitrypsine**

L'alpha-1 antitrypsine est une antiprotéase présente à des taux normaux chez des patients mucoviscidosiques, alors que les taux de protéases sont anormalement élevés. Le déséquilibre protéase / antiprotéase est responsable d'une partie de l'inflammation. L'alpha-1 antitrypsine a été étudiée par voie inhalée chez des patients, et ce traitement s'est révélé actif à court terme (77)

## **1.2 Traitement de l'atteinte digestive :**

La prise en charge digestive est essentielle dans le traitement de la mucoviscidose pour éviter la dégradation de l'état général.

### **2.2.1/ Traitement de l'insuffisance pancréatique**

Le traitement de l'insuffisance pancréatique est divisé en deux axes bien distincts : le traitement de la stéatorrhée, et celui du diabète.

### ***2.2.1.1/ Extraits pancréatiques***

Le but de la supplémentation en extraits pancréatiques est de compenser l'absence de sécrétion exocrine du pancréas. Cette insuffisance exocrine apparaît lors d'une dégradation du pancréas supérieure à 80 %.

Le traitement est composé d'extraits pancréatiques d'origine porcine administrés sous forme de gélules gastro-résistantes. Chaque gélule est remplie de microsphères elles mêmes gastro-protégées, ce qui permet l'ouverture des gélules pour l'administration à des enfants ou des nourrissons.

Ce traitement permet l'assimilation des graisses par le patient mucoviscidosique; les repas pourront être enrichis en graisse afin de couvrir les besoins énergétiques.

Les enzymes pancréatiques doivent être ingérées en début de repas en quantité variable selon l'atteinte pancréatique, et le régime alimentaire.

Les extraits pancréatiques se mesurent en "unité-lipase", et les médicaments sont dosés à 12000 (Créon® 12000U), 25000 (Créon® 25000, Eurobiol® 25000), ou 100000 (Eurobiol® 4,5g) unités-lipase.

La posologie varie pour chaque patient, le but étant d'atteindre un équilibre digestif, et un transit proche de la normale, afin de tendre vers une croissance pondérale régulière. L'efficacité du traitement est observée rapidement par l'absence de diarrhées graisseuses et de douleurs abdominales.

**(78)**

### ***2.2.1.2/ Traitement du diabète***

Le but du traitement du diabète est d'une part de tenir compte des apports nutritionnels nécessaires au patient mucoviscidosique afin d'optimiser son

pronostic vital, et d'autre part de contrôler les hyperglycémies afin de limiter les complications qui en résultent.

Le diabète observé chez les patients mucoviscidosiques est essentiellement un diabète de type I, donc le traitement sera le plus souvent l'insuline.

La posologie variera en fonction du degré d'insulinopénie mais également en fonction de l'insulinorésistance que pourront engendrer une infection, une corticothérapie ou la nutrition entérale.

### ***2.2.2/ Traitement de l'atteinte hépatique***

Le but du traitement de l'atteinte hépatique est de diminuer la viscosité des sécrétions biliaires pour éviter une obstruction des canalicules biliaires.

Le traitement de référence est l'acide ursodésoxycholique (*AUDC*) (Arsacol®, Delursan®, Destolit®, Ursolvan®), acide biliaire non-hépatotoxique. Son pouvoir micellaire faible lui confère un effet cholérétique bénéfique dans la mucoviscidose où les canalicules biliaires ont tendance à s'obstruer par suite de l'accumulation de mucus visqueux.

Les effets à court terme de l'*AUDC* dans la mucoviscidose ont été évalués dans des études ouvertes et contrôlées avec une amélioration des signes biologiques de cytolyse et de choléstase constante.

L'arrêt du traitement entraîne un retour aux valeurs biologiques notées avant le traitement.

Une supplémentation en taurine peut également être mise en place, en raison de sa carence fréquente dans la mucoviscidose. De plus, la taurine améliore l'efficacité de la solubilisation micellaire des produits de la lipolyse ;

elle est indispensable en cas d'administration prolongée d'AUDC non conjugué, afin de permettre sa conjugaison, et son effet cholérétique.

En dernier recours, une transplantation hépatique sera envisagée exceptionnellement chez les patients souffrants d'insuffisance hépatique sévère. (79)

### *2.2.3/ Traitement de l'atteinte intestinale*

#### *a/ Prise en charge de l'iléus méconial*

La prise en charge de l'iléus méconial non compliqué repose sur l'utilisation de lavements hypertoniques qui permettent d'éviter l'intervention pour 2 / 3 des patients.

La gastrophine, solution radio-opaque, et hypertonique est le plus souvent utilisée. L'effet osmotique de ce lavement permet la dilution du contenu intestinal, et la levée de l'obstacle.

Les mucolytiques sont administrés pendant quelques jours afin de prévenir la reconstitution du bouchon méconial.

En cas d'échec du lavement, ou lors d'iléus méconial compliqué, un traitement chirurgical sera entrepris, qui consiste en une résection du segment intestinal atteint. (80)

#### *b/ Prise en charge du syndrome d'obstruction intestinale distale (SOID)*

En cas d'obstruction complète, un lavement à la gastrophine à visée diagnostique, et curative est également mis en œuvre, et un drainage gastrique sera associé afin de soulager le patient.

La cause du SOID semble être une supplémentation inappropriée en extraits pancréatiques, donc, une réadaptation des posologies est nécessaire, ainsi qu'un traitement de N-Acétylcystéine pendant quelques jours.

Lorsque l'obstruction n'est pas totale, les solutions utilisées pour les lavages coliques peuvent être prescrites per os à des posologies relativement élevées **(80)**.

### *c/ Prise en charge nutritionnelle*

La malnutrition est un phénomène fréquemment observé chez les patients mucoviscidosiques, et d'autant plus que l'âge du patient augmente et qu'une infection pulmonaire ou une insuffisance respiratoire sont observées.

Elle est responsable d'un retard staturo-pondéral chez l'enfant, d'un retard pubertaire chez l'adolescent, et accentue la dégradation de l'atteinte de la fonction respiratoire.

La prise en charge nutritionnelle est assurée par une diététicienne, et un bilan biologique est réalisé annuellement, afin de déceler d'éventuelles carences en vitamines, minéraux, oligo-éléments, et de suivre les marqueurs nutritionnels, acides gras essentiels, ...

En raison de l'insuffisance pancréatique exocrine qui est la principale cause de pertes énergétiques, une supplémentation vitaminique sera fréquemment instaurée. Pour les autres la supplémentation vitaminique sera évaluée individuellement en fonction des résultats du bilan biologique. **(81)**

Trois stades progressifs sont instaurés au fur et à mesure de la dégradation de l'état général :

1 : La supplémentation orale fractionnée

2 : La nutrition parentérale

3 : La nutrition entérale à débit continu

## **2.3. La thérapie génique**

### **2.3.1/ Principe**

La thérapie génique consiste soit à compenser l'anomalie de fonctionnement d'un gène altéré par l'apport d'un gène normal qui va prendre en charge la production d'une protéine déficitaire, soit à ajouter une fonction nouvelle à une cellule, dans un but thérapeutique, diagnostique ou préventif.

De manière générale, la thérapie génique ouvre de nouvelles perspectives de traitement pour de nombreuses maladies héréditaires comme l'hypercholestérolémie familiale, mais aussi pour des maladies acquises telles que le cancer, la maladie d'Alzheimer et le SIDA (syndrome d'immunodéficience humaine).

La caractérisation du gène *CFTR*, et la démonstration *in vitro* que le transfert du gène *CFTR* normal dans des cellules issues de patients atteints de mucoviscidose corrige les anomalies de transport ionique ont encouragé de nombreuses équipes à envisager la thérapie génique comme une voie thérapeutique permettant de traiter la cause de la maladie.

Dans la mucoviscidose, l'atteinte respiratoire conditionne le pronostic vital et l'appareil respiratoire apparaît être l'organe à traiter.

Préférentiellement. Un transfert de gènes *in vivo* avec une administration par aérosols semble une stratégie possible, et simple qui permettrait un transfert privilégié dans les cellules de l'appareil respiratoire(82).

