

ANNEE: 2014

THESE N°: 19

# LA MUCOVISCIDOSE

THÈSE

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

**PAR**

**Mr. Youssef AIT EL FAKIH**  
*Né le 05 Novembre 1983 à Tahanaoute*

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

**MOTS CLES** : Mucoviscidose – CFTR – Test de la sueur – Ivacaftor.

**JURY**

**Mr. A. GAOUZI**

Professeur de Pédiatrie

**PRESIDENT**

**Mme. S. TELLAL**

Professeur de Biochimie

**RAPPORTEUR**

**Mme. S. EL HAMZAOUI**

Professeur de Microbiologie

**Mme. N. MESSAOUDI**

Professeur d'Hématologie Biologique

**JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إنك أنت العليم الحكيم

صَلَاتُ  
الْعَطِيَّةِ

سورة البقرة: الآية: 31

اللهم إنا نسألك علما نافعاً وقلبا خاشعاً وشفاءً

من كل واء و سقم



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

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969 : Professeur 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  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

**Doyen** : Professeur Mohamed ADNAOUI  
**Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**  
Professeur Mohammed AHALLAT  
**Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufiq DAKKA  
**Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Jamal TAOUFIK  
**Secrétaire Général** : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS  
ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Mai et Octobre 1981**

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Pr. TAOBANE Hamid\* Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique

**Novembre 1983**

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation  
Pr. SETTAF Abdellatif Chirurgie

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENJELLOUN Halima Cardiologie  
Pr. BENSALID Younes Pathologie Chirurgicale  
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa Neurologie



### **Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. AJANA Ali  
Pr. CHAHED OUZZANI Houria  
Pr. EL YAACOUBI Moradh  
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

### **Décembre 1988**

Pr. BENTIAMAMOUCII Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida  
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie

### **Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali\*  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda  
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Neurologie  
Anesthésie Réanimation

### **Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENABDELLAH Chahrazad  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOU DA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Pharmacologie  
Chimie thérapeutique

### **Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOU DA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DAOUDI Rajae  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie



Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. OUAZZANI Taibi Med Charaf Eddine  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

#### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL AOUD Rajae  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. MOUDENE Ahmed\*  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

#### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BRAHMI Rida Slimane  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. EL ABBADI Najia  
Pr. HANINE Ahmed\*  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

#### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbas

Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

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

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale



Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. MANSOURI Aziz\*  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie  
Urologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. MOHAMMADI Mohamed  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. CHAOUIR Souad\*  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Noureddine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. OUAHABI Hamid\*  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neurologie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. EZZAITOUNI Fatima  
Pr. LAZRAK Khalid\*  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*  
Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Gastro-Entérologie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Traumatologie Orthopédie  
Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie



Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. EL OTMANY Azzedine  
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. HSSAIDA Rachid\*  
Pr. LAHLOU Abdou  
Pr. MAFTAH Mohamed\*  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. NASSIH Mohamed\*  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

### **Décembre 2000**

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

### **Décembre 2001**

Pr. ABABOU Adil  
Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BELMEKKI Mohammed  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BENYOUSSEF Khalil  
Pr. BERRADA Rachid  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*

Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale



Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
 Pr. EL HIJRI Ahmed  
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 Pr. EL MADHI Tarik  
 Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
 Pr. EL OUNANI Mohamed  
 Pr. ETTAIR Said  
 Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 Pr. GOURINDA Hassan  
 Pr. HRORA Abdelmalek  
 Pr. KABBAJ Saad  
 Pr. KABIRI EL Hassane\*  
 Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 Pr. LEKEHAL Brahim  
 Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
 Pr. MEDARHRI Jalil  
 Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 Pr. MOHSINE Raouf  
 Pr. NOUINI Yassine  
 Pr. SABBAH Farid  
 Pr. SEFIANI Yasser  
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Radiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Urologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie

### **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
 Pr. AMEUR Ahmed \*  
 Pr. AMRI Rachida  
 Pr. AOURARH Aziz\*  
 Pr. BAMOU Youssef \*  
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 Pr. BENZEKRI Laila  
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
 Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 Pr. BICHA Mohamed Zakariya\*  
 Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 Pr. CHKIRATE Bouchra  
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 Pr. EL BARNOUSSI Leila  
 Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 Pr. EL MANSARI Omar\*  
 Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 Pr. HADDOUR Leila  
 Pr. HAJJI Zakia  
 Pr. IKEN Ali  
 Pr. ISMAEL Farid  
 Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 Pr. KRIOUILE Yamina  
 Pr. LAGHMARI Mina  
 Pr. MABROUK Hfid\*  
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*

Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Gynécologie Obstétrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie



Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
Pr. OUIJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHABOUZE Samira  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. LEZREK Mohammed\*  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Noureddine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENHALIMA Hanane  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila

Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie  
Pédiatrie

(mise en disposition)



Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

### **Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. ESSAMRI Wafaa  
Pr. FELLAT Ibtiham  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Gastro-entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Urologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AMMAR Haddou\*

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
ORL



Pr. AOUFI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZIANE Nourdine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GANA Rachid  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid  
Pr. MOUTAJ Redouane \*  
Pr. MRABET Mustapha\*  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
Pr TAHIRI My El Hassan\*

Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Neuro chirurgie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Anesthésie réanimation  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologique  
Anesthésier réanimation  
Parasitologie  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale



**Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. AZENDOUR Hicham\*  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHAKOUR Mohammed\*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna\*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KADI Said\*  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADÉ Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha\*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani\*  
Pr. ZOUHAIR Said\*

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie orthopédique  
Hématologie biologique  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Traumatologie orthopédique  
Pédiatrie  
Microbiologie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-phtisiologie  
Microbiologie

Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
ORL  
Microbiologie  
Médecine aéronautique



Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SA YEGH Hachem  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. LEZREK Mounir  
 Pr. MALIH Mohamed\*  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. NAZIH Mouna\*  
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Biochimie chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Urologie  
 Gastro entérologie  
 Anatomie pathologique  
 Ophtalmologie  
 Pédiatrie  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie générale  
 Hématologie  
 Anatomie pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
 Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
 Pr. BELAIZI Mohamed\*  
 Pr. BENCHEBBA Drissi\*  
 Pr. DRISSI Mohamed\*  
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
 Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
 Pr. ER-RAJI Mounir  
 Pr. JAHID Ahmed  
 Pr. MEHSSANI Jamal\*  
 Pr. RAISSOUNI Maha\*

Chirurgie Pédiatrique  
 Anesthésie Réanimation  
 Psychiatrie  
 Traumatologie Orthopédique  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Médecine Interne  
 Pneumophtisiologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie pathologique  
 Psychiatrie  
 Cardiologie

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
 Pr. AIT EL CADI Mina  
 Pr. AMRANI HANCHI Laila  
 Pr. AMOUR Mourad  
 Pr. AWAB Almahdi  
 Pr. BELA YACHI Jihane  
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
 Pr. BENCHEKROUN Laila  
 Pr. BENKIRANE Souad  
 Pr. BENNANA Ahmed\*  
 Pr. BENSEFFAJ Nadia  
 Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
 Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
 Pr. BOUATIA Mustapha  
 Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub  
 Pr. CHAIB Ali\*  
 Pr. DENDANE Tarek  
 Pr. DINI Nouzha\*  
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali

Pharmacologie – Chimie  
 Toxicologie  
 Gastro-ENTÉROLOGIE  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Réanimation Médicale  
 Anesthésie Réanimation  
 Biochimie-Chimie  
 Hématologie  
 Informatique Pharmaceutique  
 Immunologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Néphrologie  
 Chimie Analytique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anatomie  
 Cardiologie  
 Réanimation Médicale  
 Pédiatrie  
 Anesthésie Réanimation



Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-Chirurgie
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLouFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

**\*Enseignants Militaires**



## 2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 13/02/2014 par le  
Service des Ressources Humaines*





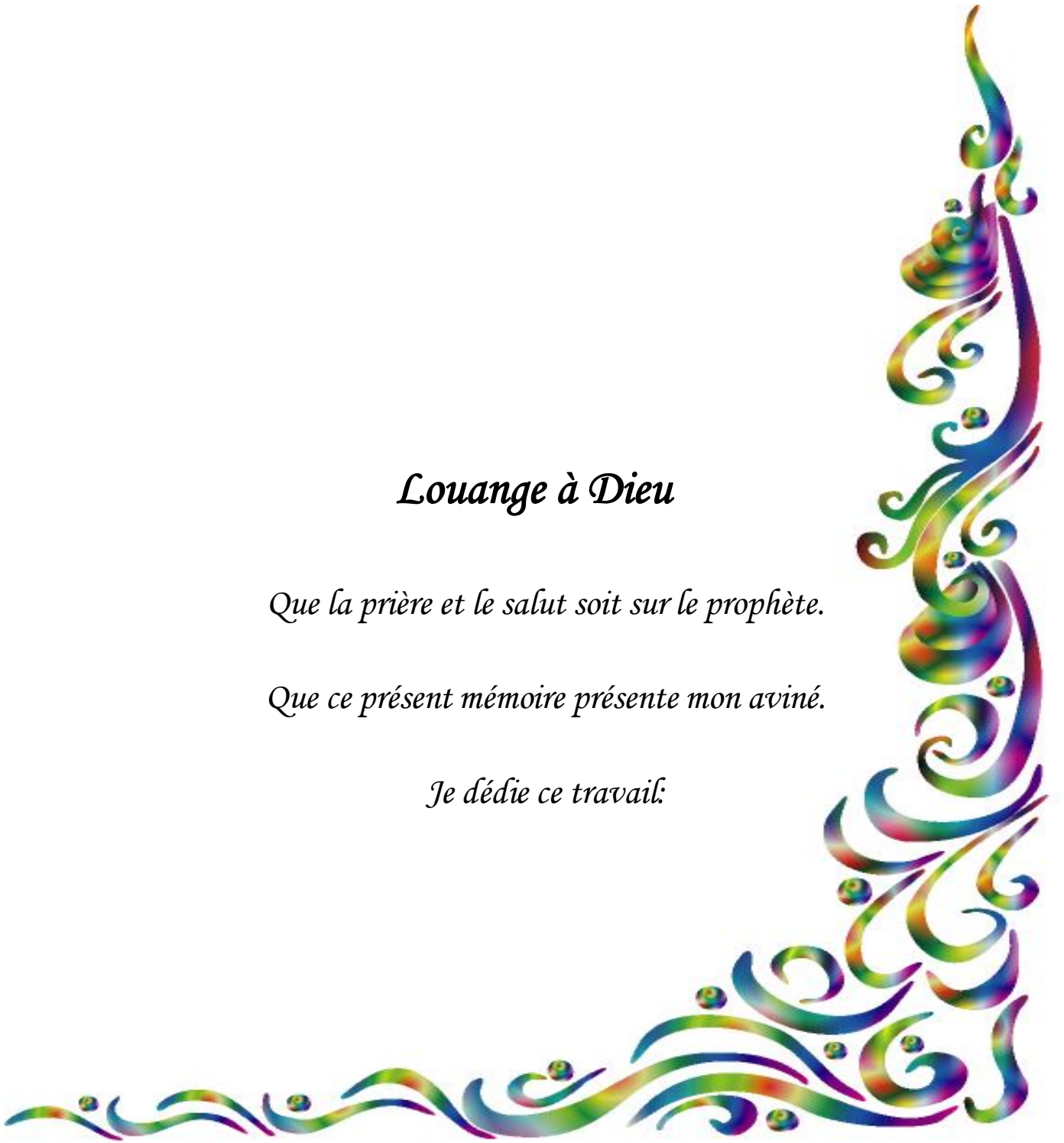
# *Dédicaces*

*Louange à Dieu*

*Que la prière et le salut soit sur le prophète.*

*Que ce présent mémoire présente mon aviné.*

*Je dédie ce travail:*



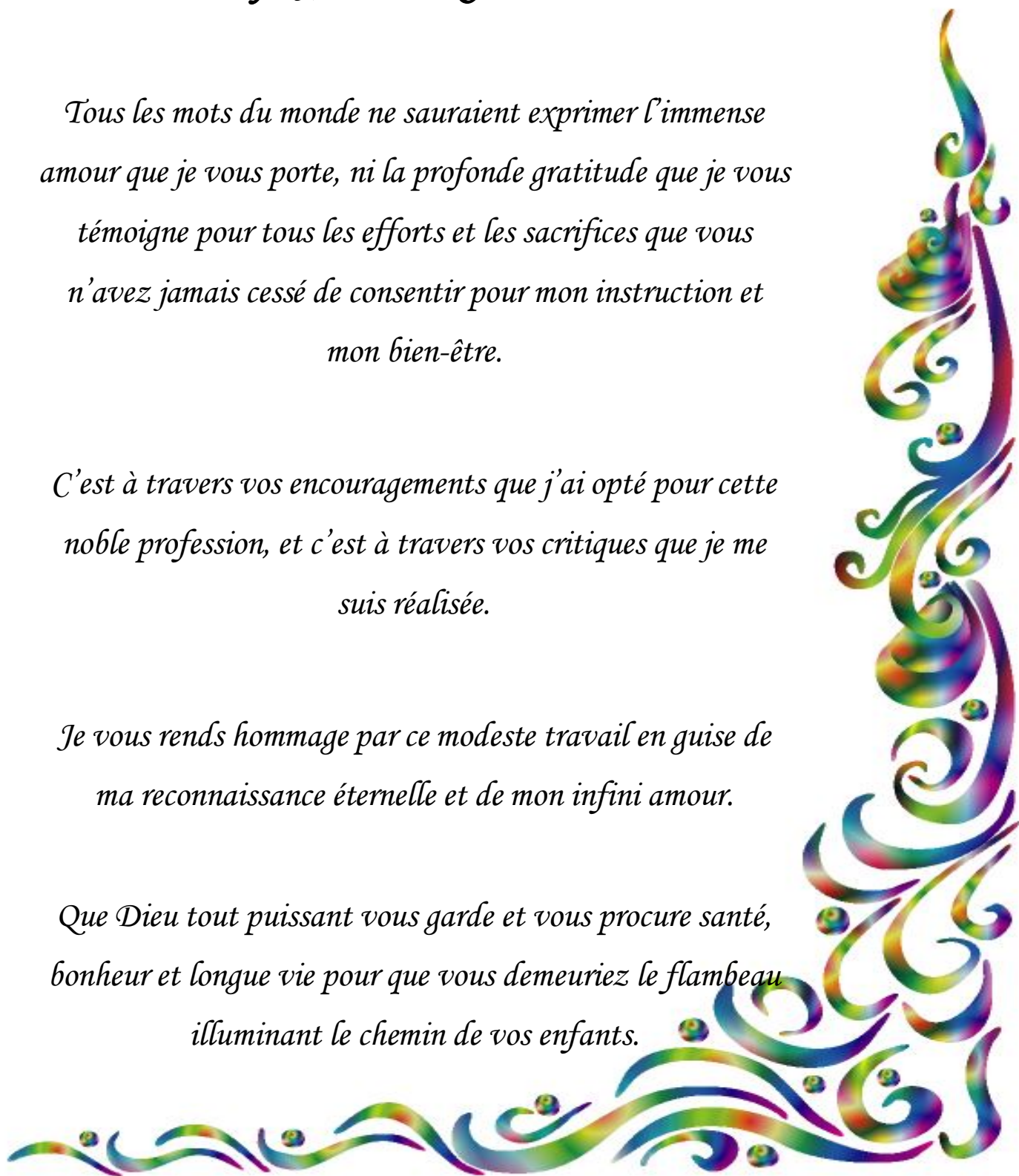
## *A Mes Très Chers Parents*

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

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

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

*Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.*



## *A mes frères et mes sœurs*

*Vous m'aviez toujours aidé et ces quelques lignes sont insuffisantes pour exprimer mon profond amour et ma reconnaissance pour les honorables services soutenus.*

*Que cette thèse vous traduise ma profonde affection.*

## *A ma grande famille*

*En témoignage de mon respect et de mon amour.*



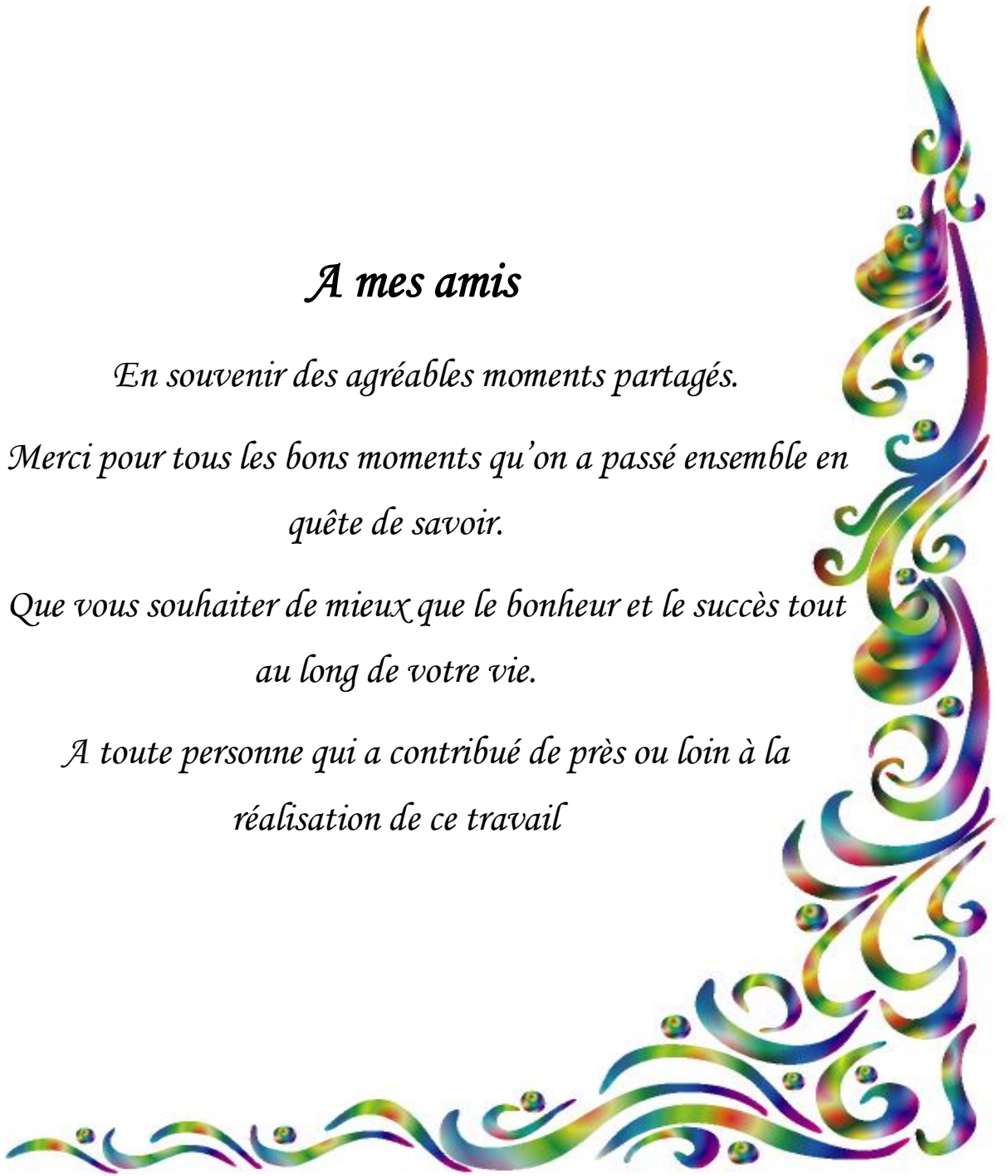
*A mes amis*

*En souvenir des agréables moments partagés.*

*Merci pour tous les bons moments qu'on a passé ensemble en  
quête de savoir.*

*Que vous souhaiter de mieux que le bonheur et le succès tout  
au long de votre vie.*

*A toute personne qui a contribué de près ou loin à la  
réalisation de ce travail*





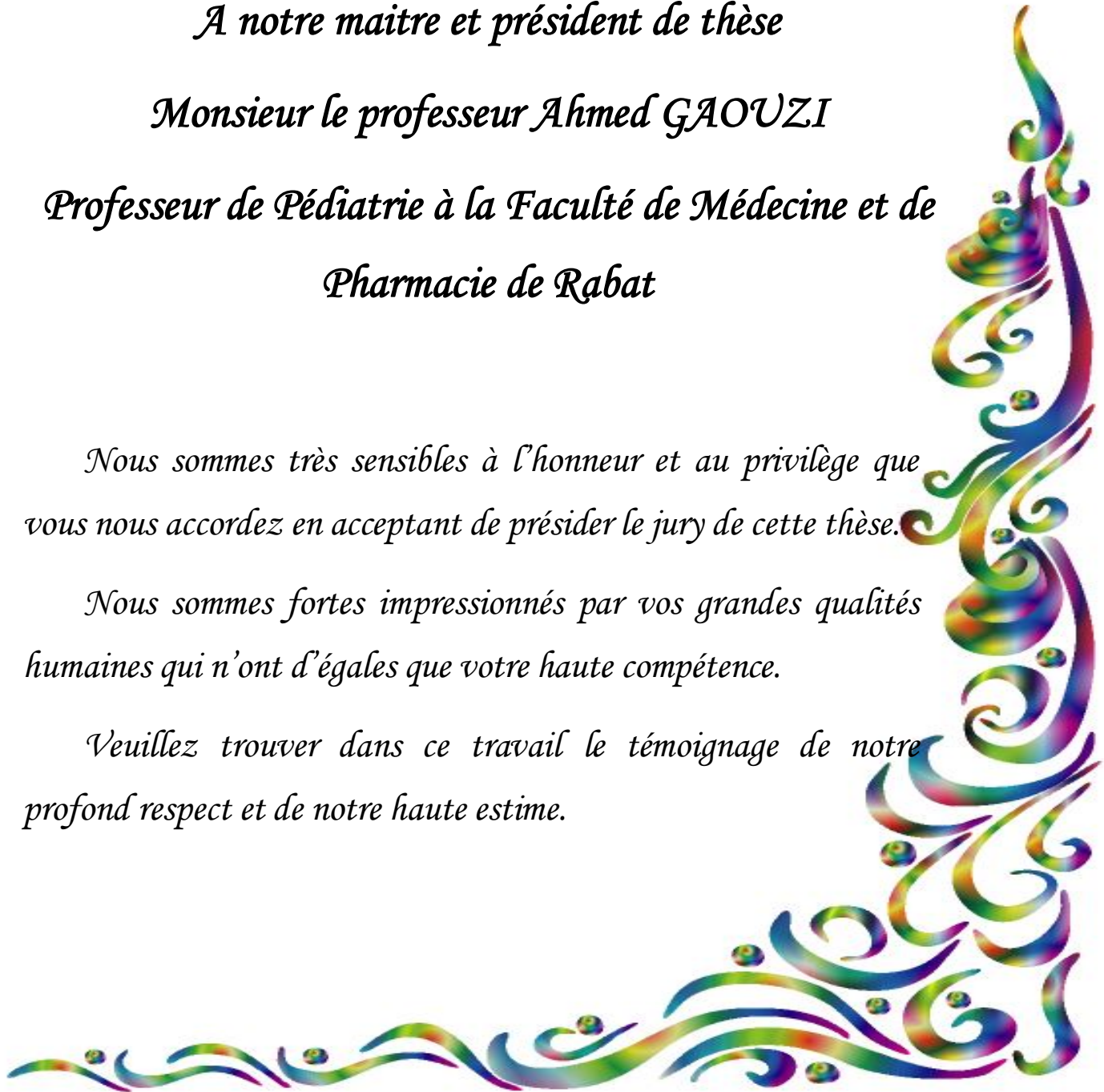
# *Remerciements*

*A notre maitre et président de thèse*  
*Monsieur le professeur Ahmed GAOUZI*  
*Professeur de Pédiatrie à la Faculté de Médecine et de*  
*Pharmacie de Rabat*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur et au privilège que vous nous accordez en acceptant de présider le jury de cette thèse.*

*Nous sommes fortes impressionnés par vos grandes qualités humaines qui n'ont d'égales que votre haute compétence.*

*Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre profond respect et de notre haute estime.*



*À notre maître et rapporteur de thèse  
Madame le professeur Saida TELLAL  
Professeur de Biochimie à la Faculté de Médecine et  
de Pharmacie de Rabat*

*Votre compétence, votre droiture et votre simplicité sont  
autant de qualité qui font de vous quelqu'un d'exceptionnel.*

*Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail et de  
veiller à son élaboration en ne ménageant ni votre temps ni vos  
conseils.*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur notre  
gratitude et nos vifs remerciements.*



*À notre maître et juge de thèse*  
*Madame le professeur Sakina EL HAMZAOU*  
*Professeur de Microbiologie à la Faculté de Médecine*  
*et de Pharmacie de Rabat*

*Tout l'honneur est pour nous de vous voir siéger parmi nos juges.*

*Votre gentillesse et vos qualités humaines ont toujours suscité notre admiration.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre respect.*



*A notre maitre et juge de thèse*  
*Madame le professeur Nezha Messaoudi*  
*Professeur D'hématologie Biologique à la Faculté de*  
*Médecine et de Pharmacie de Rabat*

*Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en*  
*acceptant de juger ce travail.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre profonde et*  
*respectueuse reconnaissance.*



## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Fréquence en fonction des populations .....	10
Tableau : II Valeurs de référence de la concentration en ions chlorures de la sueur, obtenu par titrimétrie, coulométrie, potentiométrie .....	57
Tableau III : Valeurs de référence de la concentration en ions de la sueur, obtenus par conductimétrie .....	57
Tableau IV : Les pathologies associées avec une augmentation du chlorure sudoral en dehors de la mucoviscidose .....	58
Tableau V : Recommandation pour le test de la sueur .....	60
Tableau VI : Bilan annuel de mucoviscidose .....	81
Tableau VII : Extraits pancréatiques disponibles en France .....	90
Tableau VIII : Score de Shwachman et Kulczycki. ....	100
Tableau IX : Degré de sévérité et pronostic en fonction du score.....	101