### **2.3.2/ Les vecteurs utilisés en thérapie génique et application à la mucoviscidose :**

L'ADN est une molécule anionique hydrophile avec une organisation des acides nucléiques en structure de haute masse moléculaire, incapable de franchir seule les membranes biologiques.

Le processus de transfert nécessite donc généralement un vecteur permettant de compacter, et de délivrer le gène d'intérêt dans la cellule où il doit s'exprimer pour un bénéfice thérapeutique.

Deux types de vecteurs sont actuellement les plus étudiés sur la thérapie génique de la mucoviscidose :

Les vecteurs viraux et les vecteurs non viraux.

Les premiers vecteurs viraux étudiés étaient des vecteurs dérivés de l'adénovirus en raison de leur tropisme naturel pour l'appareil respiratoire, et de leur capacité à entrer dans des cellules qui ne se divisent pas.

Chez l'animal, plusieurs essais ont montré que le transfert du gène *CFTR* dans l'épithélium nasal, et pulmonaire était efficace à l'aide d'un adénovirus modifié.

Chez l'homme, un certain nombre de protocoles cliniques a été réalisé pour la thérapie génique de la mucoviscidose, et les études ont montré qu'il est possible de corriger le gène déficient *CFTR*, et d'obtenir une expression de la protéine CFTR normale dans l'épithélium respiratoire **(83)**

Cependant, l'expression du transgène était transitoire, et une réaction inflammatoire était induite par les antigènes viraux. L'adeno-associated virus (AAV) est actuellement très étudié pour une application à la thérapie génique de

la mucoviscidose. Il s'agit d'un virus intégratif dont l'intérêt est de pouvoir permettre une expression prolongée de la protéine. L'AAV présente le désavantage de ne pouvoir transférer qu'un gène de petite taille.

Le transfert du gène *CFTR* est donc difficile à l'aide de ce vecteur.

Les autres vecteurs d'origine virale, très étudiés actuellement sont les vecteurs dérivés des lentivirus.

Les vecteurs lentivirus sont capables de transduire des cellules qui ne se divisent pas, mais ont un tropisme faible pour les cellules des voies aériennes. Une équipe australienne a montré l'efficacité de transfert du gène *CFTR in vivo* sur l'épithélium nasal de souris ayant une inactivation du gène *CFTR* à l'aide d'un vecteur lentiviral VIH modifié. Celui-ci est capable de restaurer la fonctionnalité de *CFTR* à un niveau égal à 50 % des valeurs observées chez des souris ayant une activation du gène *CFTR*. Ces résultats sont encourageants dans la mesure où l'administration d'une seule dose de vecteurs a permis après 110 jours de traitement à une souris de présenter encore une restauration partielle du fonctionnement de *CFTR* (84)

Le problème majeur réside dans l'acceptabilité de ce vecteur comme agent thérapeutique. Il est clair que des critères sévères seront imposés pour la validation des vecteurs lentiviraux à usage thérapeutique chez l'homme.

Aujourd'hui, l'évolution de la thérapie génique pour la mucoviscidose comme pour beaucoup d'autres applications repose essentiellement sur le développement de systèmes de transferts des gènes : ils doivent être sûrs, efficaces, capables de fonctionner dans des cellules qui ne se divisent pas, et d'assurer la stabilité de l'expression du gène thérapeutique.

Enfin, leur production industrielle doit être fiable et rentable.

Une alternative aux vecteurs dérivés de virus est représentée par les vecteurs chimiques et d'autres vecteurs comme les vecteurs bactériens.

Les vecteurs chimiques présentent certains avantages tels qu'une absence de limite de taille pour la structure génétique à transférer, une faible toxicité, une immunogénicité vraisemblablement moindre que celle des virus recombinants (point non négligeable en cas d'administrations répétées), un caractère non infectieux (absence de risque de recombinaison), d'où une sécurité de production, et d'emploi, ainsi qu'un faible coût même en cas d'utilisation à grande échelle. Les vecteurs chimiques sont tous des molécules de charges positives capables par interactions électriques de compacter l'ADN chargé négativement.

On peut distinguer deux types de vecteurs chimiques : les lipides cationiques et les polymères cationiques (polylysine et polyéthylène-imine).

### **2.3.3/ Conclusion sur le traitement de la mucoviscidose par thérapie génique :**

Les différents essais cliniques réalisés jusqu'à ce jour ont permis de dresser un premier bilan du traitement de la mucoviscidose par thérapie génique :

Le transfert direct *in vivo* dans les cellules épithéliales pulmonaires est possible, et cela avec des effets indésirables minimes.

Cependant quelque soit le vecteur employé, l'expression du gène *CFTR* s'est révélée transitoire et l'efficacité de la transfection relativement médiocre.

En dix ans de grandes avancées ont eu lieu dans le domaine de la vectorologie afin, par exemple, de créer des générations de vecteurs adénoviraux moins toxiques, ou des vecteurs synthétiques plus efficaces.

Cependant actuellement, la thérapie génique n'a pas dépassé le stade II des essais cliniques, et il est difficile de savoir si cette méthode de traitement pourra permettre à long terme de traiter définitivement la mucoviscidose.

Des modèles animaux appropriés devront également être développés afin d'évaluer d'autres modèles de thérapie génique, et la recherche en vectorologie doit continuer afin d'espérer trouver un vecteur permettant d'obtenir des résultats cliniques encourageants (85)

## **2.4. La thérapie protéique**

La thérapie protéique a pour but de pallier l'expression délétère des différentes mutations, pour permettre l'expression apicale de la protéine CFTR. . Cependant, il existe environ 1000 mutations de la protéine CFTR qui ne sont pas encore toutes étudiées.

Les différentes approches pharmacologiques varient selon les classes de mutation du gène *CFTR* déjà cités, car le ciblage pré ou posttraductionnel varie en fonction du type de mutation.

### **2.4.1/ Mutations de classe 1**

Ces thérapies traitant les mutations de classe 1 interviennent sur l'étape de traduction de l'ARN messager, en empêchant une mutation aboutissant à la formation d'un codon stop, et donc provoquant l'arrêt de la synthèse protéique.

La protéine CFTR issue de cet ARN messenger est donc tronquée, car la traduction a été interrompue, et la protéine n'ayant pas la conformation tridimensionnelle normale, est inactive.

Certaines molécules, par exemple des aminosides comme la gentamycine peuvent influencer cette étape de traduction, en diminuant l'affinité de liaison de l'ARNt sur le codon correspondant.

Grâce à la gentamycine, un ARNt pourra se lier au niveau d'un codon stop, permettant ainsi l'incorporation d'un acide aminé (AA), et ainsi le processus de traduction pourra se poursuivre **(86)**. Par conséquent, plusieurs variantes de la protéine CFTR seront exprimées dont certains de façon normale.

Plusieurs essais précliniques ont été réalisés avec différentes substances pour confirmer l'efficacité de cette approche thérapeutique:

a/ Howard *et coll.* **(87)** ont démontré qu'un traitement à base d'aminoglycosides G418 a permis la production d'une protéine CFTR de taille normale, à partir de cellules transfectées avec l'ADN complémentaire de CFTR normale dans des cellules possédant une mutation G542X (un codon stop remplace une glycine) ou R553X (un codon stop remplace une arginine).

➤ Une autre équipe a démontré qu'un traitement par G418 ou gentamycine permettrait d'augmenter l'activité du canal chlore sur une lignée cellulaire IB3, hétérozygote pour la mutation W1282X **(88)**.

Une étude conformationnelle a révélé que les molécules de type gentamycine ou G418 possèdent un groupe aminé en 2' sur le premier noyau, contrairement aux autres aminosides.

Cette particularité structurale serait impliquée dans la stabilisation des liaisons hydrogènes avec le ribosome, permettant ainsi la fixation des acides aminés avec l'ARNt, même en présence d'un codon stop **(89)**

Quelques essais cliniques ont été entrepris chez des patients atteints de mutation de classe 1 :

➤ Une étude israélienne incluant 9 patients homozygotes pour une mutation de classe 1, et ayant reçu un traitement par gentamycine pendant 14 jours a démontré une efficacité *in vivo*, et une modification de la différence de potentiel nasal **(90)**

Ces résultats ont été confirmés par la même équipe lors d'une étude contrôle.

b/Clancy et coll. **(91)** ont réalisé un essai chez 5 patients souffrant d'une mutation de classe 1, à qui a été administrée de la gentamycine par voie parentérale. Les résultats montrent une normalisation des valeurs de différences de potentiel nasal, et un rétablissement de la fonctionnalité de CFTR.