## LISTE DES FIGURES

Figure 1:Schéma du chromosome 7 montrant la localisation du gène CFTR .....	13
Figure 2:Structure du gène CFTR .....	14
Figure 3:Modèle structural de la protéine CFTR.....	16
Figure 4:Représentation schématique des différents canaux ioniques de la cellule épithéliale respiratoire .....	19
Figure 5:Modèle simplifié de fixation et hydrolyse de l'ATP sur la protéine CFTR au niveau de la membrane cellulaire.....	21
Figure 6 : CFTR, une protéine multifonctionnelle .....	23
Figure 7 : Biosynthèse et trafic de CFTR .....	26
Figure 8 : les différentes classes de mutations du gène CFTR.....	30
Figure 9 : Effets du site polymorphe (Tn) sur l'épissage du transcrit de CFTR .	40
Figure 10 : Schéma de mesure de la différence de potentiel nasal.....	63
Figure 11 : Différence de potentiel nasal chez un sujet sain.....	65
Figure 12 : Différence de potentiel nasal chez un patient atteint de mucoviscidose.....	65
Figure 13 : Algorithme du dépistage néonatal de la mucoviscidose .....	68
Figure 14 : Prélèvement de villosité choriales (choricentèse) .....	70
Figure 15 : prélèvement de liquide amniotique (amniocentèse).....	70
Figure 16 : Représentation d'un couple à risque de 1/4 (A) et de 1/2 (B) .....	77
Figure 17 : Organigramme du diagnostic de la mucoviscidose.....	78

## LISTE DES ABREVIATIONS

ABC: Atp-binding cassette

ABCD: Agénésie ou Absence Bilatérale Des Canaux Déférents

ABPA: Authentique aspergillose broncho-pulmonaire allergique

ACE: Enzyme de Conversion de l'Angiotensine

ADN: Acide désoxyribonucléique

ADP: Adénosine Di-phosphates

Ag+: Ions d'Argent

AMPC: Adénosine Mono-Phosphate cyclique

ARN: Acide Ribonucléique

ARNm: Acide Ribonucléique messenger

ASP: Abdomen Sans Préparation

ATP : Adénosine triphosphate

CF: Cystic Fibrosis

CFF: Cystic Fibrosis Foundation

CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator

CFTR-RD: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Related Disorders

Cl-: Ions Chlorures

DDP: Différence De Potentiel Nasale

DNN: Dépistage Néonatal

DPI: Diagnostic Préimplantatoire

DPN: Diagnostic Prénatal

ECBC: Examen Cytobactériologique des Crachats

ENaC : Epithélial Sodium Channel

Eq: Equivalent

ERGIC : Compartiment Intermédiaire Entre le RE et le Golgi

GFP-CFTR : Green Fluorescent Protein

GSH : Forme réduite du Glutathion

GST: Glutathion-S-Transférases

ICSI: Injection Intra-Cytoplasmique de Spermatozoïdes

IgE : Immunoglobuline E

IL-10: Interleukine-10

IMG: Interruptions Médicales de Grossesse

K<sup>+</sup> Potassium

kb: Kilobases

Kg: Kilogramme

mA : Milliampère

MBL: Mannose Binding Lectin

mg : Milligramme

min : Minutes

ml : Millilitres

mmol: Milli-moles

mV : Millivolt

Na<sup>+</sup> : Ions Sodium

NaCl: Chlorure de Sodium

NBD: Nucleotides Binding Domains

NBF : Nucleotide Binding Fold

NO: Monoxyde d'Azote

NOS: No Synthases

ORCC : Outwardly Rectifying Chloride Channel

ORL: Atteintes Oto-Rhino-Laryngologiques

P.aeruginosa : Pseudomonas aeruginosa

PCR: Polymerase Chain Reaction

PKA: Protéines kinases A

R: Regulator Domain (Domaine Régulateur)

RE : Réticulum Endoplasmique

RGO: Reflux Gastro-Osophagien

ROMK: Renal Outer Medullary Potassium Channel

SDS : Sodium Dodécyl Sulfate

TGF- $\beta$ : Transforming Growth Factor- $\beta$

TGN: Trans Golgi Network

TIR: Trypsine Immuno-réactive

TMD : Domaines Transmembranaires

TNF- $\alpha$ : Tumornecrosis Factor- $\alpha$



*TABLE DES  
MATIERES*

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>I. HISTORIQUE</b> .....	5
<b>II. EPIDEMIOLOGIE</b> : .....	8
<b>III. ASPECTS GENETIQUES</b> : .....	12
III.1. Le gène CFTR : .....	12
III.2. La protéine CFTR : .....	15
III.2.1. Structure de la protéine CFTR : .....	15
III.2.2. Localisation de la protéine CFTR : .....	15
III.2.3. Les domaines de la protéine CFTR : .....	17
III.2.3.1. Les domaines transmembranaires : .....	17
III.2.3.2. Les domaines de liaison des nucléotides (NBD) : .....	17
III.2.3.3. Le domaine régulateur cytoplasmique (R) : .....	18
III.2.4. Les fonctions de la protéine CFTR : .....	18
III.3. Biosynthèse, adressage, recyclage et dégradation de CFTR : .....	25
III.4. Les mutations du gène CFTR : .....	27
III.4.1. Les différentes classes : .....	27
III.4.2. La mutation F508del : .....	31
III.5. Corrélations génotype-phénotype dans la mucoviscidose : .....	31
III.6. Les gènes modificateurs dans la mucoviscidose : .....	33
III.6.1. Gènes associés à la défense antimicrobienne : .....	33
III.6.2. Gènes associés à la réponse immuno-inflammatoire : .....	34
III.6.3. Les gènes associés au système élastase–antiélastase : .....	37
III.6.4. Les gènes associés au système oxydants–antioxydants : .....	38
III.7. Implication du gène CFTR dans la stérilité masculine associée à une absence de canaux déférents : .....	39
III.8. Implication des mutations du gène CFTR dans d’autres pathologies : .....	41
<b>IV. Les manifestations cliniques de la mucoviscidose</b> : .....	43
IV.1. Les manifestations respiratoires : .....	43
IV.1.1. Les signes cliniques : .....	43
IV.1.2. Evolution : .....	44

IV.1.3.	Bactériologie :	44
IV.2.	Manifestations digestives :	45
IV.2.1.	Atteinte pancréatique :	45
IV.2.2.	Atteinte gastro-intestinale :	46
IV.2.3.	Atteinte hépato-biliaire :	47
IV.2.4.	Troubles nutritionnels :	47
IV.3.	Autres manifestations cliniques :	48
IV.3.1.	Atteintes oto-rhino-laryngologiques (ORL) :	48
IV.3.2.	Manifestations ostéoarticulaires :	48
IV.3.3.	Manifestations génitales :	48
IV.3.4.	Risque accru de cancers de tube digestif :	49
IV.3.5.	La déshydratation :	49
IV.3.6.	Atteintes cardiovasculaires :	49
V.	Diagnostic de la mucoviscidose :	51
V.1.	Principes généraux :	51
V.2.	Test de la sueur :	51
V.2.1.	Les étapes du test de la sueur :	52
V.2.1.1.	Stimulation de la sudation :	52
V.2.1.2.	Recueil de la sueur :	53
V.2.1.3.	Dosage des ions chlorures :	54
V.2.1.3.1.	Les méthodes de dosage spécifique de l'ion Cl <sup>-</sup> :	54
V.2.1.3.1.1.	La titrimétrie :	54
V.2.1.3.1.2.	La coulométrie (Chloridomètre 926®) :	55
V.2.1.3.1.3.	La potentiométrie directe :	55
V.2.1.3.1.4.	La potentiométrie indirecte :	55
V.2.1.3.2.	Le dosage indirect de l'ion chlorure :	55
V.2.2.	Les résultats du test de la sueur :	56
V.2.3.	Les Causes d'erreur du test de la sueur :	57
V.2.3.1.	Les faux négatifs :	57
V.2.3.2.	Les faux positifs :	58

V.3.	Différence de potentiel nasale :.....	61
V.3.1.	Principe et méthodes :.....	61
V.3.2.	Interprétation des résultats :.....	64
V.4.	Le dépistage néonatal de la mucoviscidose : .....	67
V.5.	Le dépistage prénatal de la mucoviscidose :.....	69
V.6.	Diagnostic préimplantatoire de la mucoviscidose :.....	71
V.7.	Le diagnostic génotypique de la mucoviscidose :.....	72
V.7.1.	Diagnostic direct :.....	72
V.7.2.	Diagnostic indirect :.....	73
V.8.	Le conseil génétique :.....	74
V.8.1.	Couples à risque de 1/4 :.....	75
V.8.2.	Couples à risque de 1/2 :.....	75
V.8.3.	Couples à risque à priori de 1/120 : .....	76
VI.	La prise en charge de la mucoviscidose :.....	80
VI.1.	La prise en charge respiratoire :.....	82
VI.1.1.	Le drainage des sécrétions bronchiques :.....	82
VI.1.1.1.	La kinésithérapie respiratoire : .....	82
VI.1.1.2.	Les modificateurs des sécrétions bronchiques :.....	82
VI.1.1.2.1.	La désoxyribonucléase recombinante humaine (rh-DNase) :.....	82
VI.1.1.2.1.	Le sérum salé hypertonique :.....	83
VI.1.2.	L'antibiothérapie : .....	83
VI.1.2.1.	Les principales classes d'antibiotiques utilisés :.....	84
VI.1.2.2.	L'antibiothérapie par aérosol :.....	85
VI.1.3.	Traitements bronchodilatateurs :.....	86
VI.1.4.	Traitement anti-inflammatoire :.....	86
VI.1.4.1.	Corticothérapie par voie orale :.....	86
VI.1.4.2.	La corticothérapie inhalée :.....	86
VI.1.4.3.	Les anti-inflammatoires non stéroïdiens :.....	87
VI.1.4.4.	Autres traitements anti-inflammatoires.....	87
VI.1.5.	L'oxygénothérapie :.....	87

VI.1.6. Traitement des complications respiratoires :.....	87
VI.1.7. La transplantation pulmonaire : .....	88
VI.2. La prise en charge digestive :.....	89
VI.2.1. Traitement de l'insuffisance pancréatique : .....	89
VI.2.1.1. Les extraits pancréatiques :.....	89
VI.2.1.2. Traitement du diabète :.....	91
VI.2.2. Traitement de l'atteinte hépatique :.....	91
VI.2.3. Traitement de l'atteinte intestinale : .....	92
VI.2.3.1. Prise en charge de l'iléus méconial :.....	92
VI.2.3.2. Prise en charge du syndrome d'obstruction intestinale distale (SOID) :.....	92
VI.2.4. Prise en charge nutritionnelle :.....	93
VI.2.5. Les perspectives thérapeutiques :.....	94
VII. Pronostic : .....	99
<b>CONCLUSION</b> .....	102
<b>RESUME</b> .....	105
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	109



# *INTRODUCTION*

La mucoviscidose, appelée aussi fibrose kystique du pancréas (cystic fibrosis : CF), est la plus fréquente des maladies génétiques autosomiques récessives dans la population caucasienne. Elle est classiquement définie par l'association d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive, d'une insuffisance pancréatique exocrine avec une augmentation de l'ion chlorure dans la sueur au-delà de 60 millimoles (mmol) par litre [1].

La maladie est due à des mutations du gène Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) situé sur le bras long du chromosome 7. Depuis 1989, date d'identification du gène, plus de 1 900 mutations ont été identifiées, la plus fréquente (rencontrée chez près de 80 % des malades) est la mutation F508del [2]. Leur distribution et leur fréquence varient d'un groupe ethnique ou géographique à l'autre.

La protéine codée par le gène est un canal ionique exprimé au niveau de la membrane apical des cellules épithéliales. Cette protéine permet le transport des ions chlorures et contribue aussi à la régulation d'autres canaux ioniques comme le canal sodium épithélial.

Les dysfonctionnements de la protéine CFTR sont à l'origine d'une augmentation de la viscosité du mucus dans les voies respiratoires et digestives, d'où le nom de cette maladie.

Bien que la pathologie affecte de nombreux organes, les atteintes respiratoires demeurent prédominantes et représentent l'essentiel de la morbidité. Les manifestations cliniques majeures de la mucoviscidose sont : la rétention des expectorations, l'essoufflement et la diminution de la capacité d'exercice. L'ensemble contribue en grande partie à la diminution de la qualité de vie des patients [3].

Dans les dernières décennies, l'amélioration de la prise en charge de la mucoviscidose s'est accompagnée d'un gain de survie majeur. La médiane de survie, qui ne dépassait pas 14 ans dans les années 1970 [4], est actuellement estimée à plus de 35 ans [5]. La mucoviscidose n'est donc plus une pathologie exclusivement pédiatrique.

Actuellement, cette maladie reste incurable et les traitements sont purement symptomatiques.

Les perspectives thérapeutiques nouvelles visent à corriger le défaut fondamental. Outre la thérapie génique, elles s'orientent aujourd'hui vers la restauration de la fonction protéique. Le développement de nouvelles thérapeutiques est clairement nécessaire pour améliorer la survie des patients et leur qualité de vie.

Dans ce travail, nous nous proposons de faire le point sur la mucoviscidose de point de vue génétique, clinique, diagnostique et thérapeutique.



# *HISTORIQUE*

## **I. HISTORIQUE**

Malheur à l'enfant qui laisse un goût de sel lorsqu'on l'embrasse sur le front, on lui a jeté un sort, et il mourra bientôt". Comme le laisse cette vieille diction du Nord de l'Europe, la mucoviscidose est une maladie très ancienne, même si elle n'a été individualisée qu'au début du siècle dernier.

La première description médicale des lésions pancréatiques rencontrées dans la mucoviscidose remonte à 1595. Pieter Paw, professeur d'anatomie et de botanique à Leiden, déclare avoir procédé à l'autopsie d'une fillette de 11 ans. Il imputait le décès à une atteinte du pancréas particulièrement tuméfié, durci, brillant et blanc. [6].

En 1606 Alonzo y de Los Ruyzes de Fonteca, médecin espagnol de l'époque de l'Inquisition, décrit pour la première fois un patient atteint de mucoviscidose et rapporte l'anomalie de transport ionique transépithéliale ayant pour conséquence la production d'une sueur anormalement salée [7].

En 1936, le pédiatre suisse Guido Fanconi, établit la relation entre malabsorption intestinale, bronchectasies et aspect anatomique particulier du pancréas [8], et en 1938, la pédiatre américaine Dorothy Andersen, authentifie définitivement la maladie qu'elle dénomme fibrose kystique du pancréas [9].

L'appellation mucoviscidosis, créé à partir des termes muco (mucus) et viscid (visqueux), fut utilisé pour la première fois en 1944 par Farber [10]. Il était en effet persuadé que la première cause de la maladie est la sécrétion d'un mucus particulièrement épais et visqueux.

Entre 1948 et 1953, Paul Di Sant'Agnesse, un jeune pédiatre new-yorkais, montre que ces patients ont une perte cutanée anormale de chlorure de sodium et de potassium, et rejoint ainsi les connaissances empiriques du Moyen-âge [11]. Cette observation est un tournant majeur dans la connaissance de la maladie. Elle va permettre de mettre au point un test de diagnostic sensible, spécifique, et réalisable en routine : le test de la sueur.

A partir de 1959, le diagnostic de la maladie est devenu plus facile et plus simple suite à la technique de l'iontophorèse à la pilocarpine décrite par Gibson et Cooke [12].

En 1983, Quinton a démontré un défaut de transport des ions chlorures ( $\text{Cl}^-$ ) au niveau de l'épithélium des glandes sudoripares [13].

Le gène responsable de la mucoviscidose a été identifié en 1989 [14]. Cette découverte a permis de progresser non seulement en matière de diagnostic mais elle a également ouvert de nouvelles perspectives en termes de compréhension de la physiopathologie de la maladie, avec l'espoir de mise au point de thérapies spécifiques.



# *EPIDEMIOLOGIE*

## II. EPIDEMIOLOGIE :

La mucoviscidose est une maladie rare, mais elle est considérée comme la plus fréquente des maladies génétiques potentiellement graves dès l'âge pédiatrique dans les populations blanches d'Europe et d'Amérique du Nord, où elle atteint environ un nouveau-né sur 2500. Elle se transmet selon un mode autosomique récessif et la fréquence des hétérozygotes, porteurs sains de la maladie, est d'environ 1/25 [15].

Elle est cependant 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. L'incidence à la naissance (nombre de nouveaux cas observés dans une période et une population donnée) et la fréquence des hétérozygotes sont respectivement d'environ 1/4400 et 1/33 au Moyen-Orient, 1/8500 et 1/46 dans la population hispanique, 1/20000 et 1/70 chez les Noirs américains et Africains, 1/32400 et 1/90 chez les Asiatiques (Tableau I).

En Europe, la prévalence (nombre de cas présents à un moment donné dans une population donnée) de la mucoviscidose est estimée à 12,6 cas pour 100 000 habitants [16].

Le nombre des malades est estimé, selon la Cystic Fibrosis Foundation (CFF), à environ 30 000 aux Etats-Unis d'Amérique et 70 000 au monde entier [17].

En France, selon les données du dépistage néonatal de l'année 2012 (dernières données publiées par l'association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant [18]), la mucoviscidose a été dépistée chez 813 195 nouveau-nés. Ce dépistage a abouti à un diagnostic de mucoviscidose

dans 140 cas dont 18 correspondent à des formes frontières de la maladie et dont 13 ont été diagnostiqués sur l'iléus méconial ou par le Diagnostic prénatal. L'incidence de la mucoviscidose calculée sur ces données est de 1/5809 naissances vivantes. Et selon le bilan des données 2011 du registre français de la mucoviscidose, qui a été rendu public en février 2013, le nombre des patients recensés est en constante progression (6046 en 2011 contre 3941 en 2002). Les patients de 18 ans et plus représentent 48 % de l'effectif. La proportion d'adultes a doublé en dix ans (2919 en 2011 contre 1460 en 2002) [2].

Au Maroc, l'épidémiologie de la mucoviscidose n'est pas bien documentée, les données de la littérature sur le profil clinique de cette maladie et sur le spectre des mutations du gène CFTR sont pauvres. Les seules études disponibles concernent des patients d'origine marocaine vivants en Europe. Par une approche d'épidémiologie moléculaire prenant en considération le taux élevé de consanguinité dans la population marocaine native (près de 15 % des mariages) [19], il a été 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 [20]. Ces chiffres sont en contradiction avec l'idée largement répandue chez nos professionnels de santé, selon laquelle la mucoviscidose est une pathologie exceptionnelle dans notre population.

Globalement, il n'ya pas de chiffre précis concernant la prévalence de la mucoviscidose en Afrique du Nord. En Algérie et en Tunisie, les seules données disponibles sont celles de quelques études de détection de mutations du gène CFTR qui ont été réalisées sur des effectifs très réduits [21, 22, 23, 24].

**Tableau I** : Fréquence de la mucoviscidose en fonction des populations  
[25].

	Incidence à la naissance	Fréquence des hétérozygotes
Caucasiens	1/2 500 (1/1 800à 1/3 500)	1/25
Moyen-Orient	1/4 400	1/33
Hispaniques	1/8 500	1/46
Noirs américains/ Africains	1/20 000	1/70
Asiatiques	1/32 400	1/90

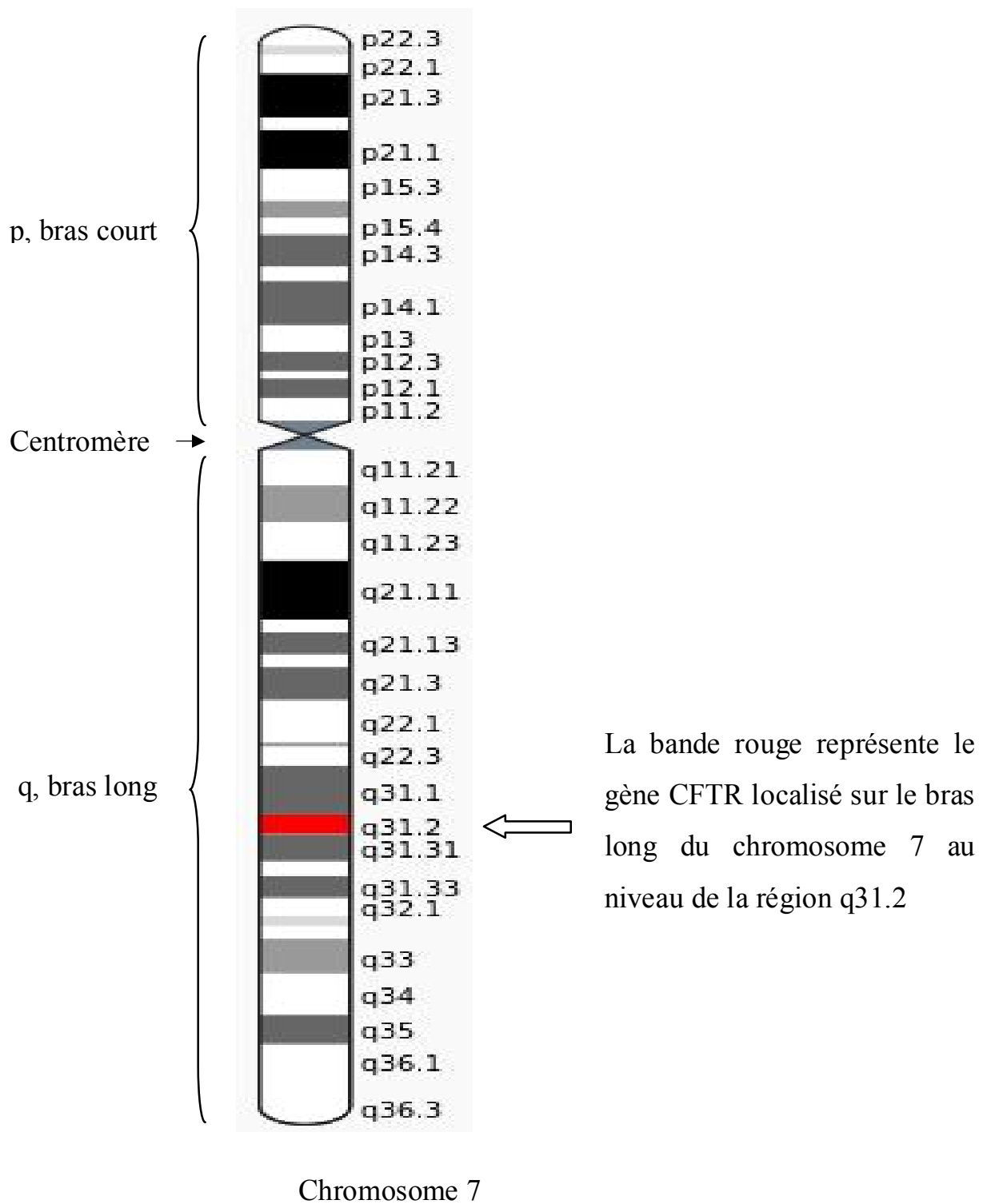


*ASPECTS*  
*GENETIQUES*

### **III. ASPECTS GENETIQUES :**

#### **III.1. Le gène CFTR :**

Le gène de la mucoviscidose a été caractérisé en 1989, selon une démarche de clonage positionnel, par les équipes nord-américaines de Lap-Chee Tsui et Francis Collins [14, 26, 27]. C'est un grand gène situé sur le bras long du chromosome 7 au niveau de la région q31.2 [28] (figure 1). Il s'étend sur environ 250 kilobases (kb) d'acide désoxyribonucléique (ADN) et comprend 27 exons. Il est transcrit en un ARN messager de 6,5 kb et code pour une protéine transmembranaire de 1 480 acides aminés appelée cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) (figure 2). La masse moléculaire de la protéine CFTR est de 170 kDa lorsqu'elle est entièrement glycosylée.