Ces résultats sont prometteurs et encourageants, cependant les effets d'une antibiothérapie à long terme ne sont pas connus.

#### **2.4.2/ Mutations de classe 2**

Les mutations de classe 2 correspondent à un défaut de maturation cellulaire de la protéine CFTR aboutissant à une absence de modifications post-traductionnelles, et l'impossibilité de migrer vers la membrane cellulaire.

La mutation  $\Delta F508$  en fait partie, c'est pourquoi de nombreuses études ont été menées en vue de traiter les mutations de cette classe.

Le rôle des traitements en vue de corriger les mutations de cette classe sera celui de "chaperon" pour la protéine CFTR, afin que la protéine puisse migrer du réticulum endoplasmique vers l'appareil de Golgi sans être dégradée, et s'exprimer au niveau membranaire.

Ainsi, après le phénylbutyrate qui a fait l'objet d'un essai clinique de phase II dès 1998, sans nouvelles données cliniques depuis (92) une autre étude démontrant l'activité de la génistéine (isoflavone inhibitrice de tyrosine kinase), et du 8-cyclopentyl-1,3-dipropylxanthine (CPX) a été réalisée sur des cellules épithéliales bronchiques exprimant la mutation  $\Delta F508$  : une expression apicale de CFTR et un efflux de chlore ont été observés (93).

D'autres études sont en cours afin d'étudier l'efficacité de la génistéine.

### **2.4.3/ Mutations de classe 3**

Les mutations de classe 3 correspondent à un défaut d'ouverture du canal chlore au niveau de la membrane cellulaire.

Un essai de phase I a été réalisé avec du CPX, et a permis de prouver que le CPX agit non seulement sur la maturation, mais également sur la conductance de la protéine CFTR. Cette molécule pourrait donc servir aux mutations de classe 2et3(94).

Des essais avec la génistéine réalisés chez des patients porteurs de la mutation G551D ont montré que le traitement permettrait de favoriser l'ouverture du canal chlore.

Les résultats apparaîtraient même plus probants dans le cas du traitement de la mutation  $\Delta F508$ .

#### **2.4.4/ Mutations de classe 4**

Les mutations de classe 4 sont responsables d'un défaut de conductance de l'ion chlore.

Une étude réalisée sur l'épithélium nasal d'un modèle murin porteur d'une mutation de classe 4 (R117H) a montré que la milrinone (inhibiteur des phosphodiésterases de classe 3) couplée à la forskoline (appartenant à la famille des diterpènes, activateur de l'adényl cyclase) est capable de favoriser la conduction de chlore en élevant l'AMPc intracellulaire **(95)**.

Les résultats prometteurs pourraient inciter au passage en clinique, cependant, un effet non négligeable de la milrinone, est son action inotrope positive, ce qui la rend difficilement utilisable actuellement chez des patients mucoviscidosiques.

A l'heure actuelle, aucun résultat n'a été publié pour les mutations de classes 4 et 5.

#### **2.4.5/ Conclusion sur la thérapie protéique**

Les perspectives thérapeutiques de la mucoviscidose se diversifient rapidement, et la thérapie protéique apparaît comme une voie d'avenir intéressante.

Cependant en raison de la rareté de certaines mutations toutes les catégories ne seront peut-être pas traitées par cette approche pharmacologique.

De plus les études cliniques n'en sont qu'au stade de phase I, et plusieurs années de développement seront nécessaires avant l'autorisation de mise sur le marché, et la commercialisation de ces molécules.

## **2.5 La greffe pulmonaire :**

La greffe pulmonaire est l'ultime recours pour les malades présentant une insuffisance respiratoire avancée.

On a débuté il ya 20ans par la greffe cœur-poumons.dans cette technique, on remplace le bloc «cœur-poumons» du patient par celui du donneur. Le cœur du patient qui est en général sain peut être greffé sur un malade en attente de greffe cardiaque. A cette technique, on a substitué la greffe pulmonaire avec ces différentes possibilités dont la greffe bi-pulmonaire séquentielle qui remplace les deux poumons un à un.

L'indication mucoviscidose représente 2/3 des patients jeunes subissant actuellement ce type de transplantation.

La principale complication à moyen et long terme est le rejet chronique de la greffe pulmonaire, qui se caractérise par une bronchiolite oblitérante.

Le moment de la greffe pulmonaire ne doit survenir «ni trop tôt, ni trop tard» Ce qui peut paraître évident ; mais résulte des premières difficultés à évoquer le programme devant la famille et l'enfant ,à entreprendre le lourd bilan pour l'inscription sur la liste et à maintenir un état stable durant la période sur la liste d'attente. (96)

### **2.5.1 La première évocation du programme de transplantation pulmonaire:**

Actuellement, cette étape arrive qu'elle soit trop tardive. Malgré une certaine expérience et une participation au suivi régulier des patients (une visite par trimestre au minimum dans le cadre du CRCM) ,l'équipe de l'hôpital Necker ont constaté encore des réactions retardées devant les résultats des bilans

réguliers comportant obligatoirement un ECBC, une appréciation de l'état nutritionnel et une mesure des paramètres fonctionnels respiratoires dont VEMS(volume expiratoire maximal par seconde) et DEM25-75 ainsi la saturation en oxygène du sang mesurée percutanée. Plus que des valeurs basses ( $\leq 30\%$  de la valeur prédite en fonction de la taille), c'est surtout l'accélération du déclin du VEMS qui apparait être le meilleur signe d'alarme.

En effet, un certain nombre d'études indiquant le rythme moyen de perte annuelle varie entre 1% ou /et 2.5%

Les progrès de la prise en charge de la maladie permettent une amélioration de ces chiffres.

L'équipe du Brampton hospital à Londres évoque pour l'adolescent -1,1% et -1,6% selon qu'il n'est pas ou est infecté chronique à bacille pyocyanique.

Au stade de l'insuffisance respiratoire sévère, la perte de VEMS devient variable, d'un patient à l'autre et son élévation rapide a été associée à l'élévation rapide du risque de décès.

Récemment, l'équipe de DUSSEY étudiant 60 hospitalisations en réanimation chez 42 patients ne trouve que 2 facteurs prédictifs de décès dans l'année, le déclin rapide de VEMS avant l'hospitalisation et la nécessité d'intuber le patient (au lieu de s'en tenir à une ventilation nasale non invasive) pendant le séjour en soins intensifs. **(96)**

### **2.5.2 Inscription sur la liste d'attente :**

**Il y'a deux aspects à envisager en parallèle :**

- **Les caractéristiques du patient**
- **L'organisation de la greffe, qui est régionale habituellement sauf pour les grands centres**

On ajoutera les contre indications **temporaires** de la greffe, en particulier la malnutrition qui doit être désormais traité intensément et réévaluer régulièrement.

De nombreux contrôles doivent être programmés avant la greffe dans le but d'une meilleure appréciation par le chirurgien des particularités anatomiques ou pour le repérage et le traitement d'éventuelles complications encore occultes à la maladie qui pourraient se révéler dans les suites immédiates post opératoires et compromettre le suivi de la greffe. On cite l'existence d'une lithiase vésiculaire, un reflux gastro œsophagien majeur et l'ostéoporose au stade fracturaire..etc.

Sur le plan organisationnel, il faut insister sur la rigueur nécessaire dans le fonctionnement des centres de transplantations. Un tel programme ne peut souffrir de l'improvisation, de la réduction de moyens, et puis les 35 heures d'hospitalisation ont su désorganisé pendant au moins deux années les centres les plus performants !

Entre 2001 et 2004 de véritables campagnes ont permis de recenser et de prélever plus de poumons sur sujets décédés et de relancer les programmes.

Parallèlement à l'organisation commune parfaite, suivant les critères d'indication et de contre indication consensuels, il faut savoir privilégier les patients dont le rythme de dégradation s'accélère brutalement.la notion de

transplantation en urgence a été certes abandonnée, la seule façon correcte à l'heure actuelle est, après accord confirmé du patient et inscription sur une liste en respectant tous le temps, de réduire au maximum le temps de l'attente pour ces patients. (96)

### **2-5-3/Pronostic de la greffe:**

Cette greffe pulmonaire contribue réellement à l'amélioration des patients CF, ainsi l'équipe de Columbia university NY sur 39 patients greffés entre mi 2004 et décembre 2005 ,a noté plus de 90% de survie après un an de greffe, un chiffre nettement amélioré par rapport à d'autres séries .ce taux de réussite semble être directement lié au progrès réalisé dans la période initial(1<sup>ier</sup> mois de transplantation).(96)

## 7/PRONOSTIC

---

Le pronostic est variable d'un patient à l'autre, mais l'atteinte respiratoire et la dénutrition sont les dénominateurs communs.

La mucoviscidose est une maladie fatale à long terme par insuffisance respiratoire chronique. La médiane de survie est de 40 ans La qualité de vie est préservée au prix d'une compliance thérapeutique assidue. (97)

Le score pronostique de shwachman est calculé à partir des données suivantes : (tableau 8)

- fonction respiratoire
- insertion scolaire
- état nutritionnel
- bilan radiologique

les facteurs pronostiques péjoratifs :

- facteurs digestifs :
  - dénutrition
  - cirrhose multifocale avec HTAP et insuffisance hépatocellulaire
  - résection étendue du grêle après invagination intestinale aigue ou iléus méconial
- facteurs respiratoires :
  - insuffisance respiratoire
  - Pneumothorax, pneumo médiastin
  - Infection précoce à pyocyanique
  - Myocardiopathie

Activité générale	Examen clinique	Nutrition	Radiographie thoracique	Score
Normale. Joue Scolarité normale	Normale Ne tousse pas Auscultation pulmonaire normale Pouls et respiration normaux Statique normale	Poids et Taille au dessus du 25 <sup>ème</sup> percentile Selles normales Muscles, tonus musculaire normaux	Normale	25
Manque d'endurance Fatigué en fin de journée Scolarité correcte	Toux/expectoration rares avec nécessité d'éclaircir la voix Auscultation pulmonaire normale Emphysème minime Pouls et respiration normaux au repos Pas d'hippocratismes	Poids et Taille entre le 15 <sup>ème</sup> et le 20 <sup>ème</sup> percentile Selles un peu modifiées Muscles et tonus musculaires satisfaisants	Accentuation discrète de la trame broncho-vasculaire Emphysème débutant	20
A besoin de repos dans la journée quelquefois après l'effort Se fatigue facilement après un exercice Fréquentation scolaire diminuée	Toux occasionnelle, parfois au lever le matin FR légèrement augmentée Emphysème modéré Râles bronchiques rarement localisés Hippocratismes digitaux débutants	Poids et Taille au dessus du 3 <sup>ème</sup> percentile Selles anormales, volumineuses, bouseuses Distension abdominale discrète Hypotonie musculaire Amyotrophie	Emphysème modéré Atelectasie en bande Accentuation de la trame broncho-vasculaire	15
Etude à la maison Dyspnéique après une courte marche Repos très fréquent	Toux fréquente souvent productive Rétraction thoracique Râles bronchiques++ Hippocratismes digitaux++ ou +++	Poids et Taille au dessous du 3 <sup>ème</sup> percentile Selles malodorantes, mal liées, grasseuses Distension abdominale Amyotrophie Hypotonie musculaire marquée	Emphysème ++ Atelectasies étendues DDB diffuses +	10
Orthopnée Confiné au lit ou à la chaise	Quintes de toux sévères FR et FC augmentées avec souffles à l'auscultation Râles bronchiques+++ Signes d'IVD Hippocratismes digitaux++++	Hypotrophie majeure Abdomen distendu Prolapsus rectal Selles volumineuses, fréquentes, grasseuses, fétides	Distension majeure Atteinte diffuse Infections lobaires Atelectasies lobaires DDB++	5

**Degré de sévérité et pronostic en fonction du score**

<b>Excellent</b>	100 à 86
<b>Bon</b>	85 à 71
<b>Moyen</b>	70 à 56
<b>Médiocre</b>	55 à 41
<b>Sévère</b>	40 et moins

### Légendes

IVD : Insuffisance ventriculaire droite

Accentuation TBV : Accentuation de la trame broncho-vasculaire

DDB : Dilatation des bronches

P et T : Poids et Taille

### Réf:

D'après SHWACHMAN H., KULCZYCKI LL. Am. J. Dis. Child. 1958; 96: 6-15



La mucoviscidose est la maladie héréditaire autosomique récessive la plus dangereuse dans la population caucasienne.

Sa fréquence au Maroc semble rejoindre les chiffres européens avec une valeur de 1/1680 et 1/4150 naissances. Ces chiffres sont en contradiction avec l'idée largement répandue chez nos professionnels de la santé, selon laquelle la mucoviscidose est une pathologie exceptionnelle dans notre population.

L'intérêt de notre travail est d'attirer l'attention sur cette maladie, dans notre population à fort taux de consanguinité (supérieur à 15%) , permettant ainsi un dépistage précoce , un éventuel conseil génétique et une meilleure prise en charge avec la mise en place de centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose.

Dans la forme classique de la mucoviscidose, le diagnostic positif est évoqué devant une symptomatologie digestive dominée par l'insuffisance pancréatique externe et une symptomatologie respiratoire dominée par la bronchopathie obstructive. La confirmation du diagnostic repose sur un test de la sueur positif et la mise en évidence d'une mutation homozygote ou hétérozygote composite du gène *CFTR*.

A ce jour, plus de 1400 mutations du gène *CFTR* ont été recensées, et seulement une trentaine des plus courantes sont recherchées de façon systématique. Des progrès restent donc à faire dans le domaine de la biologie moléculaire afin de faciliter le dépistage de ces altérations et ainsi la prise en charge des patients, et surtout étiqueté le type de mutation la plus fréquente dans la population marocaine.

Presque 70 ans après la description de la mucoviscidose par Fanconi en 1936, les progrès réalisés en matière de traitement se sont révélés à la fois considérables, et décevants. En effet, le développement de traitements curatifs a

permis d'augmenter de plusieurs années l'espérance de vie des patients, mais elle reste une maladie très handicapante de fait de la lourdeur des traitements actuels et de l'aggravation de la maladie au cours de la vie des patients. L'immense espoir né lors des premiers essais cliniques de thérapie génique a considérablement diminué quinze ans après. La recherche en vectorologie afin d'améliorer l'efficacité de la transfection permettra peut-être d'entreprendre de nouveaux essais cliniques plus convaincants dans quelques années. L'association de la thérapie génique et des traitements curatifs actuels pourra peut-être se révéler fructueuse. La thérapie protéique semble plus rapidement prometteuse, que la thérapie génique, qui comme elle a l'avantage, de cibler l'étiologie génétique de la pathologie. Ainsi il sera possible de traiter, non seulement les systèmes respiratoire ou digestif comme le font les traitements curatifs actuels, mais aussi ensemble des tissus exprimant la protéine CFTR et par conséquent l'origine des dysfonctionnements organiques. On peut espérer à l'avenir que l'association de ces deux thérapeutiques puisse guérir les patients atteints de mucoviscidose mais aussi traiter les patients porteurs d'une forme atypique.

Dans ce travail, et à travers une étude de 4 cas diagnostiqués au service de pédiatrie-HMIMV, nous faisons connaître les caractéristiques cliniques et paracliniques de la maladie, ainsi que l'actualité dans le domaine de recherche thérapeutique.