**Figure 1** : schéma du chromosome 7 montrant la localisation du gène CFTR

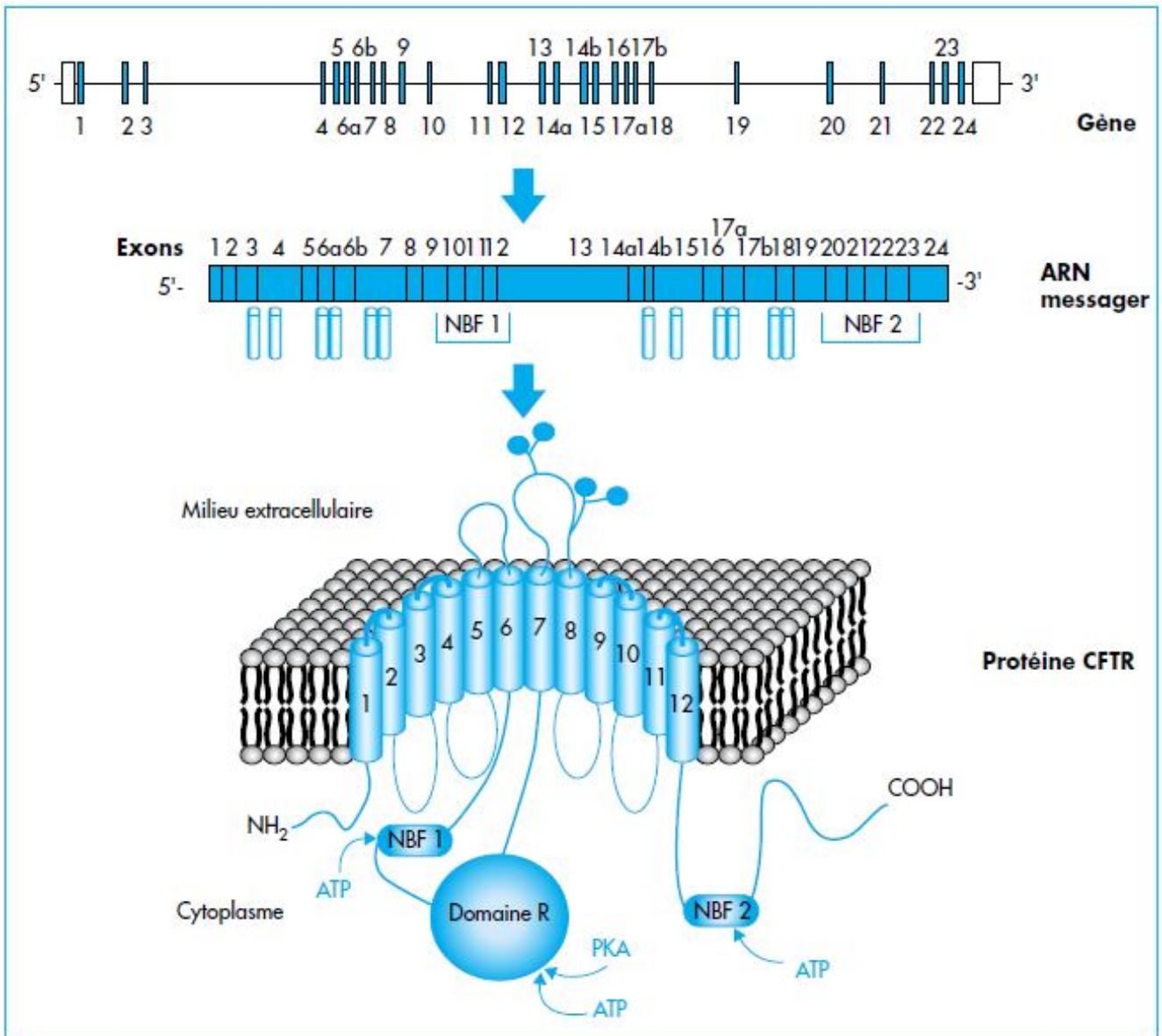


Figure 2 : Structure du gène CFTR [29].

### **III.2. La protéine CFTR :**

#### **III.2.1. Structure de la protéine CFTR :**

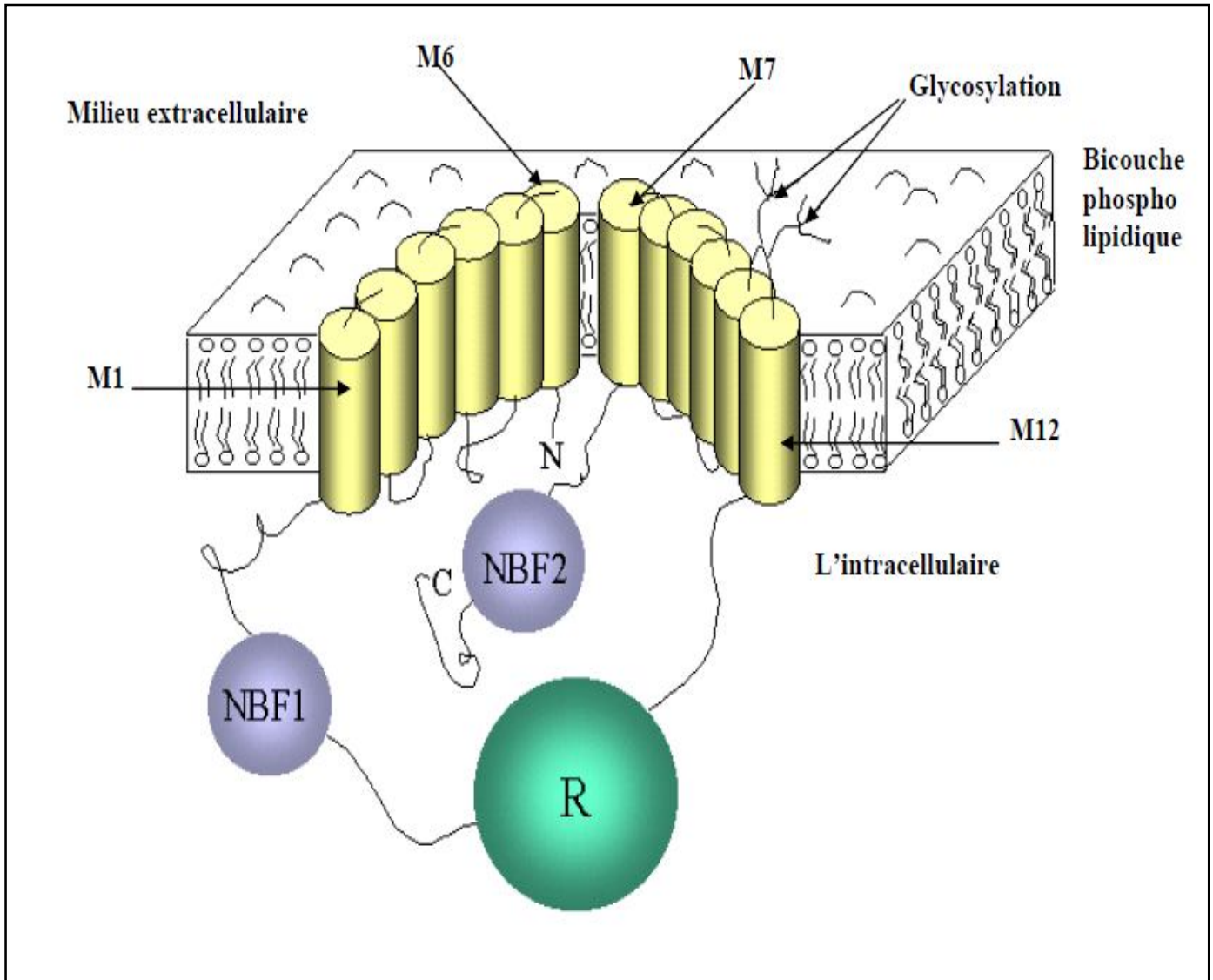
La protéine CFTR est une protéine qui fait partie de la famille des transporteurs membranaires de type ATP-binding cassette (ABC) et permet un transport actif après l'hydrolyse de l'ATP [30].

Elle est composée de plusieurs domaines (Figure 3) : deux domaines hydrophobes, transmembranaires (TMD = Trans-Membrane Domain), deux domaines cytoplasmiques (NBF = Nucleotide Binding Fold) qui fixent l'ATP (Adénosine Triphosphate) et permettent ainsi de l'hydrolyser, et un domaine hydrophile R riche en résidus sérine qui peuvent être phosphorylé par les protéines kinases A (PKA). R est spécifique de la CFTR [31].

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 [32].

#### **III.2.2. Localisation de la protéine CFTR :**

La protéine CFTR est principalement exprimée au pôle apical des cellules épithéliales de l'arbre trachéobronchique, 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 ciliées nasales, des voies aériennes inférieures proximales et distales, des cellules de Clara, et au niveau des granules sécrétoires des cellules séreuses glandulaires [33].



**Figure 3:** Modèle structural de la protéine CFTR [26]

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.

### **III.2.3. Les domaines de la protéine CFTR :**

#### **III.2.3.1. Les domaines transmembranaires :**

Les domaines transmembranaires (TMD) contiennent des hélices transmembranaires qui forment le pore du canal. Ils interagissent avec les domaines cytoplasmiques. Cette hypothèse a été soutenue par des études de mutagenèse qui ont indiqué que les différentes boucles cytoplasmiques, qui relient les hélices transmembranaires dans TMD1 et TMD2, interagissent avec les domaines de liaison aux nucléotides [34, 35, 36, 37].

Des études complémentaires sont toutefois nécessaires pour élucider la nature des interactions entre ces domaines.

#### **III.2.3.2. Les domaines de liaison des nucléotides (NBD) :**

Les deux domaines de liaison aux nucléotides montrent seulement 29% d'homologie globale d'acides aminés, mais contiennent des motifs nécessaires à la liaison de l'ATP et son hydrolyse : le motif Walker A (GXXGXXGKT / S), le motif Walker B (R/KX7-8h4D) et la région de liaison (LSGGQ) (où X désigne un acide aminé quelconque et h un résidu hydrophobe) [38]. Après l'activation du canal chlorure par la protéine kinase AMPc dépendante (PKA), la liaison et l'hydrolyse de l'ATP peuvent se produire au niveau de NBD1 et, par conséquent, le canal est ouvert. La liaison de l'ATP à NBD2 augmente l'état d'activation, puis l'hydrolyse de l'ATP par NBD2 ferme le canal. Une interaction entre les deux domaines de fixation des nucléotides semble être nécessaire pour l'activité du canal [38].

### **III.2.3.3. Le domaine régulateur cytoplasmique (R) :**

Les limites exactes de ce domaine demeurent un sujet de discussion. Initialement, le domaine R a été défini comme la partie de la protéine CFTR codée par l'exon 13 [38]. La comparaison des domaines R provenant de différentes espèces a indiqué que la partie N-terminale, jusqu'à l'acide aminé 650, est très conservée et les mutations situées dans cette région induisent un défaut de maturation de la protéine [39]. Toutefois, selon Annereau et coll. cette partie (N-terminale) de l'exon 13 code pour le domaine NBD1 et non pas pour le domaine R [40, 41].

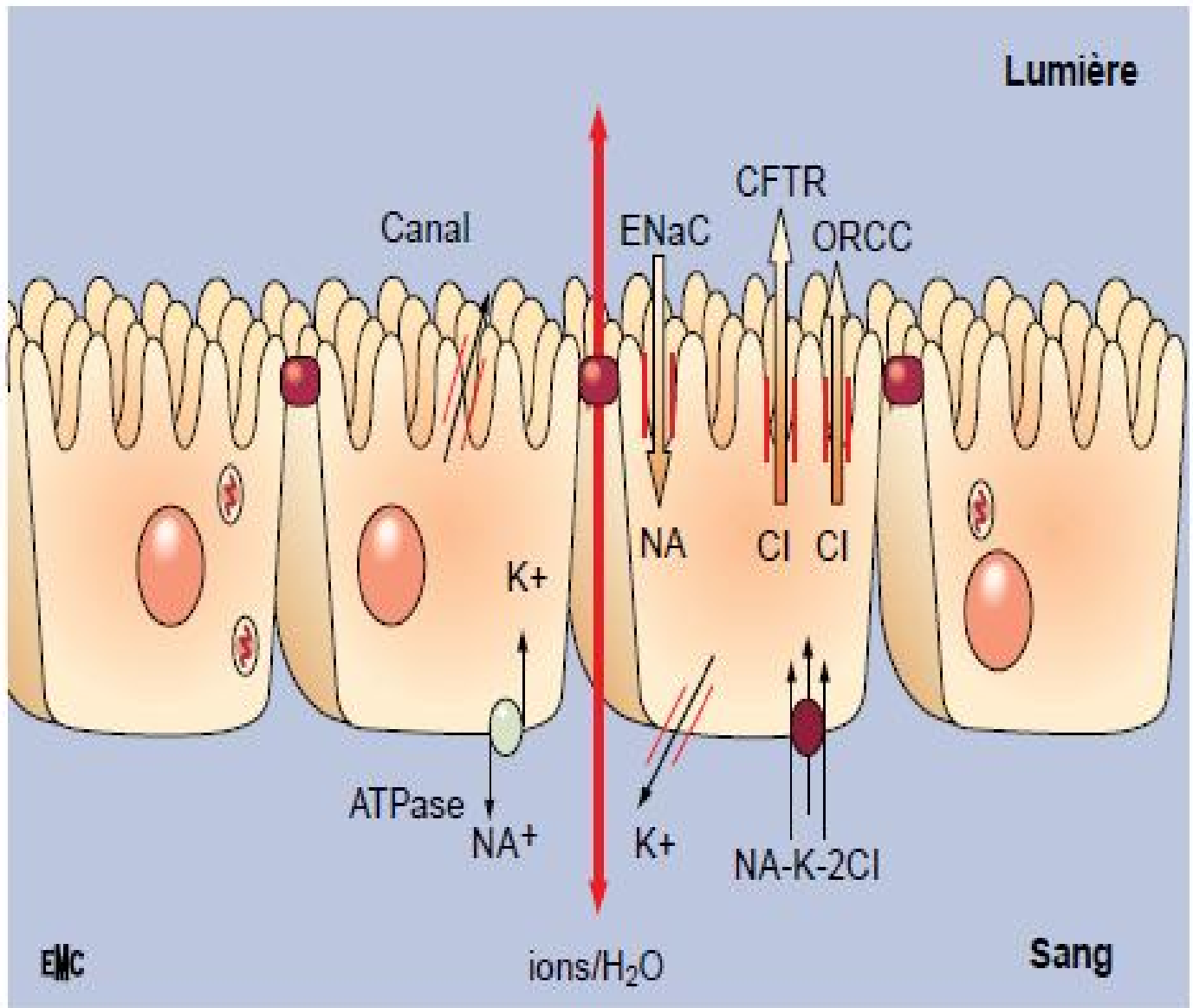
### **III.2.4. Les fonctions de la protéine CFTR :**

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 [42].

L'homéostasie hydrique du film de surface bronchique dépend de la qualité des sécrétions hydroélectrolytiques des cellules épithéliales, dont un facteur essentiel est le transfert transépithélial des ions  $\text{Cl}^-$  (figure 4).

En effet, les ions  $\text{Cl}^-$  pénètrent à la face basale de la cellule par le cotransporteur  $\text{Na}/\text{K}/2\text{Cl}$ . Les ions  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$  sont recyclés à la face basale de la cellule par la pompe  $\text{Na}/\text{K}$ -ATPase pour les ions  $\text{Na}^+$  et par les canaux potassiques 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 corrigée par un flux para cellulaire d'ions  $\text{Na}^+$  vers la lumière bronchique. Ce transfert net de  $\text{Na Cl}$  induit ensuite un flux d'eau à travers l'épithélium [43].



**Figure 4** : Représentation schématique des différents canaux ioniques de la cellule épithéliale respiratoire [42]

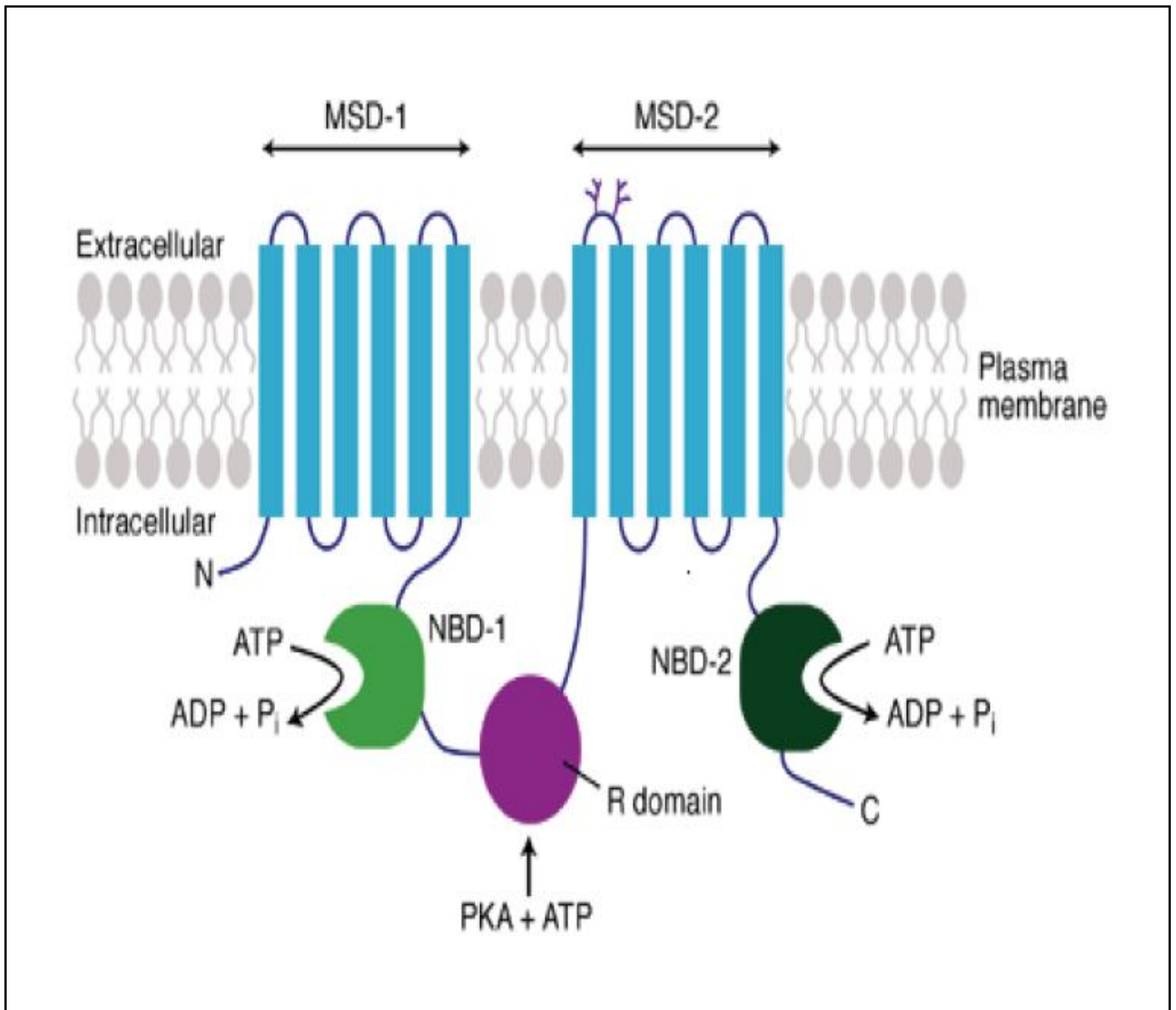
### **III.2.4.1. CFTR est un canal chlorure :**

La protéine CFTR est un canal chlorure de faible conductance régulé par l'AMPc [44].

La phosphorylation par la protéine kinase A (PKA) d'une ou plusieurs sérines régulatrices du domaine R, permet la fixation de l'ATP sur NBF1. L'hydrolyse de cette ATP par le domaine NBF1 provoque un changement de conformation de la protéine et l'ouverture du pore formé par les domaines transmembranaires. Si le domaine R n'est que partiellement phosphorylé, l'ATP hydrolysé se dissocie rapidement de NBF1 et le canal reprend sa forme fermée. Alors que si toutes les sérines sont phosphorylées, une autre molécule d'ATP peut se fixer sur NBF2 et stabilise l'état ouvert du canal [45].

Les ions chlorures passent à travers le pore ouvert selon un gradient électrochimique. Dans les cellules bronchiques, le gradient favorise le passage vers la lumière. Alors qu'au niveau des cellules sudoripares, la sécrétion se fait de la lumière vers la cellule. Ainsi, un défaut de fonctionnement de la protéine CFTR se manifeste par une rétention des ions Cl<sup>-</sup> dans les cellules épithéliales bronchiques. A l'inverse, au niveau sudoripare, la conséquence est le maintien d'une sécrétion sudorale riche en chlorure de sodium et en eau [42].

Lorsque, par la suite, l'ATP est hydrolysée au niveau de NBD2 en libérant l'ADP et Pi, le canal se referme [46]. Tant que le domaine R est phosphorylé, la fixation et l'hydrolyse de l'ATP peuvent se poursuivre et, par conséquent, l'ouverture et la fermeture du canal. Toutefois, lorsque le domaine R est déphosphorylé par des phosphatases comme PP2A et PP2C, les NBD ne sont plus en mesure de lier l'ATP et le canal restera fermé jusqu'à ce que le domaine R soit phosphorylé à nouveau par la PKA [47, 48].



**Figure 5 :** Modèle simplifié de fixation et hydrolyse de l'ATP sur la protéine CFTR au niveau de la membrane cellulaire [49].

### **III.2.4.2. CFTR : canal régulateur d'autres canaux ioniques :**

#### **III.2.4.2.1. Les canaux ORCC (Outwardly Rectifying Chloride Channel):**

L'activation de la protéine CFTR est associée à une libération d'ATP intracellulaire qui se fixe sur un récepteur purinergique. Ce dernier active à son tour, par l'intermédiaire d'une protéine G, l'ouverture du canal chlorure rectifiant sortant (ORCC) (figure 6), ce qui provoque une sécrétion supplémentaire des ions chlorures [50].

#### **III.2.4.2.2. Les canaux ENaC (Epithelial Sodium Channel) :**

L'absorption des ions sodium ( $\text{Na}^+$ ) au niveau du pôle apical des cellules épithéliales s'effectue par le canal sodium épithélial sensible à l'amiloride (ENaC) (figure 6).

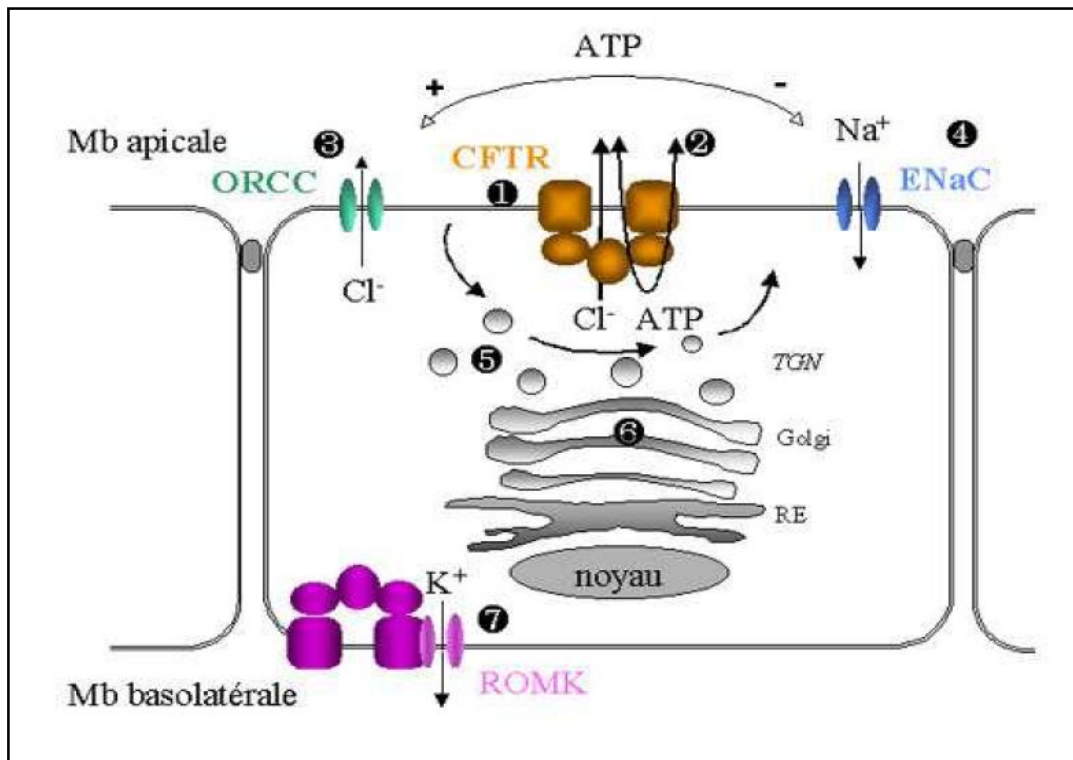
Il est admis que la protéine CFTR régule ce canal d'une manière négative. Ainsi, une altération d'activité de cette protéine conduit à une hyperactivité de l'ENaC et par conséquent une hyper-absorption de  $\text{Na}^+$  [51].

#### **III.2.4.2.3. Autres canaux :**

La protéine CFTR active également les canaux chlore-calcium dépendants par l'intermédiaire de l'ATP [42]. Elle joue aussi un rôle dans la régulation des canaux potassium ( $\text{K}^+$ ) rénaux (ROMK, Renal Outer Medullary Potassium channel) qui sont impliqués dans le recyclage du  $\text{K}^+$  au niveau de la membrane apicale des cellules rénales [52, 53].

Un défaut de fonctionnement de la protéine CFTR entraîne donc une rétention intracellulaire de chlore, et une hyper-absorption sodique par le canal ENaC qui n'est plus inhibé [50]. Il en résulte une augmentation de la

réabsorption d'eau, ce qui réduit le volume du liquide de surface bronchique et augmente la viscosité des sécrétions [54, 55]. Ceci diminue la clairance mucociliaire et cause une obstruction des petites voies aériennes créant ainsi un milieu favorable au développement d'agents infectieux [56].



**Figure 6 :** CFTR, une protéine multifonctionnelle [57]

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 l'ORCC, (4) : Régulation négative du canal sodium ENaC, (5) : Régulation des vésicules circulantes, (6) : Régulation entre les différents compartiments intracellulaires, (7) : Modulation de la sensibilité des canaux ROMK aux sulfonyles ; (RE) : Réticulum Endoplasmique, (TGN) : Trans Golgi Network.

### **III.2.4.3. Autres fonctions de la protéine CFTR :**

Le mécanisme de la mucoviscidose ne peut se résumer à une altération des mouvements ioniques. En effet, des études récentes ont 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 [42].

La protéine CFTR semble avoir de multiples autres fonctions. Elle permet le passage à travers la membrane cellulaire d'autres anions, comme les ions bicarbonates, l'urée et l'eau. Elle régule aussi certaines aquaporines et participe au contrôle de nombreuses autres fonctions cellulaires, parmi lesquelles on peut citer le phénomène de recyclage des membranes cytoplasmiques cellulaires par inhibition de l'endocytose et stimulation de l'exocytose, le contrôle du pH des organelles intra-cytoplasmiques, la synthèse et la sécrétion des cytokines de l'inflammation [58], la modulation du processus de l'apoptose cellulaire [59, 60, 61].

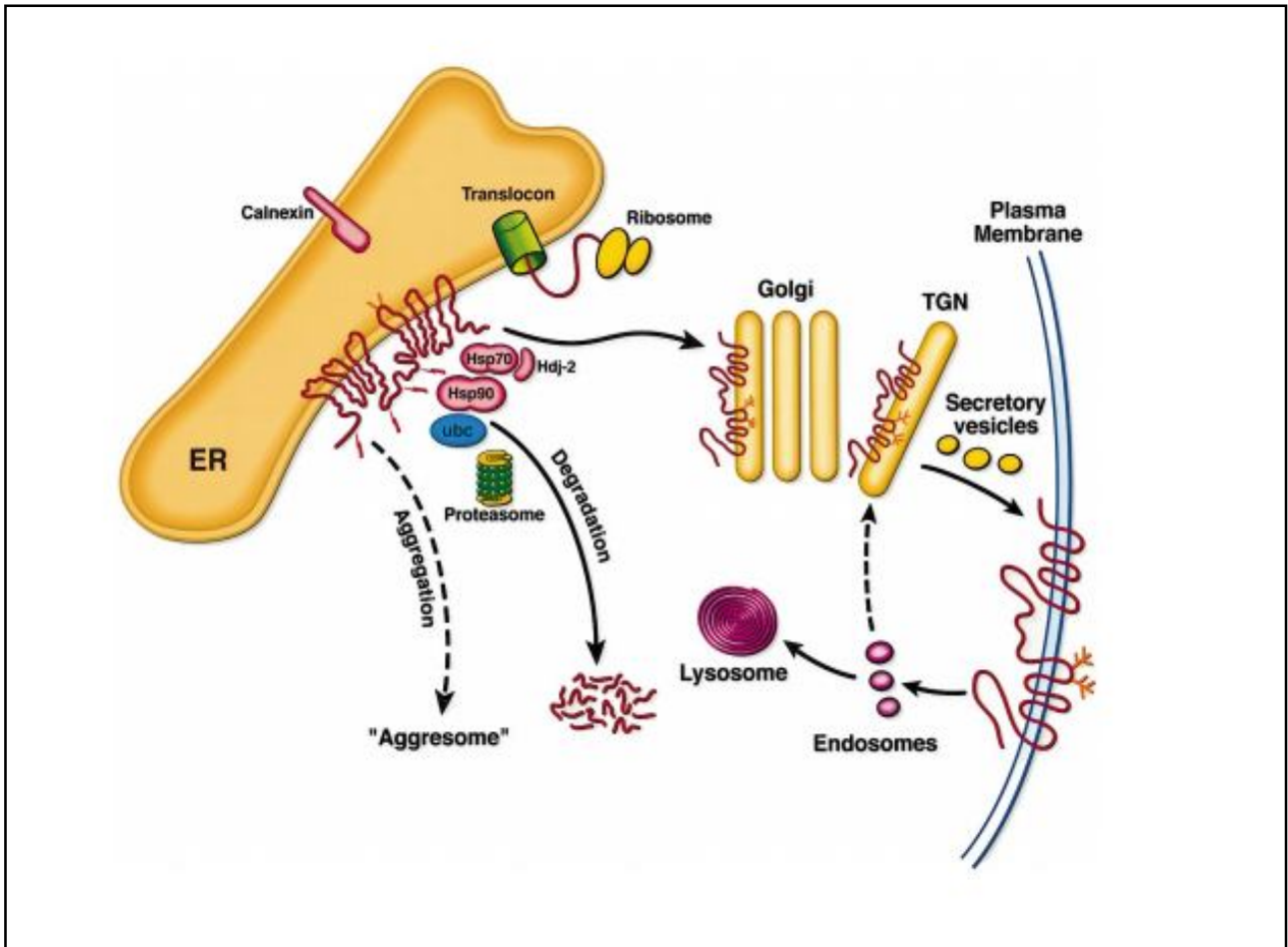
En outre, La CFTR intervient dans les phénomènes d'endocytose et de destruction de *Pseudomonas aeruginosa* par les cellules épithéliales. Elle est également impliquée dans la régulation intracellulaire du trafic vésiculaire, la régulation de la sécrétion et de la localisation de diverses protéines au niveau et à travers la membrane cellulaire et la régulation du métabolisme des jonctions cellulaires [62, 63, 64].

La protéine CFTR peut aussi transporter des molécules de plus grande taille que les anions Cl, tels que l'ATP et le glutathion [65].

### **III.3. Biosynthèse, adressage, recyclage et dégradation de CFTR :**

La synthèse de la protéine et son adressage jusqu'à la membrane plasmique, puis son recyclage et sa dégradation sont représentés dans la figure 7. Les molécules CFTR de type sauvage, comme les autres glycoprotéines de la membrane plasmique, traversent le RE, puis l'appareil de Golgi, où elles acquièrent des chaînes d'oligosaccharides complexes avant le transit vers la membrane plasmique par une série de transport vésiculaire [66]. Une fois arrivées à la membrane, ces molécules ont une demi-vie plus longue que leurs précurseurs ( $T_{1/2} \sim 16h$  contre  $T_{1/2} \sim 1/2h$ ), mais elles subissent un cycle d'endocytose-exocytose et finissent par atteindre le lysosome, où elles sont dégradées [67].

Certaines mutations faux-sens de CFTR peuvent affecter la voie de sécrétion ou d'endocytose et de recyclage. L'étape de transit du RE au Golgi est le plus souvent détectée par SDS-PAGE, en suivant l'ajout de chaînes d'oligosaccharides complexes à la protéine CFTR [66]. La cinétique de la conversion peut également être étudiée par microscopie à fluorescence en temps réel par l'utilisation des fusions GFP-CFTR [66]. Bien que la majorité des résultats indique que la protéine mutée F508del reste dans le RE, Gilbert et coll, ont signalé qu'elle peut atteindre le compartiment intermédiaire entre le RE et le Golgi (ERGIC) [68]. Lorsque sa protéolyse est inhibée, les formes hautement agrégées sont accumulées et ont été appelées «aggresomes» [69].



**Figure 7** : Biosynthèse et trafic de CFTR [66].

Flèche pleine et petite flèche en pointillée à partir des endosomes : trafic de CFTR WT. Grande flèche en pointillée à partir du RE : trafic de CFTR F508del.

### **III.4. Les mutations du gène CFTR :**

L'étude moléculaire du gène CFTR a été réalisée dans le cadre d'une collaboration internationale exemplaire menée sous l'égide du découvreur du gène, Lap Chee Tsui, au travers d'un Consortium international d'étude des mutations du gène dans lequel plus de 100 laboratoires dans le monde ont, depuis 20 ans, colligé en temps réel les résultats de leurs travaux [70].

Il existe aujourd'hui plus de 1 900 mutations dispersées au sein des 27 exons du gène [70]. Parmi ces mutations, seulement cinq ont une fréquence supérieure à 1% :  $\Delta F508$  (66,8%) ; G542X (2,6%) ; N1303K (1,6%) ; G551D (1,5%) et W1282X (1%) [71].

Le type de mutation, ainsi que leur fréquence varient beaucoup selon l'origine géographique et ethnique des patients [72] et il est important, pour orienter le laboratoire dans sa recherche de mutations, de bien documenter les origines géographiques des patients et de leurs parents. Pour illustrer cela, on peut rappeler que la mutation W1282X est la mutation la plus fréquente dans la population juive ashkénaze [73] tandis que la mutation G551D rend compte de 5 % des mutations dans les populations d'origine celte [74, 75].

#### **III.4.1. Les différentes classes :**

Les principales mutations du gène CFTR sont les mutations faux-sens (42 %), le décalage de la phase de lecture (24 %), les mutations non-sens (16%) et les mutations affectant les sites d'épissage (16 %) [76]. Selon l'impact qu'elles produisent sur la fonction de la protéine CFTR, six classes de mutations ont été définies (figure 8).

➤ Classe I

Ces mutations conduisent à une absence d'expression de la protéine CFTR à la surface de la membrane apicale des cellules épithéliales. Cette classe inclut les mutations non-sens, les insertions-délétions, et les anomalies qui induisent l'apparition d'un codon stop prématuré (anomalies d'épissage et mutations décalant la phase de lecture). Cela a pour conséquence la formation d'ARN messager instables, rapidement dégradés, et un arrêt de synthèse de la protéine lors de la phase de traduction.

Les mutations de la classe 1 représentent 5 à 10 % des mutations de la CFTR [77].

➤ Classe II

Les mutations de cette classe entraînent des anomalies du trafic intracellulaire de la CFTR, ainsi qu'un défaut de maturation et une dégradation prématurée de cette protéine. La mutation la plus fréquente, F508del, appartient à cette classe. En Europe et en France, 80 % des patients sont porteurs de cette mutation sur au moins un allèle [77].

➤ Classe III

Les mutations de la classe 3 entraînent une altération de régulation de la CFTR (tel un défaut de fixation ou d'hydrolyse de l'ATP). La protéine est exprimée à la membrane apicale des cellules, mais la fonction canal ionique est défectueuse. Ce sont souvent des mutations faux-sens situées au niveau des domaines de liaison à l'ATP (NBF), et elles sont présentes sur au moins un allèle chez 5 à 6 % des patients dans le monde [77].

➤ Classe IV

Il s'agit de mutations faux-sens localisées dans les régions transmembranaires. Elles provoquent une altération de la conductance du canal CFTR. C'est le cas des mutations R117H, R334W et R347P.

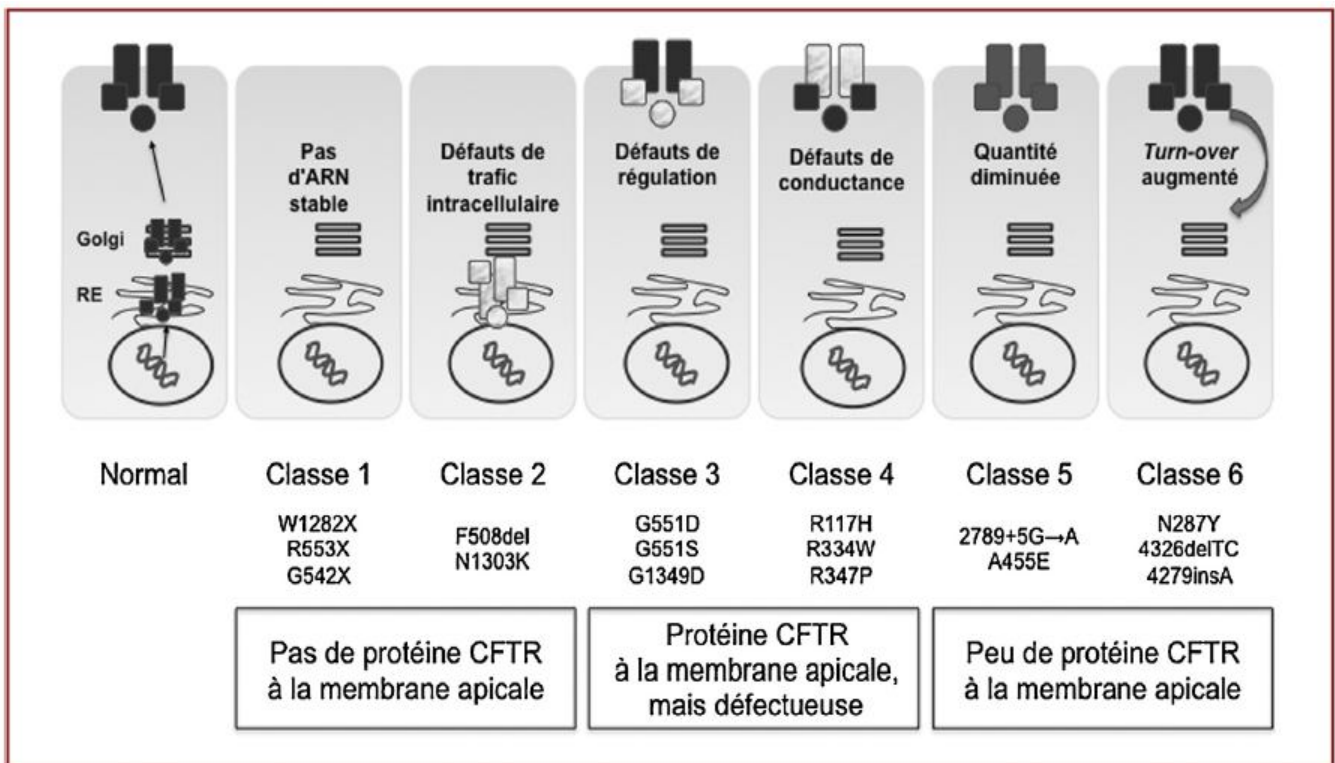
Dans la plupart des cas, cette classe de mutations est associée à un phénotype clinique peu sévère [78].

➤ Classe V

Les mutations de cette classe altèrent la stabilité de l'ARNm, ce qui conduit à une diminution de la quantité de protéine CFTR fonctionnelle à la membrane apicale. Ces mutations affectent souvent les sites d'épissage, c'est le cas du polymorphisme (TG)13T5 dans l'intron 8 [79].

➤ Classe VI

Les mutations de cette classe provoquent l'instabilité de la protéine CFTR à la membrane apicale [77].



**Figure 8** : les différentes classes de mutations du gène CFTR [77].

Classe I : défaut de synthèse, classe II : défaut de maturation et dégradation prématurée, classe III : défaut de régulation, classe IV : défaut de conductance, classe V : protéine normale mais en quantité diminuée, classe VI : défaut de stabilité et turn-over excessif. Des exemples de mutations selon la classe sont donnés. Les classes de mutation I, II, V et VI entraînent des anomalies de la quantité de la protéine CFTR présente à la membrane apicale. Les mutations de classe III et IV entraînent des défauts de fonction de la protéine CFTR exprimée à la membrane apicale. Les mutations des classes IV, V et VI sont généralement associées à un phénotype clinique moins sévère que les mutations des classes I, II ou III.

### **III.4.2. La mutation F508del :**

C'est la mutation la plus fréquente, elle correspond à la suppression de 3 nucléotides dans l'exon 10, ce qui induit la perte d'une phénylalanine en position 508. La protéine mutante F508del-CFTR est une protéine instable et inefficace. Elle est rapidement dégradée [80]. La conséquence majeure est la rétention de la protéine mutante dans le réticulum endoplasmique (RE) et son absence au niveau de la membrane plasmique [81].

Cette mutation est associée à une forme sévère de la maladie.

### **III.5. Corrélations génotype-phénotype dans la mucoviscidose :**

La découverte des mutations du gène CFTR a, depuis 20 ans, ouvert un champ nouveau de recherche qui nous permet de mieux comprendre les relations entre le génotype et le phénotype, et par là même, de mieux comprendre l'influence respective de la génétique et de l'environnement dans la variabilité de l'expression clinique observée chez les patients atteints de mucoviscidose [82, 83].

Selon leur impact sur la fonction de la protéine, on considère de façon un peu schématique que les mutations peuvent être classées en «mutations sévères» où l'on range les mutations de classe I, II et III, ou en «mutations peu sévères» où l'on retrouve les mutations de classe IV, V, et VI.

Les mutations dites sévères sont associées, sur le plan phénotypique, à une insuffisance pancréatique et à une atteinte pulmonaire qui débute dans l'enfance. Ce sont les formes de présentation classique de la maladie et les patients homozygotes F508del en sont les exemples les plus fréquemment rencontrés.

En revanche, l'association d'une mutation que l'on qualifie de peu sévère et d'une mutation sévère, ou l'association de deux mutations peu sévères conduit en règle générale à une suffisance pancréatique et à une colonisation pulmonaire plus tardive par le *Pseudomonas aeruginosa*. Cette forme d'expression clinique plus modérée se traduit pour ces patients par une espérance de vie de 50 ans alors qu'elle se situe autour de 30 ans pour les formes sévères [44].

Ces données sont établies à partir de larges échantillons de patients (généralement issus des registres de mucoviscidose) [84]. Si elles sont parfaitement vérifiées statistiquement, il n'en demeure pas moins que l'on peut observer une grande variabilité à l'échelle individuelle. Ainsi, un patient donné porteur de deux mutations sévères peut parfaitement présenter un phénotype relativement «peu sévère» pendant de nombreuses années et, à l'inverse, la présence d'une mutation qualifiée à priori de «peu sévère» chez un patient peut parfois s'accompagner d'une évolution rapide vers l'insuffisance respiratoire terminale. Ces données de corrélation génotype/phénotype doivent être maniées avec prudence car, si elles sont globalement vraies lorsque l'on analyse un groupe de patients, elles doivent être utilisées avec la plus grande précaution à l'échelle individuelle [44].

Au-delà des mutations portées par le patient, la variabilité de l'expression de la maladie est aussi largement influencée par des facteurs d'environnement (tabagisme, pollution, acquisition de micro-organismes pathogènes, facteurs socioéconomiques, compliance au traitement, etc.) [85, 86] et par d'autres facteurs génétiques que l'on appelle des gènes modificateurs (gènes impliqués dans la réponse immunitaire, l'inflammation, etc.) [87].

### **III.6. Les gènes modificateurs dans la mucoviscidose :**

La stratégie la plus développée actuellement pour identifier les gènes modificateurs dans la mucoviscidose repose sur l'approche gène candidat. Le choix des gènes d'intérêt est fondé sur la compréhension physiopathologique de l'atteinte des différents organes [76]. Nous allons nous intéresser dans ce travail aux gènes de la défense antimicrobienne et de la réponse immuno-inflammatoire et antioxydante.

#### **III.6.1. 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 [88]. Les gènes pouvant moduler la réponse aux infections sont donc candidats à modifier l'atteinte pulmonaire dans la mucoviscidose.

##### **III.6.1.1. Mannose binding lectin :**

La mannose binding lectin (MBL), codé par le gène MBL2, appartient à la famille des collectines et participe à la défense immunitaire innée [89]. 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. Plusieurs études ont montré que les patients atteints de mucoviscidose et porteurs de l'allèle MBL2-0 avaient des fonctions pulmonaires, respiratoires et hépatiques plus altérées, ainsi qu'une diminution estimée à huit ans de leur survie [89, 90, 91].

### **III.6.1.2. Monoxyde d'azote :**

Le monoxyde d'azote (NO) joue un rôle important dans la défense antimicrobienne contre le *P. aeruginosa*, il est produit grâce à l'action d'un groupe d'enzymes appelées NO synthases (NOS) [76]. On connaît actuellement trois isoformes de NOS : NOS neuronale (NOS1), NOS inductible (NOS2) et NOS endothéliale (NOS3) [92]. Les trois variants sont exprimés dans les voies aériennes. Habituellement, le taux de NO exhalé est élevé dans des conditions inflammatoires comme les broncheectasies ou l'asthme, alors qu'il est diminué dans la mucoviscidose [93]. Texereau et coll. ont décrit une association entre un polymorphisme du gène NOS1 (répétition d'un tri-nucléotide AAT dans le deuxième intron) et le déclin de la fonction pulmonaire chez 59 patients atteints de mucoviscidose [94].

### **III.6.2. 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 [95]. Cette inflammation étant médiée par un certain nombre de cytokines, les gènes codant pour ces protéines font partie des gènes modificateurs potentiels.

### **III.6.2.1. 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 [96]. Certaines études ont démontré une relation inverse entre le taux de TNF- $\alpha$  dans les expectorations de patients et leur fonction pulmonaire [97]. Le gène du TNF- $\alpha$  est localisé sur le chromosome 6 et un polymorphisme a été décrit dans la région promotrice conduisant à individualiser deux allèles, TNF1 et TNF2 [76]. Le niveau de transcription de TNF- $\alpha$  est deux fois plus élevé chez les sujets porteurs de l'allèle TNF-2 [98]. Des travaux menés chez des sujets adultes ont rapporté une fréquence accrue de l'allèle TNF2 chez les patients développant un tableau de bronchite chronique [99, 100].

### **III.6.2.2. Le transforming growth factor- $\beta$ :**

Le transforming 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 [101, 102]. Plusieurs polymorphismes ont été décrits pour le gène TGF- $\beta$  dont certains influencent le taux de production de la cytokine TGF- $\beta$ , parmi lesquels il ya ceux qui sont au niveau des codons 10 (mutation leucine-proline) et 25 (mutation arginine-proline) ainsi qu'au niveau du promoteur en position -509C/T [103]. De nombreuses études ont montré une association entre les polymorphismes au niveau du codon 10 et en position -509 de TGF- $\beta$  et la sévérité de l'atteinte pulmonaire [76].

### **III.6.2.3. 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- $\beta$  [104, 105]. Le gène codant pour l'ACE est situé sur le chromosome 17. Un polymorphisme de ce gène consiste en une insertion-délétion (I-D) au niveau de l'intron 16, l'allèle D étant associé à des taux plus élevés d'ACE sériques [104]. Arkwright et coll, ont montré que les patients fort producteurs d'ACE (D-D) avaient un risque accru de développer une hypertension portale [106]. 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.

### **III.6.2.4. L'interleukine-10 :**

L'interleukine-10 (IL-10) est décrite le plus souvent comme une cytokine immunosuppressive et anti-inflammatoire. Cependant, selon les situations et les types cellulaires, elle peut exercer une action immunostimulante [76].

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* [107, 108]. Trois polymorphismes situés dans la région promotrice ont été étudiés (-1082G/A, -819T/C et -592C/A) et corrélés au taux de production d'IL-10 [109]. Une autre étude suggère que des variants alléliques de l'IL-10 prédisposeraient les patients atteints de mucoviscidose aux infections à *Aspergillus fumigatus* ainsi qu'au développement d'aspergillose bronchopulmonaire allergique [76].

### **III.6.2.5. Antigènes HLA :**

Les gènes du système HLA de classe II ont été impliqués dans la réponse allergique, en particulier médiée par les IgE [110, 111]. Compte tenu de la fréquence des manifestations allergiques chez les patients atteints de mucoviscidose, ces gènes ont été étudiés en tant que potentiels gènes modificateurs. Aron et coll. ont étudié les polymorphismes des gènes HLA DR7 et DR4 chez 98 adultes atteints de mucoviscidose [112]. Dans le système HLA de classe II, cette équipe avait rapporté une augmentation des antigènes HLA DR4 et DR7 chez des patients atopiques ou asthmatiques [113]. Ils ont montré que l'allèle HLA DR7 était plus fréquent et l'allèle HLA DR4 moins fréquent chez les patients colonisés à *Pseudomonas 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 [112].

### **III.6.3. Les gènes associés au système élastase–antiélastase :**

Un des premiers gènes à avoir été étudié est l' $\alpha$ -1-antitrypsine, enzyme inhibitrice de protéases. Cette enzyme, en se fixant sur l'élastase des neutrophiles, inhibe ses effets délétères, en particulier la destruction du tissu pulmonaire et l'élimination de germes pathogènes comme le *Pseudomonas aeruginosa* [76]. Les déficits en  $\alpha$ -1-antitrypsine ont été associés à des emphysèmes pulmonaires, des dilatations de bronches ou encore des pathologies hépatiques. Des taux élevés d'élastase des neutrophiles ont été retrouvés dans les voies respiratoires de patients atteints de mucoviscidose [95]. Un déficit en  $\alpha$ -1-antitrypsine dans la mucoviscidose provoque un excès d'élastase au niveau pulmonaire et conduit donc à une pathologie respiratoire plus sévère [76].

#### **III.6.4. Les gènes associés au système oxydants–antioxydants :**

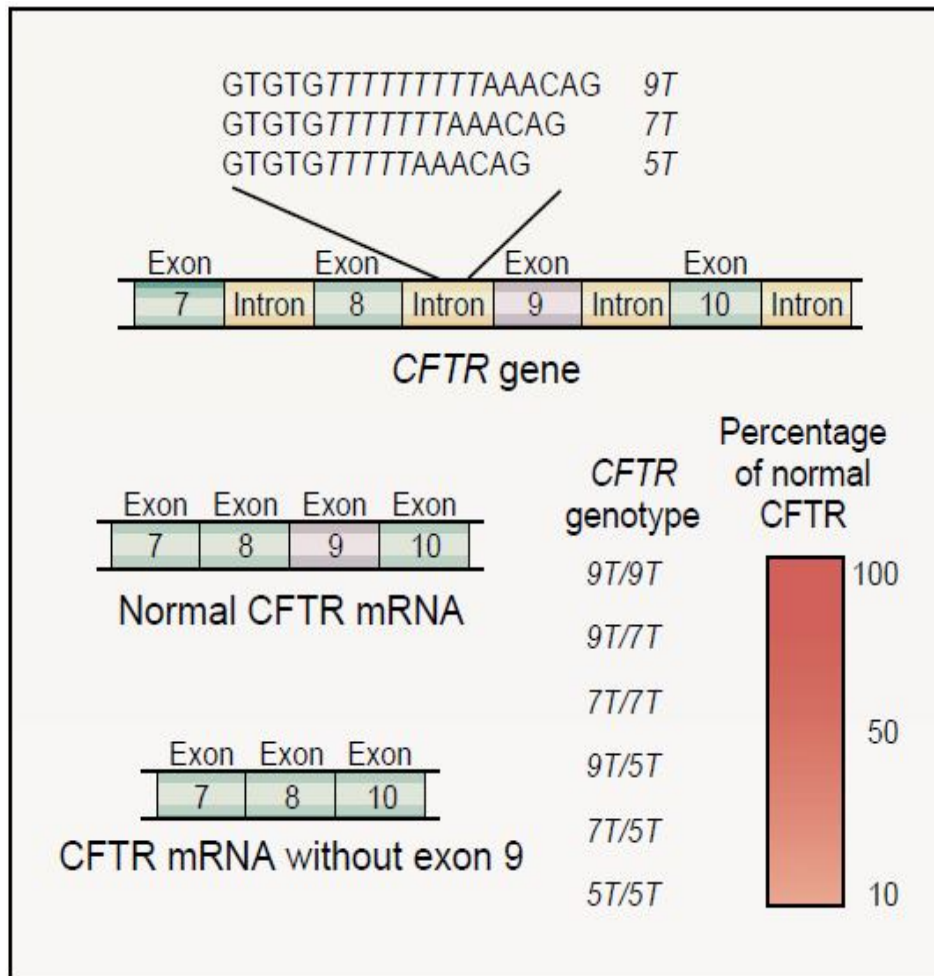
Les glutathion-S-transférases (GST) représentent une famille d'enzymes détoxifiantes qui catalysent la conjugaison d'une grande variété d'électrophiles et de xénobiotiques avec la GSH (forme réduite du glutathion). CFTR aurait un rôle majeur dans le transport de la forme réduite du glutathion (GSH) pouvant expliquer l'existence d'une altération de la défense antioxydante chez les patients atteints de mucoviscidose. Une de ces enzymes, GSTM1 a trois allèles GSTM1-A et -B fonctionnels et GSTM1-0 non fonctionnel [114]. Flamant et coll. ont pu observer dans une cohorte de 149 enfants atteints de mucoviscidose que le génotype GSTM3 A/A était significativement associé à une atteinte respiratoire plus sévère, objectivée par des mesures d'explorations fonctionnelles respiratoires à l'âge de neuf ans [115]. L'étude des autres isoformes de GST a permis de montrer une influence du polymorphisme de GSTP1 sur le développement de lésions hépatobiliaires : la fréquence du génotype GSTP1-Ile105/Ile105 étant significativement plus élevée chez les patients présentant une atteinte hépatique [116].