D'après A. Beaudet et L.C Tsui  
A suggested nomenclature for designating mutations  
Human mutation 1993, 2 : 245-248

**Mutation faux-sens** (exemple : G27E) : substitution d'une glycine (codon n°27) par un acide glutamique

**Mutation non-sens** (exemple : R553X) : substitution d'une arginine (codon n°553) par un codon stop

**Insertion ou délétion** : Les mutations sont désignées par une position de nucléotide suivi de « ins » pour une insertion et de « del » pour une délétion. La position du nucléotide indiquée est celle de la première base délétée dans le cas d'une délétion et celle de la base précédant l'insertion dans le cas d'une insertion. On désigne les nucléotides pour des variations de une ou deux bases ; au-delà on indique la taille de la variation de séquence en paires de bases .Exemple :

4382delA : délétion de l'adénine en position 4382 de la partie codante du gène

435insA : insertion d'une adénine après la base 435

1949del84 : délétion de 84 paires de bases commençant après le nucléotide 1949

2115ins12Kb : insertion de 12 Kb commençant après le nucléotide 2115  
Une délétion de trois bases entraînant la délétion d'un acide aminé sans altérer les acides aminés adjacents sera désignée par  $\Delta$  ou delta. Exemple :  
\_F508 ou delta F508 : délétion de la phénylalanine en position 508

**Mutations affectant l'épissage** : la position relative du nucléotide est désignée par la première base de l'exon la plus proche suivi de – (dans le cas ou

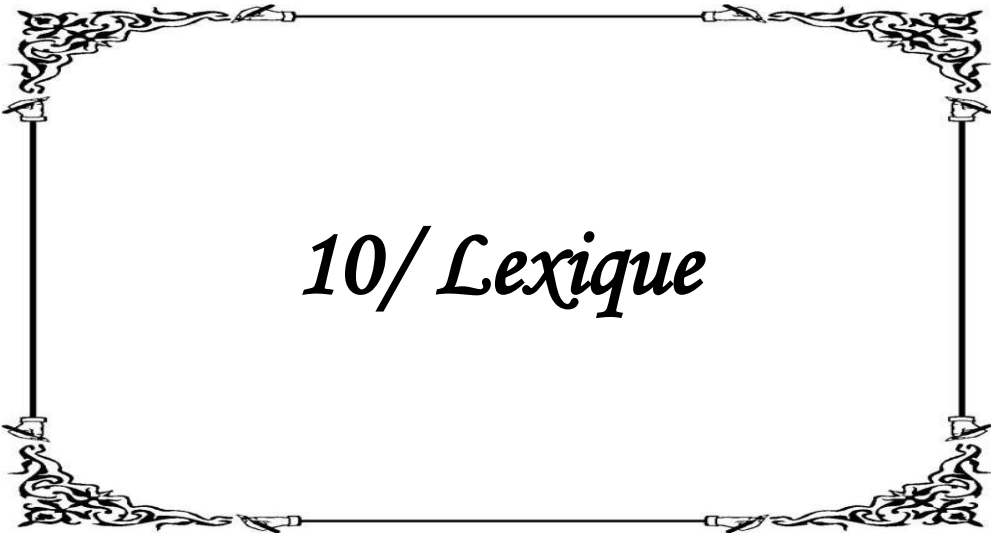
l'exon le plus proche est en 3' ou de la dernière base de l'exon suivi de + (dans le cas le plus proche est en 5').Exemple :

711+1G\_T substitution de la première base suivant le nucléotide 711 par un T.

297-3C\_T substitution de la troisième base précédant le nucléotide 297 par un T.

**Polymorphismes** : S'il s'agit d'un polymorphisme d'acide aminé, on peut désigner le polymorphisme comme une mutation faux-sens en nommant en premier l'acide aminé le plus fréquent ou premier décrit. Si deux allèles sont fréquents, on peut désigner le polymorphisme par les deux amino-acides séparés par un slash : « / »

S'il s'agit d'un polymorphisme ne changeant pas d'acide aminé, la première base désignée est la plus fréquente ou la première décrite. Si deux allèles sont fréquents, on peut désigner le polymorphisme par les bases séparées par un slash : « / »



**ADN** : L'acide désoxyribonucléique est le support de l'information génétique, c'est-à dire qu'il constitue le support biochimique de l'hérédité (transmission au cours des générations). Il est le support de l'information génétique de tout organisme vivant. Selon l'assemblage des nucléotides par rapport aux autres (en particulier de leurs bases), l'information que l'ADN contient ne sera pas la même. C'est l'ordre d'enchaînement d'un grand nombre de nucléotides qui constitue le gène. Le code génétique (suite de lettres représentant les bases azotées) est transcrit en ARN puis traduit en protéines. Le génome d'une espèce est l'ensemble du support matériel de son hérédité. Il est formé de tout l'ADN des chromosomes, dont une partie constitue les gènes.

**Allèle** : Un allèle est une version possible d'un gène, il est donc constitué d'un enchaînement de nucléotides (il s'agit d'un fragment d'ADN). Il faut savoir que chez un individu chaque gène est représenté par deux allèles, situés au même locus (place du gène sur le chromosome), et que ces deux allèles sont soit identiques dans leur composition nucléotidique, l'individu est alors **homozygote** pour ce gène, soit différent dans leur composition, l'individu est alors **hétérozygote** pour ce gène. Dans ce dernier cas deux possibilités sont envisageables quant à leur expression. Si les deux allèles s'expriment en même temps on dit qu'ils sont codominants, si l'un des deux s'exprime et l'autre reste "muet" on dit que le premier est dominant et l'autre récessif.

**Gène** : Un gène est une séquence d'ADN, il est donc présent dans les chromosomes de toutes les cellules nucléées de l'organisme. Les gènes sont des facteurs héréditaires qui sont responsables des caractères phénotypiques de l'individu (à un caractère peut être associés plusieurs gènes), en effet les gènes gouvernent la synthèse d'ARN, séquence qui peut être traduite en chaîne

polypeptidique (protéine), qui sont directement ou indirectement responsables de tous les caractères de l'organisme. Chez l'homme il existe environ 30000 gènes.

**Génotype** : Le génotype est l'ensemble de l'information génétique d'un individu, présente dans l'ADN.

**Phénotype** : Le phénotype est l'ensemble des caractéristiques physiques et physiologiques d'un individu, résultant de son génotype et de son environnement.



## Résumé

**Titre : La mucoviscidose chez l'enfant-à propos de 4cas**

**Auteur : AMAROUCH Hajar**

**Mots-clés : Fibrose kystique, mutation CFTR, test de la sueur, biologie moléculaire.**

La mucoviscidose appelée aussi fibrose kystique du pancréas est une maladie héréditaire à transmission récessive, la plus fréquente chez les caucasiens.

Au Maroc, la prévalence est entre 1/1680 et 1/4150, se rapprochant des chiffres européens.

Le gène impliqué dans cette affection code pour une protéine nommée CFTR.

Plusieurs mutations ont été découvertes dont la plus fréquente est  $\Delta F508$ .

Les manifestations cliniques sont diverses, dans sa forme classique, la maladie est dominée par la bronchopathie chronique obstructive qui évoluent avec l'âge vers l'insuffisance respiratoire conditionnant le pronostic ; et l'insuffisance pancréatique externe.

Le diagnostic repose sur le chlore sudoral et sur l'étude génétique.

Le traitement de cette affection nécessite une équipe multidisciplinaire, il est symptomatique, essentiellement respiratoire et digestif permettant une amélioration significative de la qualité de vie et de la médiane de survie.

Des projets thérapeutiques sont prometteurs donnant espoir à avoir une thérapie efficace d'une maladie encore létale. D'où l'intérêt du conseil génétique et du diagnostic prénatal.

Dans ce travail, et à travers une étude de 4 cas diagnostiqués au service de pédiatrie-HMIMV, nous faisons connaître les caractéristiques cliniques et paracliniques de la maladie, ainsi que l'actualité dans le domaine de recherche thérapeutique.

## **Summary**

**Title: cystic fibrosis in children-about 4cases.**

**Author: Amarouch Hajar.**

**Keywords: cystic fibrosis, CFTR mutation, sweat test, molecular biology.**

Mucoviscidosis also known as cystic fibrosis is an autosomal recessive hereditary disease, the most common among Caucasians.

In Morocco, the prevalence is between 1 / 1680 and 1 / 4150, moving closer to European figures.

The gene involved in this disease encodes a protein called CFTR.