### **III.7. Implication du gène CFTR dans la stérilité masculine associée à une absence de canaux déférents :**

L'agénésie ou absence bilatérale des canaux déférents (ABCD) est rencontrée chez la plupart des sujets masculins atteints de mucoviscidose. Elle entraîne une stérilité par azoospermie excrétoire [117, 118]. Mais cette entité se rencontre également en dehors du cadre de la mucoviscidose puisqu'elle représente 10 % des stérilités masculines [119].

Peu de temps après la découverte du gène CFTR, il était rapporté que ce gène était pour une large part impliqué dans la survenue de cette absence de déférents chez le petit garçon [120]. Dans plus de 50 % des agénésies, on trouve au moins une mutation du gène CFTR et dans 30 % on trouve l'association d'une mutation et d'une seconde anomalie discrète du gène que l'on qualifie de variant [44]. L'exemple classique d'un tel type de variant est le variant 5T de l'intron 8 du gène (figure 9) qui s'accompagne d'un taux diminué d'acide ribonucléique (ARN) normalement transcrit et donc d'un taux diminué de protéine CFTR [121, 122].

De nombreuses études indépendantes ont montré que la fréquence de l'allèle T5 des patients ABCD est significativement (4 à 6 fois) plus élevée que celle de la population générale [79, 83, 121, 123].



**Figure 9** : Effets du site polymorphe (Tn) sur l'épissage du transcrit de CFTR [121].

La séquence polymorphe [poly-T (Tn)], située dans la région du site accepteur d'épissage de l'intron 8 existe en trois versions avec 5, 7 ou 9 thymidines (T5, T7 et T9, respectivement). Les allèles T7 et T9 génèrent un épissage normal, tandis que le variant T5 induit la synthèse de deux messagers, un normal avec l'exon 9 intact et l'autre avec une délétion en phase de l'exon 9.

### **III.8. Implication des mutations du gène CFTR dans d'autres pathologies :**

En plus des agénésies bilatérales des canaux déférents, d'autres anomalies que la mucoviscidose sont associées à une altération du gène CFTR. L'ensemble de ces pathologies sont appelées aujourd'hui cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related disorders (CFTR-RD) [124]. Parmi ces anomalies, on trouve certaines pancréatites chroniques idiopathiques, certaines broncho-pneumopathies chroniques [125], ainsi que certaines aspergilloses broncho-pulmonaires d'origine allergique [126].



*ASPECTS*  
*CLINIQUES*

#### **IV. Les manifestations cliniques de la mucoviscidose :**

Le gène de la mucoviscidose est exprimé au niveau de nombreuses cellules de l'organisme, ce qui explique la grande diversité clinique de cette pathologie.

##### **IV.1. Les manifestations respiratoires :**

A la naissance, le poumon est normal. Les lésions pulmonaires postnatales peuvent cependant apparaître rapidement. Elles sont liées à des infections bronchiques favorisées par les anomalies rhéologiques du mucus dues au défaut de la CFTR et à une réponse inflammatoire mal contrôlée. La mucoviscidose à l'âge adulte représente le plus souvent une forme évolutive de la mucoviscidose de l'enfant, avec une insuffisance respiratoire plus sévère et une augmentation de la fréquence des complications [127, 128].

##### **IV.1.1. Les signes cliniques :**

La symptomatologie est non spécifique, dominée par une toux chronique, accompagnée d'une expectoration purulente et visqueuse. Chez le nourrisson, il s'agit fréquemment de bronchites traînantes, à répétition. Des sibilances sont possibles. Les hémoptysies de faible abondance sont fréquentes chez l'adulte.

A l'examen clinique, l'hippocratisme digital est habituel et une dystrophie thoracique se développe parallèlement à l'installation de l'insuffisance respiratoire. La cyanose des extrémités, quand elle existe, témoigne de l'évolutivité de l'atteinte respiratoire. A l'auscultation, on peut entendre des râles crépitants et des râles bronchiques, mais les signes d'auscultation sont souvent discrets, en contradiction avec la richesse des signes radiologiques [129].

#### **IV.1.2. Evolution :**

L'évolution se fait par poussées caractérisées par une aggravation de la symptomatologie fonctionnelle respiratoire, ainsi qu'une altération de l'état général avec asthénie majeure, anorexie et amaigrissement. La fièvre, parfois élevée, est inconstante [130].

Cette évolution est émaillée de complications qui peuvent engager le pronostic vital : pneumothorax volontiers récidivant, hémoptysies parfois massives et exacerbations respiratoires aiguës au cours de surinfection bronchique [131].

#### **IV.1.3. Bactériologie :**

L'examen cytbactériologique des crachats (ECBC) fournit des renseignements fiables sur la colonisation bactérienne de l'arbre trachéobronchique. Les germes initialement retrouvés sont le staphylocoque doré et *Haemophilus influenzae*. En cours d'évolution, apparaît le *Pseudomonas aeruginosa*, fréquemment sous forme de souches mucoïdes quasi spécifiques de la mucoviscidose [129].

Les infections bronchiques peuvent initialement être éradiquées par un traitement antibiotique adapté. Cependant, après un temps variable d'éradication transitoire, l'infection devient chronique. L'atteinte respiratoire est quasi-constante à l'âge adulte et conditionne le pronostic [130].

Les souches particulièrement résistantes aux antibiotiques deviennent fréquentes chez l'adulte, il s'agit de *Pseudomonas aeruginosa* ainsi que d'autres germes à Gram négatif comme *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* et *Burkholderia cepacia* [129].

Une colonisation bronchique chronique par des champignons est également plus fréquente (*Aspergillus fumigatus*). Cette colonisation est parfois associée à une authentique aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) dont la fréquence est difficile à préciser car les critères diagnostiques se confondent en partie avec les signes de la mucoviscidose [132].

## **IV.2. Manifestations digestives :**

### **IV.2.1. Atteinte pancréatique :**

L'insuffisance pancréatique exocrine est rencontrée chez 85 % des patients. Elle est liée à l'accumulation de matériel éosinophile dans la lumière des canaux pancréatiques et à la constitution de bouchons obstructifs [42]. Les sécrétions pancréatiques sont épaisses, pauvres en eau, en bicarbonates et en enzymes pancréatiques. Il en résulte un syndrome de malabsorption des graisses qui se manifeste par une stéatorrhée (émission de selles anormalement grasses), et une carence en vitamines liposolubles E, A, D, K et en acides gras essentiels [42].

L'insuffisance pancréatique exocrine se manifeste également par des douleurs abdominales ainsi qu'une insuffisance pondérale contrastant avec un appétit conservé [42].

Des poussées de pancréatite aiguë sont possibles, essentiellement chez les patients suffisants pancréatiques.

Le dosage de l'élastase pancréatique fécale permet le diagnostic de l'atteinte pancréatique. Tandis que la mesure du débit fécal des graisses et de leur coefficient d'absorption chiffre l'importance de la mal-digestion lipidique [129].

Un diabète peut apparaître lors de l'évolution de la maladie, lorsque la fibrose pancréatique s'étend aux îlots de Langerhans et sa fréquence augmente avec l'âge. La pratique d'une hyperglycémie provoquée par voie orale est indiquée une fois par an après l'âge de 10 ans dans un but de dépistage du diabète [129].

#### **IV.2.2. Atteinte gastro-intestinale :**

Chez le nouveau-né, l'iléus méconial révèle la mucoviscidose dans 10 à 15% des cas [133]. Sa forme mineure est représentée par un retard d'émission (après 24 heures) ou l'émission prolongée (plus de 1 semaine) du méconium.

Le prolapsus rectal chez le nourrisson doit faire systématiquement évoquer le diagnostic [134].

Le syndrome d'occlusion intestinale distale est une forme mineure d'iléus méconial. Il est lié à l'obstruction partielle ou complète de l'intestin et se traduit par des douleurs abdominales répétées avec distension, constipation et anorexie. Une masse mobile est fréquemment palpée dans la fosse iliaque droite, tandis que les clichés de l'abdomen sans préparation (ASP) confirment la stase sous la forme d'une masse granitée de la fosse iliaque droite. L'iléus stercoral peut être associé ou non à une invagination [134].

Un reflux gastro-œsophagien (RGO) est observé chez environ un tiers des malades. Il est lié aux anomalies de motricité du tube digestif, à la bronchopathie et à la dénutrition [134].

### **IV.2.3. Atteinte hépato-biliaire :**

L'hépatomégalie et la cholestase biologique sont les atteintes les plus fréquentes. La cirrhose biliaire est plus rare, sa fréquence est de l'ordre de 5% [135]. Elle peut se compliquer d'hypertension portale et d'insuffisance hépatocellulaire avec risque d'hémorragie digestive [129].

La vésicule biliaire est fréquemment atrophique et la présence de lithiases vésiculaires augmente avec l'âge.

Le dosage des gamma-glutamyl-transférases ou des transaminases permet un diagnostic précoce de l'atteinte hépatique [42].

Enfin, si le pronostic reste avant tout lié à l'atteinte respiratoire, les complications de la cirrhose hépatique sont à l'origine de 3 à 8% des décès [42].

### **IV.2.4. Troubles nutritionnels :**

L'état nutritionnel est un élément clinique majeur de la surveillance, du pronostic et de la prise en charge de la maladie [136, 137]. La dénutrition est liée à un déséquilibre multifactoriel de la balance énergétique. La malabsorption des graisses et des vitamines liposolubles, l'anorexie et la fatigue, limitent les apports alors que l'infection et le travail respiratoire augmentent les dépenses énergétiques [135].

### **IV.3. Autres manifestations cliniques :**

#### **IV.3.1. Atteintes oto-rhino-laryngologiques (ORL) :**

Elle se traduit par une infection rhino-sinusienne chronique et une polypose naso-sinusienne. Les bactéries sont les mêmes qu'au niveau bronchique [130].

#### **IV.3.2. Manifestations ostéoarticulaires :**

Des arthralgies, voire des arthrites, sont plus fréquentes à l'âge adulte et peuvent se retrouver dans 5 à 10 % des cas [129].

Une ostéoporose, due à une minéralisation osseuse insuffisante est observée notamment chez les adolescents et les adultes [42].

#### **IV.3.3. Manifestations génitales :**

La puberté est retardée dans les deux sexes.

Les hommes sont stériles dans plus de 95 % des cas, en raison d'une azoospermie obstructive par atrésie bilatérale des canaux déférents (ABCD). Cependant, les testicules sont normaux et la spermatogenèse reste active. Un traitement de stérilité par injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI) peut leur être proposé [138].

Chez la femme, il n'y a pas d'anomalie morphologique de l'appareil génital, mais la fertilité est diminuée en raison d'épaississement de la glaire cervicale [138].

#### **IV.3.4. Risque accru de cancers de tube digestif :**

L'accroissement de l'espérance de vie des patients a permis de constater un risque accru de cancers digestifs comme l'adénocarcinome du côlon et du pancréas ainsi que le cholangiocarcinome des voies biliaires [139].

#### **IV.3.5. La déshydratation :**

En cas de transpiration abondante, du fait de la concentration importante des chlorures et du sodium dans la sueur, il existe un risque de déshydratation hyponatrémique, avec des conséquences graves surtout au niveau respiratoire et intestinale par augmentation de la viscosité des sécrétions. L'apport de sel et d'eau doit être systématiquement adapté aux conditions environnementales.

#### **IV.3.6. Atteintes cardiovasculaires :**

Les manifestations cardiaques sont souvent secondaires à l'hypoxie, avec un tableau d'insuffisance cardiaque aiguë ou de cœur pulmonaire chronique.

Des cas de myocardiopathies, probablement d'origine métabolique, ont été décrits chez le nourrisson [42].



# *DIAGNOSTIC*

## **V. Diagnostic de la mucoviscidose :**

### **V.1. Principes généraux :**

Le diagnostic de la mucoviscidose est essentiellement suggéré par des 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 clairement définis lors d'une conférence de consensus américaine [140].

Il faut réunir :

- une ou plusieurs caractéristiques phénotypiques
- ou antécédent familial de mucoviscidose dans la fratrie
- ou un test de dépistage néonatal positif

Et démontrer une anomalie liée au dysfonctionnement de la protéine CFTR :

- test de la sueur positif au moins à deux reprises
- ou présence de deux mutations du gène CFTR
- ou différence de potentiel nasale (DDP) positive.

### **V.2. Test de la sueur :**

Le test de la sueur reste l'examen de première intention pour le diagnostic de la mucoviscidose. Il consiste à mesurer les concentrations en chlorures dans la sueur. Et il se déroule en 3 étapes : stimulation de la sudation par iontophorèse à la pilocarpine, recueil de la sueur et dosage des chlorures sudoraux [1].

## **V.2.1. Les étapes du test de la sueur :**

### **V.2.1.1. Stimulation de la sudation :**

En 1959 Gibson et Cooke mettent au point la technique de stimulation par iontophorèse à la pilocarpine [12], qui est encore considérée comme méthode de référence au niveau international [1]. La pilocarpine est une drogue cholinergique qui stimule les glandes sudoripares. L'iontophorèse facilite sa pénétration dans la peau vers les glandes sudoripares. Cette iontophorèse est réalisée à l'aide d'un ampèremètre à ionisation muni de deux électrodes. La jonction électrique est réalisée par des compresses imbibées d'une solution de nitrate de pilocarpine sous l'anode et d'une solution d'acide sulfurique sous la cathode, ce qui permet la migration de la pilocarpine, sous forme cationique de l'anode (pôle+) vers la cathode (pôle-) et sa pénétration sous une faible épaisseur de peau jusqu'aux glandes sudorales. La concentration en pilocarpine, l'intensité électrique et la surface de stimulation conditionnent la durée de stimulation. L'endroit le plus propice est la face interne du bras, ou, chez le nourrisson, la face interne de la cuisse ou le mollet. L'application du courant est en général automatisée pour éviter tout risque de brûlure. En cas de stimulation manuelle, un courant de 0,5 à 4 mA est appliqué pendant 3 à 5 minutes [1]. Les électrodes doivent toujours être du même côté du corps. La peau doit être saine, sans écorchure ni eczéma et préalablement nettoyée. Le manipulateur doit éviter tout contact avec la zone de stimulation. Les peaux noires, plus épaisses, peuvent être desquamées au préalable [141].

### **V.2.1.2. Recueil de la sueur :**

Le recueil de la sueur est une étape délicate car il faut éviter toute souillure ou évaporation. Le débit de sueur doit être suffisant pour aboutir à une composition stabilisée en électrolytes. En effet, si celui-ci est trop faible, la réabsorption est trop importante, ce qui comporte un risque de faux négatifs [142]. Différentes méthodes de recueil sont disponibles :

#### **V.2.1.2.1. Recueil sur papier filtre :**

C'est la technique de recueil décrite dans la méthode de Gibson et Cooke, on utilise un papier filtre Whatman sans cendre (no 40/42/44), préalablement pesé et maintenu sur la zone stimulée grâce à un pansement entièrement occlusif pendant 20 à 30 min [12]. Le papier filtre est ensuite retiré à l'aide de pinces et immédiatement mis dans l'erlenmeyer bouché qui a servi à le peser. Les conditions de température et de pression atmosphérique pour les pesées doivent être identiques. Un minimum de 80 mg de sueur est nécessaire pour la fiabilité du dosage [1].

#### **V.2.1.2.2. Recueil sur cupule :**

L'utilisation d'une cupule (Exsupatch<sup>®</sup>) permet de concentrer les gouttelettes de sueur sur la peau. Afin d'éviter l'évaporation pendant le recueil, le système de recueil est recouvert d'un film imperméable. La quantité minimale de sueur nécessaire pour une bonne fiabilité est de 10 à 15 ml [141]. La quantité de sueur secrétée ne peut pas être mesurée et doit être appréciée visuellement, ce qui représente un inconvénient pour l'interprétation des résultats et n'autorise pas son emploi à titre diagnostique [1].

### **V.2.1.2.3. Recueil par microcapillaire non mouillant :**

La méthode de recueil par microcapillaire non mouillant (Macroduct<sup>®</sup>) en contact direct avec la peau permet le recueil de la sueur par capillarité au fur et à mesure de sa production dans un petit tuyau souple de téflon inséré dans un collecteur fixé au bras par des bracelets de caoutchouc [143]. Une tâche de colorant bleu sur le collecteur permet d'apprécier à tout moment la quantité de sueur produite. Un remplissage minimum de 3 spires (20 mL) est nécessaire. En moyenne, 20 à 30 minutes suffisent pour collecter 20 à 80 mL de sueur [1]. Ce mode de recueil permet d'éviter la contamination par le manipulateur et de réduire la réabsorption ou l'évaporation de la sueur.

### **V.2.1.3. Dosage des ions chlorures :**

Les méthodes telles que la titrimétrie, la potentiométrie et la coulométrie permettent le dosage spécifique de l'ion  $\text{Cl}^-$  alors que la conductimétrie mesure la conductivité des électrolytes sudoraux, majoritairement représentés par l'ion  $\text{Cl}^-$ .

#### **V.2.1.3.1. Les méthodes de dosage spécifique de l'ion $\text{Cl}^-$ :**

##### **V.2.1.3.1.1. La titrimétrie :**

C'est la méthode de référence, après extraction à partir du papier filtre par dilution de la sueur dans un volume exactement mesuré d'eau ultrapure, le titrage est réalisé selon la méthode modifiée de Schales et Schales avec une solution de nitrate mercurique (0,01 N) en milieu acide nitrique et en présence d'un indicateur coloré, la diphénylcarbazonne [1]. Le virage de l'indicateur coloré (de l'orange au violet) est apprécié visuellement.

#### **V.2.1.3.1.2. La coulométrie (Chloridomètre 926®) :**

Elle est basée sur la formation de chlorure d'argent entre les ions  $\text{Ag}^+$  libérés à partir d'une électrode d'argent et les ions  $\text{Cl}^-$  contenus dans le prélèvement de la sueur. L'analyseur est étalonné préalablement avec un étalon commercial à 100 mmol/l de chlorure de sodium ( $\text{NaCl}$ ) [144] et contrôlé avec 2 niveaux de concentration (25 et 50 mmol/l  $\text{Cl}^-$ ). Cette technique est validée par la fédération américaine de mucoviscidose et bénéficie, à l'opposé de la titrimétrie, d'une standardisation des réactifs et de l'appareillage [1].

#### **V.2.1.3.1.3. La potentiométrie directe :**

La potentiométrie directe grâce à une électrode sélective aux  $\text{Cl}^-$  (Orion® , Exsudose®) permet un dosage électrochimique in situ, par contact direct de l'électrode avec la goutte de sueur [1]. Le principe repose sur la production d'un courant proportionnel à la concentration de la sueur en  $\text{Cl}^-$ , mesurée par rapport à une électrode de référence et exprimée en millimoles par litre de  $\text{Cl}^-$ . C'est une méthode manipulateur-dépendante car la pression de l'électrode sur la peau au moment du dosage peut interférer sur les résultats [145].

#### **V.2.1.3.1.4. La potentiométrie indirecte :**

La potentiométrie indirecte réalisée sur des automates multiparamétriques nécessite un volume de sueur important, ce qui limite son utilisation.

#### **V.2.1.3.2. Le dosage indirect de l'ion chlorure :**

La conductimétrie (Wescor®) mesure la conductivité de l'ensemble des ions de la sueur. La mesure est effectuée soit par introduction de l'échantillon de sueur (minimum 20 mL) dans la cellule du Sweat Check (Macroduct), soit in situ dans un capteur (Nanoduct). Le résultat est exprimé en millimoles

équivalent NaCl par litre (mmol Eq NaCl/l). Il existe une table de correspondance entre les valeurs obtenues par conductimétrie et celles du dosage de  $\text{Cl}^-$ , pour des valeurs de 30 à 60 mmol/l  $\text{Cl}^-$  [146]. En dehors de cette zone, la relation entre les résultats obtenus par les 2 techniques n'est pas constante [146]. Des valeurs usuelles sont maintenant bien définies [145, 146].

### **V.2.2. Les résultats du test de la sueur :**

L'interprétation des résultats doit tenir compte des modalités opératoires et des renseignements cliniques. Les valeurs seuils et usuelles diffèrent entre le dosage de l'ion  $\text{Cl}^-$  seul et celui des ions de la sueur (Tableau II et III). Lorsque la valeur de la concentration en chlore est inférieure à 40 mmol/L, le test est normal ; supérieure à 60 mmol/L, il est positif ; entre 40 et 60 mmol/L, le test est douteux, donc il faut le répéter et s'aider d'autres arguments cliniques et paracliniques. Chez les nourrissons de moins de 3 mois et dans le cadre du dépistage néonatal de la mucoviscidose, des valeurs supérieures à 30 mmol/L de chlorure seraient à prendre en compte et nécessiteraient de poursuivre l'exploration [147].

En cas de dosage par conductimétrie, les valeurs normales sont situées en dessous de 60 mmol Eq NaCl/l et les valeurs pathologiques au-dessus de 90 mmol Eq NaCl/l. En cas de dosage supérieur ou égal à 50 mmol Eq NaCl/l, le test sera systématiquement vérifié par un test mesurant spécifiquement le  $\text{Cl}^-$  sudoral [1].

La technique de Gibson-Cooke reste la méthode de référence, les autres techniques sont intéressantes comme test de dépistage [148].

**Tableau II :** Valeur de référence de la concentration en ions chlorures de la sueur, obtenue par titrimétrie, coulométrie, potentiométrie [147].

Valeurs usuelles	< 40 mmol/L
Valeurs intermédiaires	40 à 60 mmol/L
Valeurs pathologiques	> 60 mmol/L

**Tableau III :** Valeur de référence de la concentration en ions de la sueur, obtenu par conductimétrie [147].

Valeurs usuelles	< 60 mmol Eq NaCl/l
Valeurs intermédiaires	60 à 90 mmol Eq NaCl/l
Valeurs pathologiques	> 90 mmol Eq NaCl/l

### **V.2.3. Les Causes d’erreur du test de la sueur :**

#### **V.2.3.1. Les faux négatifs :**

Les causes de faux négatifs sont les suivantes : erreur technique (quantité insuffisante de sueur, erreur de manipulation), œdème, traitement minéralcorticoïde. Dans ces cas, il faudra rechercher des arguments cliniques et paracliniques en faveur du diagnostic (différence de potentiel nasale, biologie moléculaire) [148].

### V.2.3.2. Les faux positifs :

Certaines pathologies peuvent induire une augmentation des chlorures sudoraux en dehors de la mucoviscidose, telles les troubles hydro-électrolytiques généraux, la malnutrition, la présence d'œdèmes, ou certaines affections cutanées exsudatives comme l'eczéma (tableau IV).

**Tableau IV** : Les pathologies associées avec une augmentation du chlorure sudoral en dehors de la mucoviscidose [1].

Troubles hydro-électrolytiques : déshydratation, diabète insipide néphrogénique, insuffisance surrénalienne non traitée, pseudo-hypoaldostéronisme, syndrome de Debré-Fibiger
Perfusions de chlorure de sodium
Malnutrition
Insuffisance antéhypophysaire, hypothyroïdie non traitée
Affections cutanées : eczéma, brûlures, dysplasies ectodermiques
Pathologies diverses : métaboliques (fucosidose, glycosidose de type I), hypogammaglobulinémie, mucopolysaccharidose de type I, syndrome de Klinefelter, syndrome de Mauriac
Prises médicamenteuses : Corticoïdes par voie générale ou locale N-acétylcystéine Prostaglandines

Dans le cadre du dépistage néonatal, il est préconisé d'avoir deux résultats de test de la sueur. Dans tous les cas, un deuxième test est recommandé lorsque le résultat n'est pas celui attendu par le phénotype et/ou le génotype [149].

Tout résultat anormalement élevé (> 150 mmol/L de chlorure) devra faire rechercher un problème de contamination ou un problème analytique.

Toute différence de plus de 20 % entre les résultats de 2 tests devra être interprétée en fonction de tous les paramètres d'exécution du test : âge, poids de l'enfant, qualité de la stimulation, quantité de sueur recueillie, technique de dosage utilisée et état du patient.

En cas de valeurs intermédiaires entre 30 et 60 mmol/L de chlorure, ne permettant pas d'exclure le diagnostic de mucoviscidose, il sera proposé de renouveler le test de la sueur entre 3 et 6 mois après le premier test et de rechercher les mutations du gène CFTR. En effet, des patients atteints de mucoviscidose peuvent avoir des concentrations sudorales de chlorure intermédiaires, en particulier s'ils sont porteurs des mutations 3849+10Kb C>T ou A455E [150].