Several mutations have been discovered, the most common is  $\Delta F508$ .

The clinical manifestations are diverse in its classic form; the disease is dominated by chronic obstructive pulmonary disease that evolves with age into the respiratory failure conditioning the prognosis, and also an exocrine pancreatic insufficiency.

Diagnosis is based on chlorine's sweat test and the genetic study.

The treatment of this disease requires a multidisciplinary team; it is symptomatic, mainly respiratory and digestive making a significant improvement of the quality of life and median survival.

Projects are promising therapeutic giving hope to have an effective therapy for a disease that is still lethal. Hence the importance of genetic counseling and prenatal diagnosis.

In this work, and through a study of 4 cases diagnosed in the pediatric ward-HMIMV, we know the clinical and laboratory characteristics of the disease, and news in the field of therapeutic research.

## ملخص

العنوان : التليف الكيسي عند الأطفال – دراسة 4 حالات  
المؤلف : هاجر اعماروش  
الكلمات الأساسية: التليف الكيسي س ف ت ر – اختبار العرق – البيولوجيا الجزيئية

التليف الكيسي هو مرض وراثي ذو انتقال مقهور متنحي الأكثر شيوعا بين القوقاز .

في المغرب، نسجل انتشارا يعادل ما بين 1/1680 و 1/4150 عدد يتقارب مع الدول الأوروبية .

الجين المتدخل في هذا المرض يرمز إلى البروتين المسمى س.ف.ت.ر .  
العديد من الطفرات تم اكتشافها والأكثر شيوعا هي  $\Delta F 508$ .

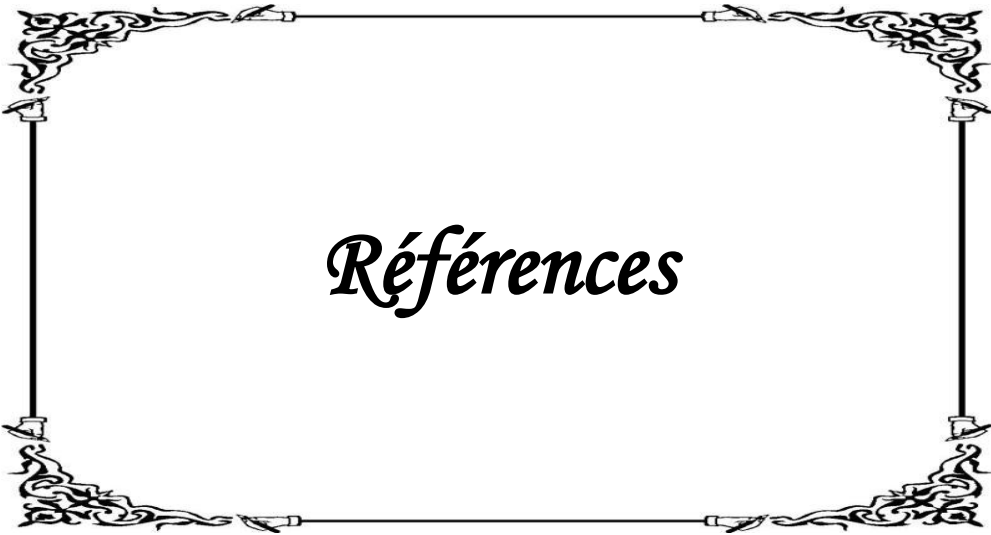
العلامات السريرية متنوعة، في شكلها الكلاسيكي ، يهيمن على هذا المرض، مرض الانسداد الرئوي المزمن، الذي يتطور مع العمر نحو الفشل التنفسي وقصور البنكرياس الأكسوكرين .

يستند التشخيص على تحليل نسبة الكلور في العرق وعلى الدراسة الجينية .

أما العلاج فيتطلب فريق متعدد الاختصاصات ويقتصر أساسا على علاج الاضطرابات التنفسية والهضمية، مما يساعد على تحسن ملحوظ في نوعية الحياة ومتوسط قيد الحياة .

مشاريع علاجية واعدة تعطي أمل علاج فعال لهذا المرض الذي لا يزال فتاكا وبالتالي يعتبر تقديم المشورة الوراثية والتشخيص قبل الولادة جد مهم .

في هذا العمل، ومن خلال دراسة 4 حالات تم تشخيصها في جناح الأطفال بالمستشفى العسكري بالرباط، ندرس خصائص المرض وأهم التطورات في علم الوراثة الجزيئية والأبحاث العلاجية المتعلقة به .



- [1] Samuel M Moskowitz, Ronald L Gibson, Darci L Stern, Edith Cheng, Garry R Cutting. CFTR-Related Disorders in GeneTests: Medical Genetics Information Resource. Copyright, University of Washington, Seattle. 1993-2007.
- [2] Données épidémiologiques d'après Monaghan et Feldman, *Prenat Diagn* 1999; 19: 604-9. Cité par Girodon-Boulandet dans *Génétique de la mucoviscidose*, *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*. Volume 8, Number 3, , mai-juin 2005-126-34
- [3] G- Emmanuelle Girodon-Boulandet, Catherine Costa, « Génétique de la mucoviscidose », dans *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*, vol. 8, n° 3, mai-juin 2005, p. 126-34
- [4] h Dommergues M, Aymé S, Janiaud P, Séror V. *Diagnostic prénatal: pratiques et enjeux*. Paris: Éditions Inserm, 2003. 571 p
- [5] Plan national des maladies rares en France 2005-2008 -p 5
- [6] Demko CA, Byard PJ, Davis PB. Gender differences in cystic fibrosis: *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Clin Epidemiol*. 1995;48:1041-1049
- [7] Imane Cherkaoui Jaouad, Siham Chafai Elalaoui, Aziza Sbiti, Fatiha Elkerch, Latifa Belmahi, Abdelaziz Sefiani. Consanguineous marriages in Morocco and the consequence for the incidence of autosomal recessive disorders. *Journal Of Biosocial Sciences* 2009;41(5):575-581.

- [8] Ilham Ratbi, Emmanuelle Génin, Marie Legendre, Annie Le Floch, Catherine Costa, Souad Cherkaoui-Deqqaqi, Michel Goossens, Abdelaziz Sefiani, Emmanuelle Girodon. Cystic fibrosis carrier frequency and estimated prevalence of the disease in Morocco. *Journal OfCystic Fibrosis* 2008; 7: 440-443
- [9] Collins FS, et al. Cystic fibrosis : Molecular biology and therapeutic implications. *Science* 1992 ; 256 : 774-779
- [10] Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, CoxTK, Chakravarti A et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989 ; 245 : 1073-1080
- [11] Higgins CF. ABC transporters: from microorganisms to man. *Annu Rev Biol* 1992 ; 8 : 67-113
- [12] Bear CE, Li C, Kartner N, Bridges RJ, Jensen TJ, Ramjeesingh M et al. Purification and functional reconstitution of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator(CFTR). *Cell* 1992 ; 68 : 809-818
- [13] Cheng SH, Gregory RJ, Marshall J, Paul S, SouzaDW, White GA et al. Defective intracellular transport and processing of CFTR is the molecular basis of most cystic fibrosis. *Cell* 1990 ; 63 : 827-834
- [14] KälinN, ClaabA, SommerM, Puchelle E, TümmlerB. DF508 CFTR protein expression in tissues from patients with cystic fibrosis. *J Clin Invest* 1999 ; 103 : 1379-1389

- [15] Smith JJ, Welsh MJ. Fluid and electrolyte transport by cultured human airway epithelia. *J Clin Invest* 1993 ; 91 :1590-1597
- [16] Higgins CF. ABC transporters: from microorganisms to man. *Annu Rev Biol* 1992 ; 8 : 67-113
- [17] Anderson MP, Gregory RJ, Thompson S, SouzaDW,Paul S, Mulligan RC et al. Demonstration that CFTR is a chloride channel by alteration of its anion selectivity. *Science* 1991 ;253 : 202-205
- [18] Hwang TC, Nagel G, Nairn AC, Gasby DC. Regulation of the gating of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator Cl<sup>-</sup> channels by phosphorylation and ATP hydrolysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 4698-4702
- [19] Reddy MM, Quinton PM. Intracellular Cl activity: evidence of dual mechanisms of Cl absorption in sweat duct. *Am J Physiol* 1994 ; 267 (4 Pt 1) : C1136-C1144
- [20] Schwiebert E, Benos DJ, Egan ME, Stutts MJ, Guggino WB. CFTR is a conductance regulator as well as a chloride channel. *Physiol Rev* 1999 ; 70 : S145-S166
- [21] Regelmann WE, Elliott GR, Warwick WJ, Clawson CC. Reduction of sputum *Pseudomonas aeruginosa* density by antibiotics improves lung function in cystic fibrosis more than do bronchodilators and chest physiotherapy alone.*Am Rev Respir Dis* 1990 ; 141 : 914-921

- [22] Noah TL, Black HR, Chen PW, Wood RE, Leigh MV. Nasal and bronchoalveolar lavage fluid cytokines in early cystic fibrosis. *J Infect Dis* 1997 ; 157 : 638-647
- [23] Birrer P, McElvaney G, Rudeberg C, Wirz Sommer C, Liechtigallati S, Kraemer R et al. Protease-antiprotease imbalance in the lungs of children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ; 150 : 207-213
- [24] Wine JJ. The genesis of cystic fibrosis lung disease. *J Clin Invest* 1999 ; 103 : 309-312 Zahm JM, Girod DE, Bentzmann
- [25] Lindsell P, Hanharan JW. Adenosine triphosphate dependant assymetry of anion permeation in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator chloride channel. *J Gen Physiol* 1998 ; 111 : 601-614
- [26] Wei LY, Stutts MJ, Hoffman MM, Roepe PD. Overexpression of the CFTR in NIH 3T3 cells lowers membrane potential and intracellular pH and confers a multidrug resistance phenotype. *BiophysJ* 1995 ; 69 : 883-895
- [27] Deneuille E, Perrot-Minot C, Pennaforte F, Roussey M, Zahm JM, Clavel C et al. Revisited physicochemical and transport properties of respiratory mucus in genotyped cystic fibrosis patients. *AmJ Respir Crit CareMed* 1997;156:166-172

- [28] Puchelle E, Jacquot J. Fonctions de CFTR dans l'épithélium respiratoire et ses anomalies dans la mucoviscidose. In : Pons G, Lenoir G, Navarro J éd. Les médicaments de la mucoviscidose chez l'enfant. Paris : Springer Verlag, 1997 : 34
- [29] Saiman L, Prince A. *Pseudomonas aeruginosa* pili bind to asialo GM1 which is increased on the surface of CF epithelial cells. *J Clin Invest* 1993 ; 92 : 1875-1880
- [30] Pier G, Grout M, Zaidi T. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is an epithelial cell receptor for clearance of *Pseudomonas aeruginosa* from the lung. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 12088-12093
- [31] Wine JJ. The genesis of cystic fibrosis lung disease. *J Clin Invest* 1999 ; 103 : 309-312
- [32] Goldman MJ, Anderson GM, Stolzenberg ED, Kari UP, Zasloff M, Wilson JM. Human defensin-1 is a salt-sensitive antibiotic in lung that is inactivated in cystic fibrosis. *Cell* 1997 ; 88 : 553-560
- [33] Lam J, Chan R, Lam K, Costerton JW. Production of mucoid microcolonies by *Pseudomonas aeruginosa* within infected lungs in cystic fibrosis. *Infect Immun* 1980 ; 28 : 546-556
- [34] May TB, Shinabarger D, Maharaj R, Kato J, Chu L, DeVault JD et al. Alginate synthesis by *Pseudomonas aeruginosa*: a key pathogenic factor in chronic pulmonary infections of cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Rev* 1991;4:191-206

- [35] Smith A. Pathogenesis of bacterial bronchitis in cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis J* 1997 ; 16 : 91-96
- [36] Mahenthiralingam E, Bischof J, Byrne SK. Molecular speciation of *Burkholderia cepacia* complex strains recovered from patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol [suppl]* 1998 ; 17 : 307
- [37] Olivier KN, Yankaskas JR, Knowles MR. Non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease in cystic fibrosis. *Semin Respir Infect* 1996 ; 11 : 272-284
- [38] Abman SH, Ogle JW, Butler Simon N, Rumack CM, Accurso FJ. Role of respiratory syncytial virus in early hospitalisations for respiratory distress of young infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1988 ; 113 (5) : 826-830.
- [39] Nepomuceno IB, Esrig S, Moss RB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. Role of atopy and response to itraconazole. *Chest* 1999 ; 115 : 364-370
- [40] Munck A, Navarro J. Physiopathologie des manifestations digestives de la mucoviscidose. In : Pons G, Lenoir G, Navarro J éd. *Les médicaments de la mucoviscidose chez l'enfant*. Paris : Springer Verlag, 1997 : 45-52
- [41] Kerem E, Corey M, Kerem BS, Rommens J, Markiewicz D, Levison H et al. The relation between genotype and phenotype in cystic fibrosis. Analysis of the most common mutation (DF508). *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 1517-1522.

- [42] Drumm M. What happens to DF508 in vivo? *J Clin Invest* 1999 ; 103 : 1369-1370
- [43] Guilloud-Bataille M, De Crozes D, Rault G, Degioanni A, Feingold J. Cystic fibrosis mutations. Report from the french registry. *Hum Hered* 2000 ; 50 : 142-145
- [44] Ferec C, Mercier B, Audrezet MP. Les mutations de la mucoviscidose : du génotype au phénotype. *Med Sci* 1994 ; 10 : 631-9.
- [45] H. Corvol , C. Flamant , C. Vallet , A. Clement , J. Brouard .Les gènes modificateurs dans la mucoviscidose ; *Archives de pédiatrie* 13 (2006) 57-63
- [46] Derelle J. Reflexions sur le diagnostic de l'infection respiratoire et le traitement antityocyannique du jeune enfant dans la mucoviscidose. *Références Mucovscidose* 2001 ; 6 : 23-26.
- [47] Navarro J, Ghisolfi J. Nutrition et mucoviscidose. In : Ricour C, Ghisolfi J, Putet G, Goulet O éd. *Traité de nutrition pédiatrique*. Paris : Maloine, 1993 : 597-609
- [48] Wilschanski M, Durie PR. Pathology of pancreatic and intestinal disorders in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 1998 ; 91 (suppl 34) : 40-9.
- [49] Cucchiara S, Santamaria F, Andreotti MR, Minella R, Ercolini P, Oggero V et al. Mechanisms of gastro-oesophageal reflux in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1991 ; 66 : 617-622

- [50] Rubinstein S, Moss R, Lewiston N. Constipation and meconium ileus equivalent in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1986 ; 78 : 473-479
- [51] Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology* 1999 ; 30 : 1151-1158
- [52] Vaisman N, Pencharz PB, Corey M, Canny GJ, Hahn E. Energy expenditure of patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1987 ; 111 : 496-500
- [53] Robert JJ, Ginies JL, Huet F. Diabète, ostéoporose, manifestations articulaires. *Arch Pédiatr* 2001 ; 8 (suppl 5) : 894-900.
- [54] Jarvi K, Zielenski J, Wilschanski M, Durie P, Buckspan M, Tullis E et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator and obstructive azoospermia. *Lancet* 1995 ; 345 : 1578.
- [55] Feigelson J, Anagnostopoulos C, Poquet M, Pecau Y, Munck A, Navarro J. Liver cirrhosis in cystic fibrosis. Therapeutic implications and long term follow up. *Arch Dis Child* 1993 ; 68 : 653-657
- [56] Stern RC. The diagnosis of cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 487-491
- [57] Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilising pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics* 1959 ; 23 : 545-9.