Pour éviter les erreurs, le test doit être réalisé en dehors de tout état fébrile, déshydratation ou œdème et sur une zone cutanée saine. Il pourra être pratiqué chez l'enfant lorsqu'il aura atteint le poids de 3,5 kg et qu'il sera âgé de plus de 3 semaines [147].

Les pays ayant mis en œuvre le dépistage néonatal de la mucoviscidose ont émis des recommandations pour le test de la sueur [147]. L'essentiel de ces recommandations est résumé dans le tableau V.

**Tableau V** : Recommandation pour le test de la sueur [151].

- 
- La méthode de Gibson et Cooke, utilisant la iontophorèse à la pilocarpine couplée à la titrimétrie de Schales et Schales est la méthode de référence.
  - Le test doit être assuré au moins 2 jours par semaine avec un délai d'attente inférieur à 2 semaines.
  - Il doit être réalisé par un personnel expérimenté qui en pratique au moins 10 par an.
  - Il doit être exécuté dans son intégralité, selon un protocole stricte, par le même opérateur qui assure la validation technique du dosage.
  - Le débit de sueur doit dépasser  $1\text{g/m}^2/\text{min}$  et la quantité recueillie 100 mg.
  - Des échantillons insuffisants ne doivent pas être analysés ni mis en commun pour l'analyse.
  - La méthode de dosage doit être sensible entre 5 et 150 mmol/L. Un taux supérieur à 150 mmol/L doit faire rechercher une erreur dans les manipulations.
  - Le coefficient de variation d'une mesure à l'autre doit être inférieur ou égal à 5 %
  - La sueur doit être récoltée en moins de 30 minutes. La prolongation du temps de collecte augmente le risque d'évaporation ou de phénomènes de réabsorption.
  - Le test de la sueur peut être effectué dès l'âge de 3 semaines, à partir d'un poids de 3 Kg chez un nouveau-né normalement hydraté.
  - Le test doit être différé en cas de pathologie aiguë, de déshydratation, d'œdème ou de dénutrition sévère ou en cas de prise de corticoïdes systémiques.
  - Chez le nourrisson de moins de 3 mois, un taux de chlorures supérieur à 30 mmol/L mérite d'être contrôlé à distance.
  - Le diagnostic exige deux tests positifs à un temps différent.
-

### **V.3. Différence de potentiel nasale :**

Le transport actif d'ions à travers l'épithélium des voies aériennes humaines génère une différence de potentiel (DDP) transépithéliale qui peut être mesurée in vivo au niveau de la muqueuse nasale [152].

Chez les patients atteints de mucoviscidose, la DDP nasale se différencie nettement de celle des sujets sains, du fait des anomalies des transports ioniques transépithéliaux [148]. Cette mesure a donc été proposée comme test diagnostique de la mucoviscidose.

#### **V.3.1. Principe et méthodes :**

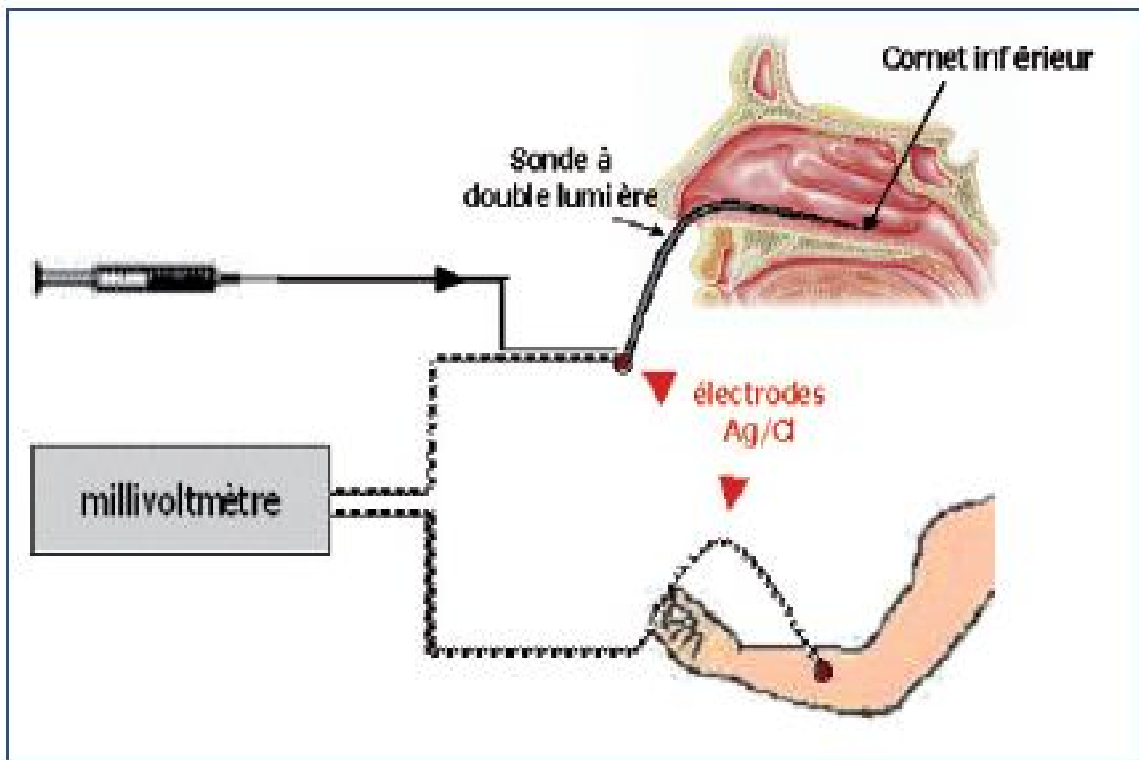
La DDP nasale est mesurée par un millivoltmètre à haute impédance entre 2 électrodes. L'une est placée en contact avec le pôle basal des cellules épidermiques, après une abrasion légère de l'épiderme. L'autre est en contact avec le pôle apical des cellules de l'épithélium cilié nasal [152].

Les procédures les plus utilisées ont été détaillées par Knowles et coll, [153] et Schuler et coll, [154]. L'électrode dite de référence est en contact avec la peau abrasée par l'intermédiaire d'une pâte conductrice. L'électrode exploratrice baigne dans la pâte conductrice diluée et est ainsi reliée à une sonde à double lumière qui est introduite dans le nez. L'une des lumières de la sonde est remplie de la pâte conductrice diluée et l'autre est perfusée par une solution salée type Ringer (figure 10).

La DDP nasale qui doit être stable pendant au moins 5 secondes est mesurée le plus souvent sur le plancher du cornet inférieur où prédominent les cellules ciliées, là où les valeurs sont les plus négatives. La DDP nasale basale reflète essentiellement le transport du sodium. Il est possible d'étudier les autres

composantes des transports ioniques transépithéliaux en perfusant par la sonde nasale des agents actifs sur le transport ionique [152] :

- une solution d'amiloride qui est un inhibiteur des canaux sodiques
- une solution d'amiloride sans chlorures qui en stimulant le transport des chlorures à travers l'épithélium permet d'apprécier la perméabilité de la muqueuse nasale aux chlorures
- puis une solution d'amiloride et d'isoprénaline diluée dans la solution sans chlorures. L'isoprénaline est un  $\beta$ -agoniste qui, en augmentant la concentration cellulaire d'AMPc, stimule le transport des chlorures liés à la CFTR.



**Figure 10** : Schéma de mesure de la différence de potentiel nasal transépithélial [152].

Chez l'enfant, la technique est limitée par la nécessité d'une immobilisation prolongée et surtout le risque d'aspiration nasopharyngée. Ceci a conduit à des modifications de la technique validée chez l'adulte, notamment l'utilisation d'un cathéter nasal de diamètre plus petit, ainsi que la diminution du débit et de la durée du test [155].

### **V.3.2. Interprétation des résultats :**

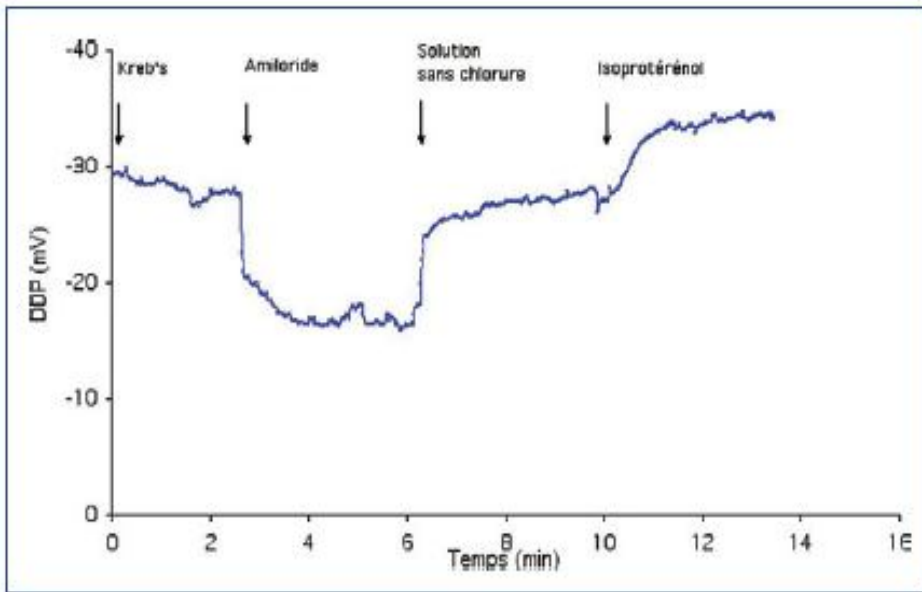
La DDP nasale est une valeur négative exprimée en mV. Elle correspond à la mesure d'une différence de potentiel transépithélial. Ainsi, en cas d'abrasion de l'épithélium nasal, la DDP devient nulle. L'examen ne peut donc être considéré comme fiable que s'il a été réalisé sur un épithélial nasal non lésionnel. Il doit être pratiqué à distance (environ 1 mois) de toute rhinite infectieuse ou allergique, de tout phénomène inflammatoire ou d'irritation mécanique (sonde à oxygène), de tout traitement local ou général par corticoïdes à doses élevées.

La DDP nasale basale qui reflète le transport épithélial de sodium est chez le patient atteint de mucoviscidose, approximativement 2 fois supérieure (-40 à -50 mV environ) à celle observée chez le sujet sain (-15 à -25 mV environ) (figure 11 et 12).

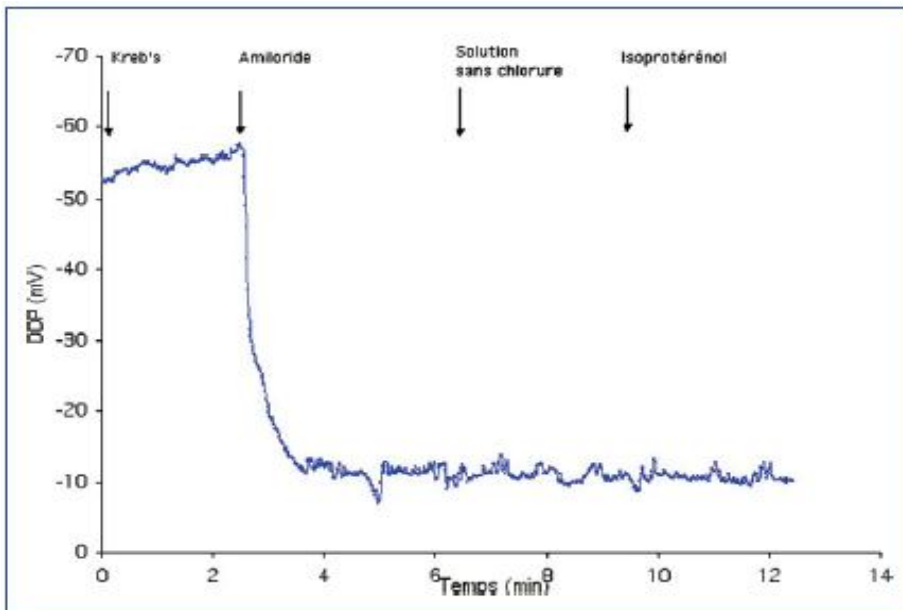
En réponse à la perfusion d'amiloride, la DDP nasale (en valeur absolue) diminue et cette inhibition est environ 2 fois plus importante chez le sujet atteint de mucoviscidose que chez le sujet sain (figure 11 et 12).

Sous perfusion d'une solution sans chlorures, il existe une hyperpolarisation chez le sujet sain. Chez le patient atteint de mucoviscidose, très peu d'effet est observé, ce qui reflète la diminution de la perméabilité de l'épithélium respiratoire aux ions chlorures dans la maladie (figure 11 et 12).

En réponse à la perfusion d'isoprotérénol, on observe une hyperpolarisation lente de la différence de potentiel nasal chez le sujet sain atteignant un maximum à 3 min environ. Peu d'effet ou un effet faible et transitoire sont observés chez le patient atteint de mucoviscidose (figure 11 et 12).



**Figure 11** : Différence de potentiel nasal chez un sujet sain [152].



**Figure 12** : Différence de potentiel nasal chez un patient atteint de mucoviscidose [152].

Une élévation de la DDP nasale basale est fortement évocatrice de mucoviscidose. En revanche, une DDP nasale basale normale ne permet pas d'écarter formellement le diagnostic. La présence d'une forte réponse à la solution sans chlorure est un argument important contre le diagnostic de mucoviscidose. La réponse qui permet de mieux discriminer entre les sujets sains et les patients atteints de mucoviscidose est la réponse combinée à la solution sans chlorure et à l'isoprotérénol [153].

Plusieurs études ont rapporté une relation entre la DDP nasale et la gravité de la maladie. L'existence de transports résiduels de chlorures semble liée à une fonction respiratoire relativement conservée [156, 157]. D'autres études ont montré que le statut pancréatique était lié aux transports de chlorures, alors que la fonction respiratoire était plutôt liée au transport du sodium [158, 159]. Il a été montré récemment une relation entre la DDP nasale et la sévérité fonctionnelle des mutations du gène CFTR [160].

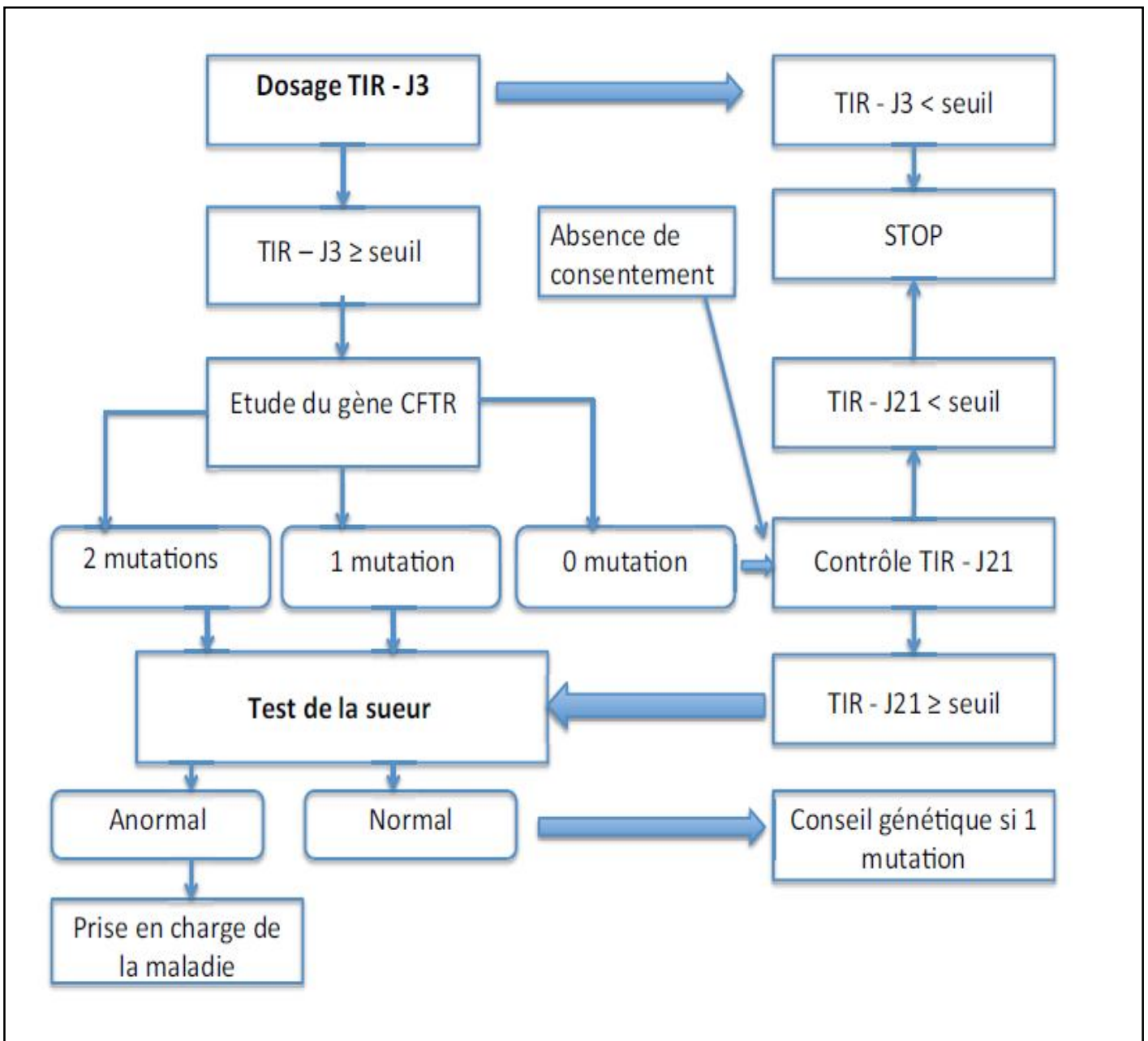
En conclusion, la mesure de la DDP nasale constitue une aide au diagnostic de mucoviscidose, surtout dans les cas difficiles non élucidés par le test de la sueur. Cependant, il faut retenir qu'il s'agit d'un examen de technique difficile, parfois long et nécessitant un personnel entraîné.

#### **V.4. Le dépistage néonatal de la mucoviscidose :**

Le dépistage néonatal (DNN) de la mucoviscidose repose sur le dosage radio-immunologique d'une enzyme pancréatique, la trypsine immunoréactive (TIR), dans une goutte de sang séché, prélevée au talon du nouveau-né au troisième jour après la naissance et recueillie sur papier buvard [44]. Lorsque le taux de la trypsine est élevé (supérieur au seuil), ce test sera complété par la recherche des mutations les plus fréquentes du gène CFTR, ou par un contrôle de la TIR à 3 semaines de vie si aucune mutation n'a été identifiée (figure 13).

Les enfants dont le test de dépistage est positif (présence d'au moins une mutation ou TIR élevée à 3 semaines) sont adressés au centre de soins spécialisés pour la confirmation ou l'infirmité du diagnostic, la prise en charge des malades et le conseil génétique pour les familles des malades et des hétérozygotes. Il est important de retenir que la sensibilité n'est pas de 100 % et que le diagnostic de la mucoviscidose doit être évoqué en cas de symptômes compatibles même chez les enfants ayant fait l'objet d'un dépistage. A l'inverse, le test est peu spécifique (valeur prédictive positive de moins de 10 %). Un taux élevé de TIR peut s'observer en cas de prématurité, d'insuffisance rénale ou simplement chez des hétérozygotes pour les mutations du gène CFTR [161].

L'avantage du dépistage néonatal c'est qu'il permet de diagnostiquer précocement la maladie et d'assurer la prise en charge précoce des enfants atteints et par conséquent l'amélioration de leur qualité de vie, leur état nutritionnel, ainsi que leur fonction respiratoire [42].



**Figure 13** : Algorithme du dépistage néonatal de la mucoviscidose [162].

### **V.5. Le dépistage prénatal de la mucoviscidose :**

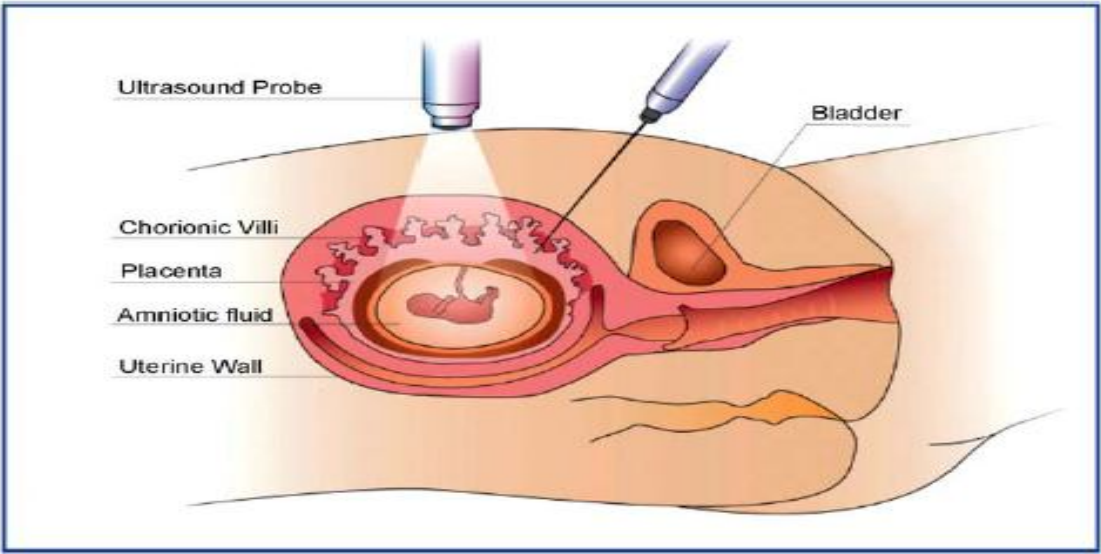
Le diagnostic prénatal (DPN) est généralement envisagé dans le cas des grossesses connues pour être à risque en raison du statut de porteur des parents. Lorsque les mutations parentales ont été préalablement identifiées, un DPN direct peut alors être réalisé sur l'ADN d'origine fœtale extrait d'un prélèvement de villosités choriales vers la dixième semaine de gestation (figure 14).

Le problème de la contamination du prélèvement par les cellules maternelles paraît négligeable lorsqu'il s'agit de biopsie de trophoblaste soigneusement débarrassé des cellules déciduales, mais peut se poser 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 fœtal révèle seulement la mutation maternelle [148].

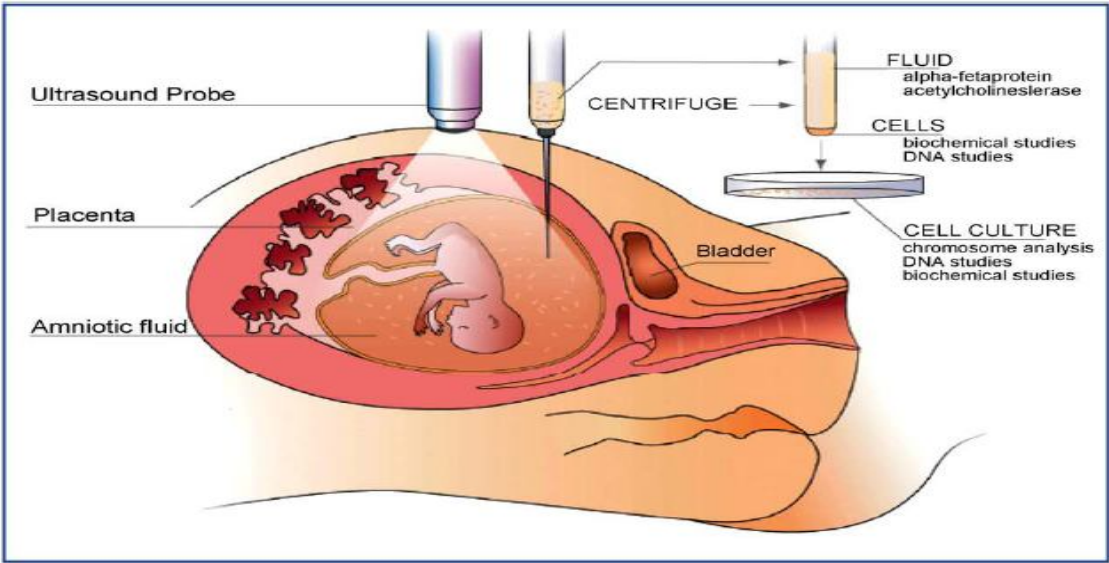
Lorsqu'une ou les deux mutations n'ont pas pu être identifiées chez les parents du cas index, le DPN repose entièrement sur le diagnostic indirect (ségrégation familiale des marqueurs CFTR). Dans certains cas où l'analyse de l'ADN n'est pas informative ou n'a pas pu être réalisée à temps, on peut être amené à recourir au dosage des enzymes intestinales dans le liquide amniotique (figure 15), mais cet examen n'est informatif qu'entre la 16<sup>ème</sup> et la 17<sup>ème</sup> semaine de gestation (la diminution des enzymes est très suggestive d'obstruction intestinale due à la mucoviscidose) [148].

Enfin, l'examen systématique des femmes au cours de la grossesse par l'échographie peut montrer la présence d'un intestin hyperéchogène. Cette image anormale, qui est le plus souvent détectée au deuxième trimestre, est

associée dans 3 % à 9 % des cas à un diagnostic de mucoviscidose in utero [44], ce qui justifie la réalisation d'une étude du gène CFTR chez le couple.



**Figure 14 :** Prélèvement de villosité choriales (choricentèse) [163].



**Figure 15 :** prélèvement de liquide amniotique (amniocentèse) [163].

## **V.6. Diagnostic préimplantatoire de la mucoviscidose :**

L'indication majeure du diagnostic préimplantatoire (DPI) concerne les couples dont l'homme est atteint de mucoviscidose ou présente une azoospermie obstructive par absence des canaux déférents due aux mutations de CFTR. Il peut être également indiqué chez les femmes qui ont déjà dû subir plusieurs interruptions médicales de grossesse (IMG) à la suite de diagnostics prénataux positifs [148].

Ce diagnostic est réalisé dans le cadre d'une procréation médicalement assistée. Les grandes étapes sont décrites ci-dessous :

- Prélèvement d'ovocytes, fécondation in vitro par la technique d'intracytoplasmic sperm injection (ICSI) puis culture des embryons.
- Prélèvement d'une ou deux cellules (blastomères) à j3 (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.
- Transfert in utero 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.

Plusieurs enfants indemnes sont nés après DPI pour mucoviscidose aux Etats-Unis, en Europe et en France [164].

## **V.7. Le diagnostic génotypique de la mucoviscidose :**

### **V.7.1. Diagnostic direct :**

L'évolution des techniques de biologie moléculaire a été considérable au cours de ces vingt dernières années. L'avènement de la technique d'amplification génique comme la polymérase chain reaction (PCR) a révolutionné la génétique et la biologie en général.

Aujourd'hui, la stratégie d'étude du gène est bien codifiée. Devant un tableau clinique de suspicion de mucoviscidose, la première étape, la plus simple, est de rechercher la présence de mutations fréquentes. Pour ce faire, il existe aujourd'hui de nombreux kits qui permettent de dépister en quelques heures une trentaine de mutations du gène qui sont les plus fréquemment rencontrées dans le monde [44].

L'étude de ces 30 mutations permet, dans 60 % des cas, d'établir le génotype du patient. Les deux mutations sont alors identifiées. Elles sont soit identiques et le patient est homozygote, soit différentes et le patient est dit hétérozygote composite [44].

Si le génotype est incomplet parce qu'il manque une ou deux mutations, l'étude du gène est poursuivie par une technique dite de balayage, qui permet au niveau de chacun des exons du gène de mettre en évidence la présence d'une anomalie moléculaire confirmée par une réaction de séquençage [165, 166]. Au terme de ce balayage complet des 27 exons du gène, toutes les mutations sont recherchées et s'il reste encore un allèle non identifié, il faut mettre en place une technique de recherche de grand réarrangement (délétion/duplication). Ces

explorations complémentaires sont réalisées sous un délai de 2 mois environ. Ces anomalies rendent compte de 2 % des anomalies du gène CFTR [167, 168].

Au terme de cette recherche, il reste environ 1 % à 2 % des sujets atteints de mucoviscidose (selon l'origine géographique ou ethnique) pour lesquels au moins une mutation n'est pas caractérisée. Il est probable qu'il s'agit chez ces patients de mutations introniques ou de mutations situées dans les régions régulatrices en 5' ou en 3' du gène [44].

Aujourd'hui, le taux de couverture des mutations pour un patient dépend, au-delà de son origine géographique ou ethnique, des techniques et des stratégies d'analyse utilisées, ainsi que des capacités du laboratoire à mettre en place et à maîtriser les techniques les plus sophistiquées d'étude du gène. Cela illustre bien le fait que l'on n'est pas aujourd'hui en mesure d'avoir une couverture de 100 % des mutations du gène CFTR [44].

#### **V.7.2. Diagnostic indirect :**

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 de repérer avec une bonne probabilité les individus hétérozygotes [148].

En raison de la fréquence de la AF508 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 AF508 peut encore provenir de l'autre parent).

Les principaux marqueurs utilisés sont des microsatellites (répétitions de 2 nucléotides très polymorphes dans la population) situés dans les introns 8 et 17B et des polymorphismes exoniques [148].

Le diagnostic indirect reste très utile dans les cas suivants [148] :

- lorsqu'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 uniparentale, 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 CFTR dans certains cas d'incertitude diagnostique (analyse de liaison possible seulement si plusieurs enfants présentent le même phénotype clinique).

#### **V.8. Le conseil génétique :**

La mucoviscidose est une maladie génétique qui se transmet selon un mode autosomique récessif. Elle ne s'exprime qu'à l'état homozygote. Les sujets hétérozygotes sont des porteurs sains. Ils ne manifestent pas la maladie mais ils sont capables de la transmettre.

Le conseil génétique a pour but d'évaluer le risque de survenue ou de récurrence d'une maladie dans la descendance d'un couple, de proposer à ce

couple les différentes solutions de prévention qui s'offrent à lui et de l'aider dans sa prise de décision [44].

#### **V.8.1. Couples à risque de 1/4 :**

Dans cette situation, les deux parents sont hétérozygotes c'est-à-dire porteurs asymptomatiques d'une mutation dans le gène CFTR (figure 16A). Dans la très grande majorité des cas, il s'agit de couples qui ont donné naissance à un enfant atteint lors d'une précédente grossesse. Il peut également s'agir de couples qui ont été identifiés à la suite d'un dépistage en cascade réalisé dans les familles à risque ou encore suite à la détection d'un intestin hyperéchogène lors du suivi échographique d'une grossesse précédente [44].

Le risque de récurrence à chaque grossesse étant de 1/4, un conseil génétique est proposé à ces couples. Une information complète leur est donnée sur la maladie elle-même, sur le risque de récurrence à chaque grossesse et, s'ils le souhaitent, une possibilité de diagnostic prénatal, voire, le cas échéant, de diagnostic préimplantatoire leur sera proposée [44].

#### **V.8.2. Couples à risque de 1/2 :**

Les femmes atteintes de mucoviscidose ont une fertilité normale dans 80 % des cas, tandis que les hommes sont stériles dans plus de 98 % des cas (par agénésie bilatérale des canaux déférents) [44]. Ces derniers doivent donc être adressés vers un spécialiste pour confirmer ou non l'azoospermie et proposer, le cas échéant, une assistance médicale à la procréation.

Les patients atteints de mucoviscidose transmettant obligatoirement une des deux mutations dont ils sont porteurs, le risque pour leur couple d'avoir un enfant atteint avant toute étude de biologie moléculaire est très élevé. Il est donc

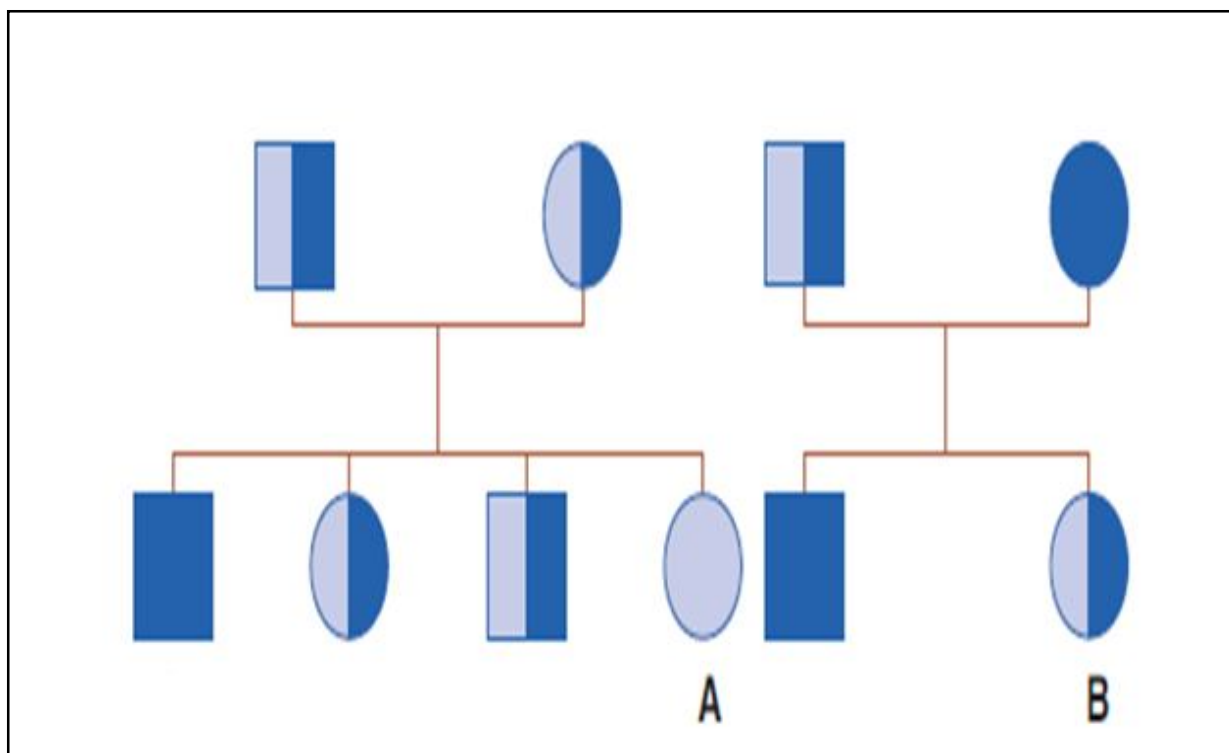
primordial de réaliser une étude exhaustive du gène CFTR chez le conjoint, afin d'écartier le maximum de mutations et de pouvoir réduire le risque résiduel de mucoviscidose. Si le conjoint se révèle être hétérozygote, le couple devient à risque de 1/2 (figure 16B) et un diagnostic prénatal lui sera proposé.

### **V.8.3. Couples à risque à priori de 1/120 :**

Il s'agit de couples dans lesquels l'un des partenaires est porteur à l'état hétérozygote d'une mutation dans le gène CFTR. Le risque à priori pour ces couples avant toute analyse de génétique est de 1/120 [44].

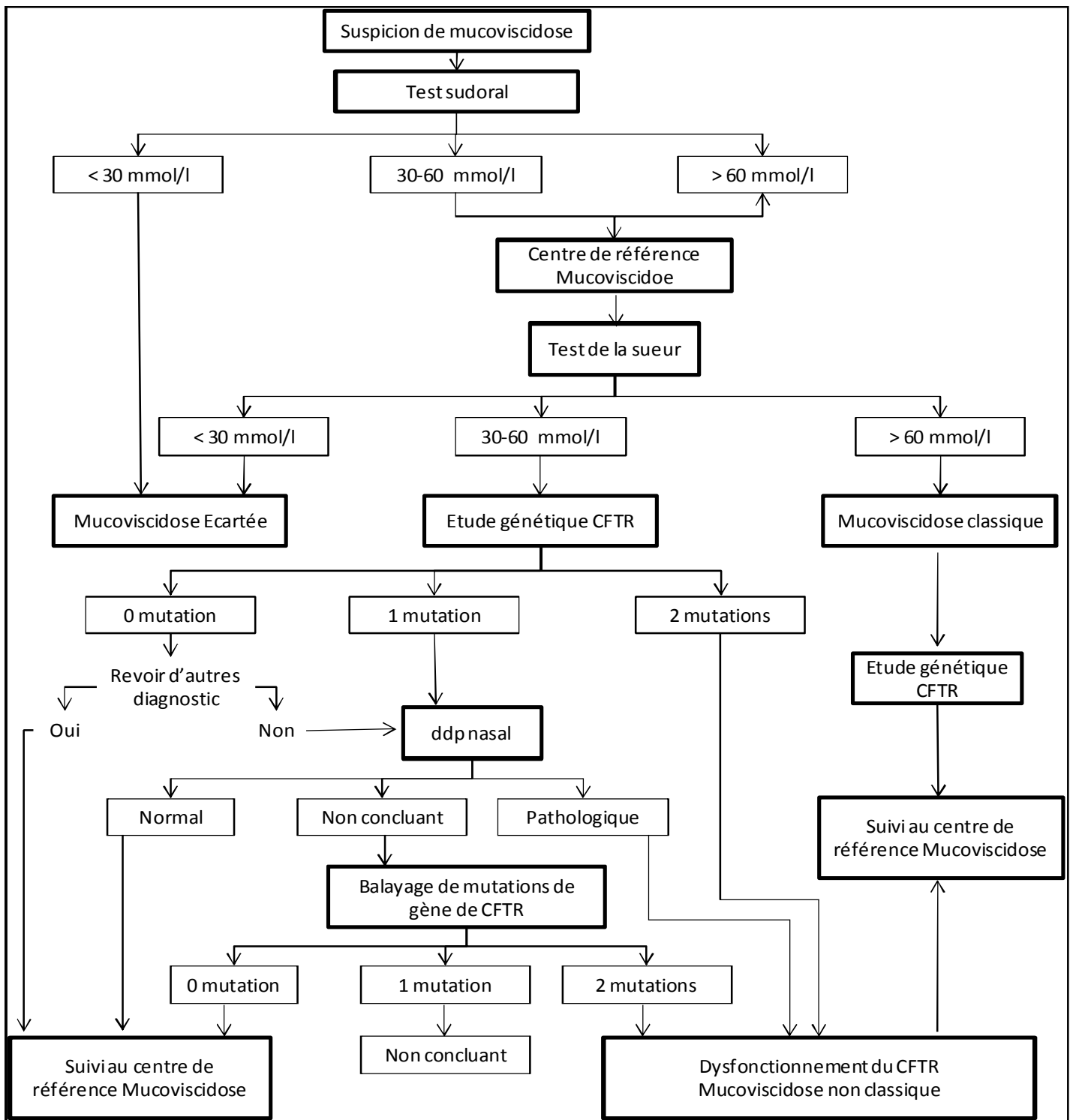
Le but de l'étude moléculaire va être de modifier cette probabilité à priori de 1/120 en probabilité à posteriori après avoir analysé le gène CFTR chez le conjoint à priori non porteur. Une première étude simple recherchant la présence éventuelle de la mutation F508del et des 30 mutations les plus fréquentes du gène permet d'écartier environ 90 % des mutations du gène. Si l'on s'arrête à ce niveau d'analyse du gène, le risque résiduel pour ce couple est de 1/1 200. Cela est satisfaisant, mais il est recommandé de faire une étude plus complète du gène par criblage systématique des exons les plus fréquemment mutés, ce qui permet d'écartier au moins 95 % des mutations du gène et de proposer à ces couples un risque résiduel de mucoviscidose pour leurs enfants de 1/2500 [44].

Lorsqu'une mutation est identifiée chez le conjoint du porteur, nous sommes alors en présence d'un couple à risque de 1/4 et la prise en charge correspond à celle décrite dans le chapitre précédent.



**Figure 16 :** Représentation d'un couple à risque de 1/4 (A) et de 1/2 (B) [44].

Un homme est représenté par un carré et une femme par un rond. Un carré (ou rond) bleu foncé représente un individu porteur de deux allèles mutés au locus d'intérêt, un carré (ou rond) mi-bleu clair/mi-bleu foncé représente un individu porteur d'un seul allèle muté, tandis qu'un carré (ou rond) bleu clair représente un individu qui ne porte aucun allèle muté.



**Figure 17 :** Organigramme du diagnostic de la mucoviscidose [161].



*PRISE EN CHARGE ET  
TRAITEMENT*

## **VI. La prise en charge de la mucoviscidose :**

L'amélioration du pronostic de la maladie est associée à l'organisation d'une prise en charge, d'une surveillance et d'une coordination des traitements symptomatiques par des équipes spécialisées [135].

La prise en charge relève de centres hospitaliers spécialisés, permettant 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 d'infection nosocomial. Le suivi ambulatoire doit être régulier, mensuel chez les tout-petits, puis trimestriel.

A chaque consultation, on doit pratiquer un examen cyto bactériologique des crachats (ECBC), une évaluation nutritionnelle par un diététicien et une spirométrie dès que possible. Un bilan annuel doit être réalisé (tableau VI).

**Tableau VI : Bilan annuel de mucoviscidose [129].**

<b>Bilan diagnostique initial</b>
Test de la sueur Analyse génétique Mesure de la différence de potentiel nasal (si possible)
<b>Bilan biologique</b>
NFS, CRP, ionogramme sanguin, créatinine Hyperglycémie provoquée par voie orale (glycémie à jeun et à 120 min) Bilan lipidique, bilan hépatique, électrophorèse des protides IgE totales et RAST aspergillaires Vitaminémies A, D, E, K, fer sérique
<b>Bilan radiologique</b>
Radiographie de thorax Scanner du thorax et des sinus (initial, puis non systématique) Echocardiographie Echographie abdominale Ostéodensitométrie
<b>Bilan bactériologique</b>
Examen cyto bactériologique des crachats + antibiogramme Recherche de BK dans les crachats Recherche d'Aspergillus dans les crachats + sérologie aspergillaire Agglutinines antipyocyaniques
<b>Bilan fonctionnel respiratoire</b>
Spirométrie + courbe débit-volume avec tests de bronchodilatation Gaz du sang artériel ± tests d'exercice
<b>Bilan digestif</b>
Elastase pancréatique fécale (bilan initial) Débit lipidique des selles/24 heures Audiogramme (en cas de traitements par aminosides)

## **VI.1. La prise en charge respiratoire :**

Le traitement à visée respiratoire repose sur le drainage des sécrétions bronchiques et l'antibiothérapie [130].

### **VI.1.1. Le drainage des sécrétions bronchiques :**

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

#### **VI.1.1.1. La kinésithérapie respiratoire :**

Elle constitue la base du traitement, et doit être débutée dès le diagnostic de la maladie. Sa fréquence varie selon le niveau de gravité de l'atteinte respiratoire. La technique de référence est l'accélération du flux expiratoire. D'autres techniques sont aussi préconisées comme le drainage autogène [169]. La pratique d'un sport est recommandée car l'exercice physique favorise l'expectoration et renforce les muscles respiratoires [170].

#### **VI.1.1.2. Les modificateurs des sécrétions bronchiques :**

##### **VI.1.1.2.1. La désoxyribonucléase recombinante humaine (rh-DNase) :**

La rh-DNase (Pulmozyme®) permet d'hydrolyser l'ADN issu des bactéries et des polynucléaires présents en quantité massive dans les sécrétions bronchiques, ce qui permet de diminuer la viscosité du mucus et de faciliter la kinésithérapie respiratoire [171].

La rh-DNase est recommandée chez les patients de plus de 5 ans ayant une capacité vitale forcée supérieure ou égale à 40 %, à raison de 1 à 2 nébulisations quotidiennes [172].

#### **VI.1.1.2.1. Le sérum salé hypertonique :**

Le sérum salé hypertonique est utilisé à des concentrations variables (3 à 7 %). Il augmente l'hydratation des sécrétions bronchiques et améliore la clearance mucociliaire. Mais son inhalation est mal tolérée et souvent associée à des bronchospasmes [173].

#### **VI.1.2. L'antibiothérapie :**

L'antibiothérapie est majeure dans le traitement de la mucoviscidose. Elle se base sur l'étude de l'examen cyto bactériologique des crachats (ECBC).

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 [174].

Le traitement se fait généralement à de fortes posologies (en raison d'une augmentation des volumes de distribution et d'une diminution de la demi-vie plasmatique des médicaments), et pour une durée le plus souvent de 15 jours [130].

La voie orale est en général suffisante en cas d'infection staphylococcique ou à *Haemophilus*. La prise en charge de la primocolonisation à *Pseudomonas aeruginosa* repose actuellement en première intention sur l'association de quinolone orale (15 à 21 jours) et antibiothérapie inhalée [130].

Des études récentes montrent l'efficacité d'un traitement inhalé seul dans l'éradication transitoire d'une primocolonisation [175].

L'infection chronique à *Pseudomonas aeruginosa* justifie habituellement le recours à la voie veineuse, associant le plus souvent une bêta-lactamine et un aminoside. La fréquence de ces cures d'antibiotiques par voie intraveineuse est

plus élevée chez l'adulte (d'après le Registre français, 52,3 % des adultes et 20,5 % des enfants en 2008). Les cures d'antibiotiques sont de plus en plus souvent réalisées à domicile, à l'aide de diffuseurs portables qui facilitent l'autonomie des patients [130].

#### **VI.1.2.1. Les 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 B-lactamines. Ces antibiotiques sont utilisés en première intention mais responsables de réactions allergiques chez 0,05 % des patients. Cependant chez le patient non allergique, aucun autre effet indésirable n'est à noter.

- Les fluoroquinolones : Ce sont des quinolones de deuxième génération de type ofloxacin, ciprofloxacine, péfloxacin... 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 [176].

- 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 ototoxiques 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 : érythromycine, 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 (apoptose des polynucléaires neutrophiles, inhibition du stress oxydatif et de la sécrétion de cytokines pro- inflammatoires) [177].

#### **VI.1.2.2. L'antibiothérapie par aérosol :**

Elle permet la délivrance de grandes quantités d'antibiotique au site de l'infection bronchique. Elle est utilisée dans les infections chroniques à *Pseudomonas* entre deux cures d'antibiotiques par voie veineuse et en association aux quinolones ou seule lors de la primo-infection à *Pseudomonas aeruginosa* [130].

### **VI.1.3. Traitements bronchodilatateurs :**

Les bronchodilatateurs sont indiqués chez les patients ayant des tests de bronchodilatation positifs ou des signes d'asthme [130]. Ce sont généralement les  $\beta$ -2-mimétiques qui sont les plus utilisés [172].

Dans tous les cas, leur effet clinique doit être surveillé du fait de possibles effets délétères sur la fonction pulmonaire [42].

### **VI.1.4. 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.

#### **VI.1.4.1. Corticothérapie par voie orale :**

La corticothérapie per os a 2 indications reconnues [172] :

- l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique.
- la non-amélioration clinique et/ou fonctionnelle après une cure d'antibiotiques de 14 jours prescrite pour une exacerbation.

Il est utile de contrôler la glycémie postprandiale pendant la durée du traitement.

Il n'y a pas d'indication à une corticothérapie par voie générale au long cours, en raison de l'importance des effets secondaires [130].

#### **VI.1.4.2. La corticothérapie inhalée :**

Elle reste discutée mais pourrait ralentir la dégradation respiratoire chez l'enfant de 6 à 12 ans [178].

La présence d'un asthme associé est l'indication majeure de l'usage des corticoïdes inhalés [172].

#### **VI.1.4.3. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens :**

Les anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) sont une bonne alternative aux corticoïdes qui induisent de nombreux effets indésirables. Elles ralentissent le déclin de la fonction respiratoire. Cependant, de fortes doses sont nécessaires, ce qui induit des effets indésirables gastro-intestinaux ou rénaux [179].

#### **VI.1.4.4. Autres traitements anti-inflammatoires**

L'azithromycine est un macrolide qui possède, en plus de ses propriétés anti-infectieuses, un effet anti-inflammatoire à doses sub-inhibitrices (comprises entre 3 et 5 mg/kg par jour) [180].

#### **VI.1.5. L'oxygénothérapie :**

Elle est prescrite devant l'apparition d'une insuffisance respiratoire chronique grave [130].

L'apparition d'une hypoventilation alvéolaire sévère, surtout s'il existe une hypercapnie, doit faire discuter une ventilation mécanique par masque nasal en pression positive intermittente [130].

#### **VI.1.6. Traitement des complications respiratoires :**

IL fait appel à une artériographie bronchique avec embolisation devant une hémoptysie de moyenne ou grande abondance, à un drainage thoracique devant un pneumothorax [130].

En l'absence de retour du poumon à la paroi en quelques jours, une intervention chirurgicale de symphyse pleurale et/ou d'exérèse de bulles sous-

pleurales est indiquée. En cas d'exacerbation respiratoire sévère, un traitement intensif est indiqué, en faisant appel en particulier à une ventilation non invasive, si besoin en unité de soins intensifs.

Devant toute complication, une antibiothérapie systémique, adaptée aux germes présents, sera prescrite [130].

#### **VI.1.7. La transplantation pulmonaire :**

Elle est proposée en dernier recours quand l'atteinte respiratoire est grave et évolutive, ne permettant plus une activité correcte [130].

## **VI.2. La prise en charge digestive :**

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

### **VI.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.

#### **VI.2.1.1. Les extraits pancréatiques :**

Les extraits pancréatiques permettent de corriger l'insuffisance pancréatique exocrine en améliorant l'absorption des graisses et en diminuant donc la stéatorrhée. Leur instauration a révolutionné la vie des patients autrefois soumis à des régimes pauvres en graisse, très mal acceptés [42].

La supplémentation pancréatique a été proposée depuis le début du siècle par des extraits d'origine porcine. Actuellement, la présentation sous forme de microsphérules ou de micro-granules présentant un enrobage gastro-résistant dont le délitement s'effectue à des pH supérieurs à 5,5 ou 6 et empêche leur dégradation gastrique, à condition qu'ils ne soient pas croqués [42].

Les différentes formes disponibles en France sont rapportées dans le tableau VII.

**Tableau VII : Extraits pancréatiques disponibles en France [42].**

Spécialités	UI lipase/gélule
Alipase*	8 000
Créon 12 000*	12 000
Créon 25 000*	25 000
Eurobiol*	25 000

La posologie recommandée chez l'enfant est de l'ordre de 1000 à 3000 UI de lipase/Kg/repas, et 250 à 750 UI lipase/Kg/collation sans dépasser 10 000 UI lipase/Kg/j [42].

Chez le nourrisson, on commence par 3000 UI de lipase pour 120 ml de lait, soit environ 4000 à 6000 UI lipase/Kg/j, augmentée progressivement [42].

Pour la surveillance, on se base sur la tolérance clinique, la bonne croissance staturo-pondérale plus que sur le coefficient d'absorption des graisses (qui doit rester supérieur à 85-90%) [42].

Les gélules doivent être prises en début ou au milieu du repas.

### **VI.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 [42].

### **VI.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 l'obstruction des canalicules biliaires.

Le traitement de référence est l'acide ursodésoxycholique (AUDC) (Delursan®, Ursolvan®). Ce traitement doit être débuté dès le diagnostic d'atteinte hépatique. Une dose quotidienne de 20 mg/kg est recommandée en 2 ou 3 prises orales mais peut être augmentée à 25 mg/kg/j en l'absence d'amélioration ou de normalisation des enzymes hépatiques à 3 et 6 mois du début du traitement [181].