- [58] Mauer AM, West CD. A simple method for collection and analysis of sweat for chloride. *Am J Dis Child* 1956 ; 92 : 160.
- [59] Persisci G, Marchand M, Biou D, Demelier JF. Intérêt de l'utilisation d'une méthode à électrode spécifique (Orion) pour le dépistage rapide de la mucoviscidose. *Act Pharm Biol Clin* 1984 ; 3 : 406-8.
- [60] Scwachman H, Mahmoodian A, Neff RK. The sweat test : sodium and chloride values. *J Pediatr* 1981 ; 98 : 576-8.
- [61] Warren WS, Hamosh A, Egan M, Rosenstein BJ. False positive results of genetic testing in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1997 ; 130 : 658-660
- [62] Alton EW, Currie D, Logan-Sinclair R, Warner JO, Hodson ME, Geddes DM. Nasal potential difference: a clinical diagnostic test for cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1990 ; 3 : 922-926
- [63] Stern RC. The diagnosis of cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 487-491
- [64] Sarles J, Barthelémy S, Férec C, Iovanna J, Roussey M, Farriaux JP, et al. Blood concentrations of pancreatitis associated protein in neonates: relevance to neonatal screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;80:F118–F122.

- [65] Ali Saker<sup>1</sup>, Alexandra Benachi, Jean Paul Bonnefont, Arnold Munnich, Yves Dumez, Bernard Lacour and Patrizia Paterlini-Brechot<sup>1</sup>, Genetic characterisation of circulating fetal cells allows non-invasive prenatal diagnosis of cystic fibrosis ; Prenatal Diagnosis Volume 26, Issue 10 ;p 906-916; Dec 2006
- [66] Le diagnostic pre-implantatoire en France : bilan d'activité du groupe d'étude et de travail du diagnostic pre-implantatoire (GET-DPI) année 2000, médecine/sciences, vol.17, août-septembre 2001.
- [67] Diagnostic génétique implantatoire : techniques et résultats, médecine/sciences, vol. 12, décembre 1996.
- [68] Riordan J.R., *et al.*. Identification of the cystic fibrosis gene : cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 245 : 1066-1073p. 1989
- [69] Bellon.G, Derelle J ; Grosur skopf C, Lenoir G , Munck A, Roussey M et al protocole de prise en charge des enfants atteints de mucoviscidose dépistés à la naissance .association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant .Monographie, 2002
- [70] Dutau G., Labbé A.: Pneumologie de l'enfant. Arnette éd., Paris, 2003
- [71] Cerny FJ. Relative effects of bronchial drainage and exercise for in hospital care of patients with cystic fibrosis. *Phys Ther* 1989 ; 69 (8) : 633-639

- [72] Weller PH, Ingram D, Preece MA, Matthew DJ. Controlled trial of intermittent aerosol therapy with aerosol therapy with sodium 2-mercaptoethane sulphonate in cystic fibrosis. *Thorax* 1980 ; 35 (1) : 42-46..
- [73] Dostal RE, Seale JP, Yan BJ. Resistance to ciprofloxacin of respiratory pathogens in patients with cystic fibrosis. *Med J* 1992 ; 156 (1) : 20-24.
- [74] Black PN. Antiinflammatory effects of macrolide antibiotics. *Eur Respir J* 1997 ; 155 : 337-342.
- [75] Camptall PW, Saimar L. Use of aerosolized antibiotics in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1999 ; 116 : 775-788.
- [76] Lands LC. Ibuprofen therapy in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2000 ; 29 (3) : 244-245.
- [77] Mc Elvaney NG, Hubbard RC, Birrer P. Aerosol alpha-1 antitrypsin treatment for cystic fibrosis. *Lancet* 1991 ; 337 : 392-394.
- [78] Turck D, Michaud L, Wizla-Derambure N. Atteintes digestives dans la mucoviscidose et prise en charge nutritionnelle. *Rev Prat Med* 2003 ; 53 : 151-157.
- [79] Colombo C, Setchell K, Podda M, Crosignani A, Roda A, Curcio L et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy for liver disease associated with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1990 ; 117 : 482-489.
- [80] Silverman A, Roy CC. *Pediatric clinical gastroenterology*. St Louis : The CV Mosby Company ; 1982.

- [81] Munck A, Navarro J, Debray D, Jurck D. Recommandations pour la prise en charge de la mucoviscidose. Prise en charge digestive et nutritionnelle. Arch Pediatr 2001 ; 8 (suppl 5) : S838-S855.
- [82] Rich DP, Anderson MP, Gregory RJ, Cheng SH, Paul S, Jefferson DM et al. Expression of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator corrects defective chloride channel regulation in cystic fibrosis airway epithelial cells. Nature 1990 ; 347 (6291) : 358-63.
- [83] McElvaney NG. Is gene therapy in cystic fibrosis, a realistic expectation? Carr Opin Pulm Med 1996 ; 2 (6) : 466-75.
- [84] Limberis M, Anson DS, Fuller M, Parsons DW. Recovery of airway cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function in mice with cystic fibrosis after single dose lentivirus mediated gene transfer. Hum Gene Ther 2002 ; 13 (16) : 1961-70.
- [85] Pavirani A, Regulier E, Bellon G, Mehtali M. Essais cliniques de thérapie génique de la mucoviscidose : états des lieux et perspectives. Les sélections de médecine/sciences 2001 ; 17 : 18-27.
- [86] Bedwell D, Kaenjak A, Benos D. Suppression of a CFTR premature stop mutation in bronchial epithelial cell line. Nature Med 1997 ; 3 : 1280-1284.
- [87] Howard M, Frizelli R, Bedwell D. Aminoglycosides antibiotics restore CFTR function by overcoming premature stop mutations. Nature Med 1996 ; 2 : 467-469.

- [88] Clement A, Tamalet A, Fauroux B, Epaud R. Thérapie protéique de la mucoviscidose. *Rev Prat* 2003 ; 53 : 163-166.
- [89] Mc Caughan K, Brown C, Dalphin M, Bery M, Tate W. Translational termination efficiency in mammals is influenced by the base following the stop codon. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 5431-5435.
- [90] Wilschanski M, Famini C, Blau H. A pilot study of the effect of gentamycin on nasal potential difference measurements in cystic fibrosis patients carrying stop mutations. *Am Respir CritCare Med* 2000 ; 161 : 860-865.
- [91] Clancy JP, Bebok Z, Ruiz F. Evidence that systemic gentamicin suppresses premature stop mutation in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir CritCare Med* 2001 ; 163 : 1683-1692.
- [92] Rubenstein RC, Zeitlin PL. A pilot clinical trial of oral sodium 4-phenylbutyrate in  $\Delta F508$  homozygous cystic fibrosis patients : partial restoration of nasal epithelial CFTR function. *Am J Respir CritCare Med* 1998 ; 157 (2) : 484-490.
- [93] Anderson C, Roomans GM. Activation of  $\Delta F508$  CFTR in a cystic fibrosis respiratory epithelial cell line by 4-phenylbutyrate, genistein and CPX. *Eur Respir J* 2000 ; 15 : 937-941.
- [94] Arispe N, Ma J, Jacobson KA, Pollard HB. Direct activation of CFTR channels by 8-cyclopentyl-1,3-dipropylxanthine (CPX) and 1,3-diallyl-8-cyclohexylxanthine (DAX). *J Biol Chem* 1998 ; 273 : 5727-5734.

- [95] Kunzelmann K, Schreiber R. CFTR, a regulator of channels. *J Membrane Biol* 1999 ; 168 : 1-8
- [96] G. Lenoir; I. Sermet-Gaudelus , la mucoviscidose en 2008 *Rev Mar Enf* 2008 ,16:62-71
- [97] Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 1187-1191

# Serment

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.
- Les médecins seront mes frères.
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.

# قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- < وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفي الأول.
- < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.

والله على ما أقول شهيد.

## التليف الكيسي عند الطفل

بصدد 4 حالات

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة : هاجر أعماروش

المزودة في: 17 ماي 1986 بالرباط

### لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: التليف الكيسي – سفتير – اختبار العرق – البيولوجيا الجزيئية.

#### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيدة: ليلي حسيين

أستاذة في طب الأطفال

مشرف

السيد: أو عمر أكر

أستاذ مبرز في طب الأطفال

أعضاء

السيد: اسماعيل عبد الرحمان غريفي

أستاذ في أمراض الجهاز التنفسي

السيدة: لمياء كربوبي

أستاذة في طب الأطفال