La vaccination contre l'hépatite A et B doit être réalisée chez tous les enfants atteints de mucoviscidose. Dès lors qu'une atteinte hépatique est suspectée, la prescription d'acide salicylique et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens doit être formellement contre-indiquée [181].

Une supplémentation en taurine, autre acide biliaire hydrophile, peut également être mise en place, en cas d'insuffisance pancréatique sévère ou de mauvais état nutritionnel [42].

En dernier recours, une transplantation hépatique sera envisagée exceptionnellement chez les patients souffrants d'insuffisance hépatique sévère [181].

### **VI.2.3. Traitement de l'atteinte intestinale :**

#### **VI.2.3.1. 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 [182]. 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 [183].

#### **VI.2.3.2. 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 [184].

#### **VI.2.4. 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...

Pour tous les patients ayant une insuffisance pancréatique exocrine, il est nécessaire d'instaurer une supplémentation vitaminique portant sur les vitamines liposolubles A, E, D, K. Les doses recommandées par le Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie sont [42] :

- pour la vitamine E : 200 UI/j sous forme liposoluble à donner au moment des repas avec les enzymes pancréatiques. Il est important de ne pas dépasser 1 000 UI/j, car de fortes posologies majorent le risque de trouble de la coagulation lors de déficit associé en vitamine K.

- pour la vitamine D : 1 000 UI/j ;
- pour la vitamine A : 5 000 UI/j ;
- pour la vitamine K : 5 mg tous les 3 ou 7 jours lors de la première année de vie et en cas de cholestase ou d'antibiothérapie continue ;
- pour la vitamine B12 : 100 µg/mois par voie intramusculaire si résection intestinale.

Pour les autres, la supplémentation vitaminique sera évaluée individuellement en fonction des résultats du bilan biologique.

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

- La supplémentation orale fractionnée
- La nutrition parentérale
- La nutrition entérale à débit continu.

#### **VI.2.5. Les perspectives thérapeutiques :**

Les recherches pharmaceutiques sont nombreuses dans le but d'améliorer la prise en charge de la mucoviscidose.

L'apparition de nouvelles préparations d'antibiotiques utilisées par inhalation sous forme de poudre sèche constitue une amélioration en termes de simplification thérapeutique et d'observance des traitements.

Une formulation de tobramycine, en poudre sèche (Tobi Podhaler®) est actuellement disponible. Son administration est biquotidienne, à la posologie de

quatre capsules. Deux études ont permis de démontrer une amélioration significative du VEMS en comparaison à un placebo [185, 186].

La colimycine en poudre pour inhalation en gélule, à la posologie d'une gélule deux fois par jour a aussi obtenu une autorisation européenne en 2012 (Colobreathe®) [187].

Un nouvel agent muco-régulateur à base de mannitol (Bronchitol®) est en phase d'étude. C'est un agent osmotique qui permet une réhydratation des sécrétions des voies respiratoires dans la mucoviscidose. Deux études de phase III américaines et une étude internationale ont démontré une amélioration suffisamment significative du VEMS en comparaison avec un placebo pour que le Bronchitol® voie son utilisation approuvée aux Etats-Unis ainsi qu'en Europe [188].

Le développement de nouveaux composés chimiques permettant de restaurer l'activité du canal CFTR constitue une approche thérapeutique novatrice puisqu'elle s'attaque cette fois-ci à l'anomalie causale [189]. Ces composés sont regroupés sous l'appellation de modulateurs de CFTR et classés en deux catégories :

- les correcteurs : dont l'action permet d'augmenter la présence de la protéine CFTR au niveau de la membrane
- les potentiateurs : dont l'action permet d'augmenter l'activité de la molécule CFTR déjà présente au niveau de la membrane cellulaire.

Actuellement, quatre molécules ont fait l'objet d'essais cliniques avancés : VX-770 ou ivacaftor, VX-809 ou lumacaftor, VX-661 et PTC-124 ou ataluren [190] :

➤ L'ivacaftor :

C'est un potentialisateur de la protéine CFTR, Il augmente le temps d'ouverture du canal chlorure chez les patients porteurs de la mutation G551D, ce qui permet de normaliser les mouvements ioniques [190].

L'ivacaftor (Kalydeco®) est le premier modulateur de la protéine CFTR qui a obtenu une autorisation de mise sur le marché [190].

D'autres essais sont en cours pour tester l'efficacité de cette molécule sur des mutations de classe III de mécanisme voisin et dans certaines mutations de classes IV, V et VI [189].

➤ Le lumacaftor :

C'est un correcteur de la protéine CFTR. Les essais de phase II avec cette molécule chez les patients homozygotes pour la mutation F508del ont montré des résultats encourageants lorsqu'elle est associée au potentiateur ivacaftor avec une posologie plus élevée que celle utilisée chez les patients porteurs de la mutation G551D, des études de phase III sont en cours [190].

➤ L'ataluren :

Cette molécule permet la lecture au niveau ribosomal de l'ARN messager malgré la présence d'un codon stop, permettant ainsi la production d'une protéine CFTR fonctionnelle chez des patients qui portent une mutation de classe I [190].

Les résultats rapportés au dernier congrès Nord américain de la mucoviscidose sont modestes. Des travaux complémentaires sont toutefois nécessaires et le développement de ce produit n'est pas assuré [190].

En conclusion, l'utilisation des modulateurs de CFTR et en particulier des potentialisateurs comme Kalydeco® est possible chez un nombre limité de patients. Son utilisation en combinaison avec un correcteur de CFTR, laisse envisager une nouvelle ère dans la prise en charge thérapeutique des patients porteurs de la mutation F508del. Ceci permet d'envisager des traitements personnalisés, c'est-à-dire adaptés à la classe de mutation de CFTR responsable de la forme clinique de la mucoviscidose [190].



# *PRONOSTIC*

## **VII. Pronostic :**

Le pronostic est variable d'un patient à l'autre. Il est étroitement lié à l'atteinte respiratoire. Ce pronostic est meilleur si le diagnostic et la mise en route du traitement sont précoces [163].

Une diminution de 10 % du VEMS par rapport aux valeurs enregistrées au cours des 6 à 12 derniers mois semble être un critère très fiable [42].

Un VEMS inférieur à 30 % de la théorique ou une CVF inférieure à 40 %, une pression artérielle en O<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub>) inférieure à 7,3 kPa (55 mm Hg) ou une PaCO<sub>2</sub> supérieure à 6,6 kPa (50 mm Hg) ont été associés à un risque de décès de 50 % et retenus comme critères d'indication de la transplantation pulmonaire [42].

L'installation d'une dénutrition augmente le risque de détérioration de la fonction pulmonaire, notamment par altération de la capacité fonctionnelle des muscles respiratoires, en particulier le diaphragme.

Le score de Shwachman (tableau VIII et IX) prend en compte les critères fonctionnels respiratoires, nutritionnels et radiologiques. Il est utilisé pour stratifier des cohortes, mais il est peu sensible et peu adapté au suivi d'un patient [42].

**Tableau VIII : Score de Shwachman et Kulczycki [42]**

Activité générale	Examen clinique	Nutrition	Radiographie de thorax	Points
- Normale. Joue - Scolarité normale	- Ne tousse pas - Auscultation N - FC et FR N	- P et T : 25e percentile - Selles N - Muscles, tonus N	- Normal	25
- Manque d'endurance - Fatigué en fin de journée - Scolarité correcte	- Toux, expectoration rares - Auscultation pulmonaire N - FC et FR N au repos - Emphysème minime	- P et T au 15-20e percentile - Selles + nombreuses - Muscles, tonus N	- Accentuation de la trame bronchique - Emphysème débutant	20
- A besoin de repos dans la journée - Se fatigue facilement après un exercice - Assez bonne fréquentation scolaire	- Toux occasionnelle à l'effort et le matin - FR légèrement augmentée - Emphysème moyen - Râles bronchiques + hippocratisme digital	- P et T au 3e percentile - Selles anormales - Distension abdominale - Hypotonie musculaire - Amyotrophie	- Emphysème net - Atélectasie en bande - Accentuation des images bronchiques	15
- Étude à la maison - Dyspnéique après une courte marche - S'impose de grandes périodes de repos	- Toux fréquente souvent productive - Emphysème marqué - Râles bronchiques++ - Hippocratisme digital++ ou +++	- P et T < 3e percentile - Selles malodorantes - Distension abdominale - Amyotrophie - Hypotonie marquée	- Emphysème+++ - Atélectasies vraies - DDB diffuses	10
- Orthopnée - Confiné au lit ou à la chaise	- Quintes de toux sévères - FR et FC très augmentées - Râles bronchiques+++ - Signes d'IVD - Hippocratisme digital+++	- Hypotrophie majeure - Abdomen proéminent - Prolapsus rectal	- Atteinte diffuse - Infections lobaires DDB++	5

**Légende :**

FC : fréquence cardiaque ; FR : fréquence respiratoire ; N : normal ; P : poids ; T : taille ; IVD : insuffisance ventriculaire droite ; DDB : dilatation des bronches.

**Tableau IX :** Degré de sévérité et pronostic en fonction du score [42]

Degré de sévérité	Score
Excellent	100 à 86
Bon	85 à 71
Moyen	70 à 56
Médiocre	55 à 41
Sévère	40 et moins



# *CONCLUSION*

La mucoviscidose est une maladie rare, mais elle est considérée comme la plus fréquente des maladies génétiques potentiellement graves dès l'âge pédiatrique dans les populations blanches d'Europe et d'Amérique du Nord où elle atteint environ un nouveau-né sur 2500. Elle est cependant présente dans toutes les populations du globe, mais à des prévalences variables

La prévalence de la mucoviscidose au Maroc serait comprise entre 1/1680 et 1/4150, se rapprochant de celle rapportée dans les populations européennes. Ces chiffres sont en contradiction avec l'idée largement répandue chez nos professionnels de santé, selon laquelle la mucoviscidose est une pathologie exceptionnelle dans notre population.

Elle est le plus souvent diagnostiquée dans les premières années de vie devant une insuffisance pancréatique et une atteinte respiratoire avec suppuration bronchique chronique. Cependant, des formes modérées ou mono-symptomatiques peuvent ne se révéler qu'à l'âge adulte.

Le diagnostic de la fibrose kystique du pancréas est essentiellement suggéré par des symptômes cliniques et confirmé par un taux élevé de chlore et de sodium dans la sueur.

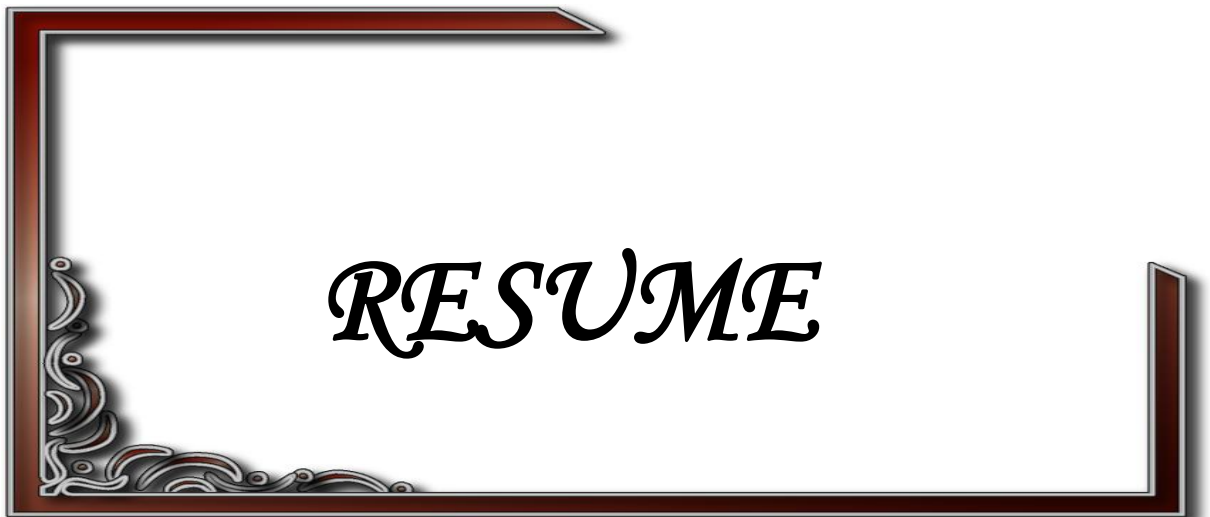
Le pronostic est étroitement lié à l'atteinte respiratoire. Ce pronostic est meilleur si le diagnostic et la mise en route du traitement sont précoces.

La prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose reste basée sur des traitements symptomatiques lourds à visée respiratoire et nutritionnelle.

Des progrès importants dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de la maladie laissent espérer le développement prochain de traitements correcteurs plus spécifiques du défaut fondamental. Pour les

patients les plus graves, les progrès de la transplantation pulmonaire ont également permis une amélioration de l'espérance de vie.

La mucoviscidose est bien présente dans notre population caractérisée par un taux de consanguinité élevé (près de 15 % des mariages). Il faut que les médecins pensent à cette pathologie dans leur pratique de routine. Des centres spécialisés doivent être mis en place et animés par des équipes multidisciplinaires formées à la maladie et collaborant avec les médecins de proximité.



## **RESUME**

**Titre:** La mucoviscidose

**Auteur:** AIT EL FAKIH Youssef

**Mots-clés:** Mucoviscidose, CFTR, test de la sueur, ivacaftor.

La mucoviscidose est la maladie génétique à transmission autosomique récessive la plus grave et la plus fréquente dans les populations caucasiennes.

Elle est classiquement définie par l'association d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive, d'une insuffisance pancréatique exocrine avec une augmentation de l'ion chlorure dans la sueur au-delà de 60 millimoles par litre.

La maladie est due à des mutations du gène Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). Ces mutations sont à l'origine du dysfonctionnement de la protéine CFTR dont la principale fonction est d'être un canal perméable à l'ion chlorure (Cl<sup>-</sup>). Il en résulte une augmentation de la viscosité du mucus dans les voies respiratoires et digestives.

Bien que la pathologie affecte de nombreux organes, les atteintes respiratoires demeurent prédominantes et représentent l'essentiel de la morbidité.

Le diagnostic de la mucoviscidose est essentiellement suggéré par des symptômes cliniques et confirmé par le test de la sueur.

Cette maladie reste aujourd'hui incurable et les traitements sont encore purement symptomatiques. Les perspectives thérapeutiques nouvelles visent à corriger le défaut fonctionnel de la protéine mutée.

## **ABSTRACT**

**Title** : Cystic fibrosis

**Author** : AIT EL FAKIH Youssef

**Keywords**: Cystic fibrosis, CFTR, sweat test, ivacaftor.

Cystic fibrosis (CF) is a genetic autosomal recessive disease, the most common and severe in Caucasian populations.

This disease is due to mutations in the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) gene. These mutations lead to the dysfunction of the CFTR protein whose principal function is to be a permeable channel to the chloride ion (Cl<sup>-</sup>). This results in an increase of the mucus viscosity in the respiratory and digestive tracts.

Although the pathology affects many organs, respiratory attacks remain prevalent and account for most of the morbidity.

The diagnosis of cystic fibrosis is mainly suggested by clinical symptoms and confirmed by the sweat test.

This disease is not curable yet today and treatments are still purely symptomatic. The New therapeutic perspectives aim at correcting the functional defect of the mutated protein.

## ملخص

العنوان : التليف الكيسي

المؤلف : يوسف ايت الفقيه

الكلمات الأساسية : التليف الكيسي، س ف ت ر، اختبار العرق، الإفكافتور.

التليف الكيسي هو المرض الوراثي ذو الانتقال المقهور المتنحي الأكثر خطورة و شيوعا بين سكان القوقاز.

ويجمع في شكله الكلاسيكي بين مرض الانسداد الرئوي المزمن و قصور في إفرازات البنكرياس مع ارتفاع نسبة أيون الكلوريد في العرق إلى ما يفوق 60 ميليمول في اللتر الواحد.

و ينتج هذا المرض عن طفرات في الجين المنظم للإيصالية عبر الغشاء في التليف الكيسي (س ف ت ر). هذه الطفرات هي سبب الخلل في بروتين (س ف ت ر) الذي يلعب دور قناة نفاذية لأيون الكلوريد (CL-) مما يؤدي إلى زيادة لزوجة المخاط في المسالك التنفسية ومسالك الجهاز الهضمي.

رغم أن هذا المرض يصيب العديد من الأعضاء، إلا أن إصابات الجهاز التنفسي تعتبر الأكثر انتشارا و تتسبب في أكبر نسبة من الوفيات.

ويُقترح تشخيص التليف الكيسي أساسا بعد ظهور الأعراض السريرية و يتم تأكيده باختبار العرق.

لا يزال هذا المرض إلى يومنا هذا غير قابل للشفاء، و تبقى العلاجات المتوفرة حاليا مقتصرة على استهداف الأعراض فقط. و تهدف الاتجاهات العلاجية الجديدة إلى تصحيح الخلل الوظيفي للبروتين الطافر.



# *BIBLIOGRAPHIE*

- [1] Sermet-Gaudelus I, Munck A, Rota M, Roussey M, Feldmann D, et al. Recommandations françaises pour la réalisation et l'interprétation du test de la sueur dans le cadre du dépistage néonatal de la mucoviscidose. Archives de Pédiatrie 2010, 17 : 1349-1358.
- [2] Registre français de la mucoviscidose, Bilan des données 2011. Paris, février 2013. [www.registredelamuco.org](http://www.registredelamuco.org)
- [3] Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care : consensus conference report. Chest 2004, 125 : 1S-39S.
- [4] Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. Am J Respir Crit Care Med 2006, 173 : 475-482.
- [5] Charpon J, Zuber B, Kanaan R, Hubert D, Desmazes-Dufeu N, et al. Prise en charge des complications aiguës sévères chez l'adulte mucoviscidosique. Revue des Maladies Respiratoires 2011, 28 : 503-516.
- [6] Busch R. On the history of cystic fibrosis. Acta Univ Carol 1990, 36 : 13-5
- [7] Sermet-Gaudelus I, Lenior G. Mucoviscidose : de la physiopathologie aux nouvelles thérapies. Archives de pédiatrie 2012, 19 : S1-S2.
- [8] Fanconi G, Uehlinger E, Knauer C. Das coeliakie syndrom bei angeborener zystischer pankreas fibromatose und bronchiektasien. Wien Med Wschr 1936, 86 : 753-756.
- [9] Andersen DH, Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease : a clinical and pathological study. Am J Dis Child 1938, 56 : 344-399.

- [10] [Farber S. Some organic digestive disturbances in early life. J Mich State Med Soc 1945, 44 : 587-594.
- [11] Darling RC, DiSant'Agnesse PA, Perera GA, et al. Electrolyte abnormalities of the sweat in fibrocystic disease of the pancreas. A J Med Sci 1953, 225 : 67-70.
- [12] Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. Pediatrics 1959, 23(3) : 545-9.
- [13] Quinton PM. Chloride impermeability in cystic fibrosis. Nature 1983, 301 : 421-2.
- [14] Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene : chromosome walking and jumping. Science 1989, 245 : 1059-65.
- [15] Emmanuelle Girodon-Boulandet, Catherine Costa, Génétique de la mucoviscidose, médecine thérapeutique, pédiatrie 2005, 8 : p 126-34.
- [16] Les Cahiers d'Orphanet, Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques, Juin 2013, Numéro 1.  
[http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence\\_des\\_maladies\\_rares\\_par\\_ordre\\_alphabetique.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_ordre_alphabetique.pdf).
- [17] Cystic fibrosis foundation. Patient registry report 2011. <http://www.cff.org/LivingWithCF/CareCenterNetwork/PatientRegistry/>
- [18] AFDPHE. Bilan d'activité 2012 <http://www.afdphe.org/>

- [19] 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.
- [20] Ilham Ratbi, Emmanuelle Génin, Marie Legendre, Annick 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 of Cystic Fibrosis* 2008, 7 : 440-443.
- [21] Boukari R, Smati L, Benhalla KN, Redjala O, Boufersaoui A, Benhassine F, et al. Cystic fibrosis in Algeria : clinical spectrum and genotypic data. *J Cyst Fibros*. 2006, 5 suppl 1 : S302.
- [22] Loumi O, Ferec C, Mercier B, Creff J, Fercot B, Denine R, et al. CFTR mutations in the Algerian population. *J Cyst Fibros* 2008, 7(1) : 54-59.
- [23] Messaoud T, Bel Haj Fredj S, Bibi A, Elion J, Ferec C, Fattoum S. Epidémiologie moléculaire de la mucoviscidose en Tunisie. *Ann Biol Clin* 2005, 63 (6) : 627-630.
- [24] Fredj SH, Messaoud T, Templin C, Des Georges M, Fattoum S, Clautres M. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutation spectrum in patients with cystic fibrosis in Tunisia. *Genet Test Mol Biomarkers* 2009, 13 (5) : 577-581.
- [25] Données épidémiologiques d'après Monaghan et Feldman, *Prenat Diagn* 1999, 19 : 604-9. Cité par Emmanuelle Girodon-Boulandet dans

Génétique de la mucoviscidose, médecine thérapeutique, pédiatrie 2005, 8 (3) : p 126-34.

- [26] Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, et coll. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989, 245 : 1066-73.
- [27] Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A et al. Identification of the cystic fibrosis gene : genetic analysis. *Science* 1989, 245 : 1073-1080.
- [28] Tsui LC, Buchwald M, Barker D, Braman JC, Knowlton R, Chumm JW, et al. Cystic fibrosis locus defined by a genetically polymorphix DNA marker. *Science* 1985, 230 : 1054-1057.
- [29] Emmanuelle Girodon-Boulandet, Catherine Costa. Génétique de la mucoviscidose. *Médecine thérapeutique, pédiatrie* 2005 ; 8 (3) : p 126-134.
- [30] Higgins CF. ABC transporters : from microorganisms to man. *Annu Rev Biol* 1992, 8 : 67-113.
- [31] 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.
- [32] Cheng SH, Gregory RJ, Marshall J, Paul S, Souza DW, White GA et al. Defective intracellular transport and processing of CFTR is the molecular basis of most cystic fibrosis. *Cell* 1990, 63 : 827-834.

- [33] Kälin N, Claab A, Sommer M, Puchelle E, Tümmler B. DF508 CFTR protein expression in tissues from patients with cystic fibrosis. *J Clin Invest* 1999, 103 : 1379-1389.
- [34] Xie J, Drumm ML, Ma J, Davis PB. Intracellular loop between transmembrane segments IV and V of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is involved in regulation of chloride channel conductance state. *J Biol Chem* 1995, 270 : 28084-28091.
- [35] Seibert FS, Linsdell P, Loo TW, Hanrahan JW, Riordan JR, Clarke DM. Cytoplasmic loop three of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator contributes to regulation of chloride channel activity. *J Biol Chem* 1996, 271 : 27493-27499.
- [36] Seibert FS, Loo TW, Clarke DM, Riordan JR. Cystic fibrosis : channel, catalytic, and folding properties of the CFTR protein. *J Bioenerg Biomembr* 1997, 29 : 429-441.
- [37] Cotten JF, Ostedgaard LS, Carson MR, Welsh MJ. Effect of cystic fibrosis-associated mutations in the fourth intracellular loop of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *J Biol Chem* 1996, 271 : 21279-21284.
- [38] Vankeerberghen A, Cuppens H, Cassiman JJ. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator : an intriguing protein with pleiotropic functions. *J Cyst Fibros* 2002, 1 : 13-29.
- [39] Vankeerberghen A, Wie L, Jaspers M, Cassiman JJ, Nilius B, Cuppens H. Characterization of 19 disease-associated missense mutations in the

regulatory domain of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Hum Mol Genet* 1998, 7 : 1761-1769.

- [40] Annereau JP, Stoven V, Bontems F, Barthe J, Lenoir G, Blanquet S, Lallemand JY. Insight into cystic fibrosis by structural modelling of CFTR first nucleotide binding fold (NBF1). *CR Acad Sci Paris* 1997a, 20 : 113-121.
- [41] Annereau JP, Wulbrand U, Vankeerberghen A, Cuppens H, Bontems F, Tümmler B, Cassiman JJ, Stoven V. A novel model for the first nucleotide binding domain of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *FEBS Lett* 1997b, 407 : 303-308.
- [42] Sermet-Gaudelus I, Lenoir G, Berche P, Ricour C, Lacaille F, Bonnefont JP, Robert JJ, Ferroni A, Edelman A. Mucoviscidose : physiopathologie, génétique, aspects cliniques et thérapeutiques. *Encyclopédie Médico-chirurgicale, Pédiatrie* 2002, 23 p (4-060-P-10).
- [43] Smith JJ, Welsh MJ. Fluid and electrolyte transport by cultured human airway epithelia. *J Clin Invest* 1993, 91 : 1590-1597.
- [44] Férec C, Scotet V. Mucoviscidose et conseil génétique. *EMC-Pneumologie* 2012, 9(3) : 1-7.
- [45] 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.

- [46] Carson MR, Travis SM, Welsh MJ. The two nucleotide binding domains of CFTR have distinct functions in controlling channel activity. *J Biol Chem* 1995, 270 : 1711-1717.
- [47] Travis SM, Berger HA, Welsh MJ. Protein phosphatase 2C dephosphorylates and inactivates cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, 94 : 11055-11060.
- [48] Luo J, Pato MD, Riordan JR, Hanrahan JW. Differential regulation of single CFTR channels by PP2C, PP2A, and other phosphatases. *Am J Physiol* 1998, 274 : 1397-1410.
- [49] Davidson DJ, Dorin JR. The CF mouse : an important tool for studying cystic fibrosis. *Expert Rev Mol Med* 2001 : 1-27.
- [50] [50] 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.
- [51] Edelman A, Saussereau E. La mucoviscidose et autres canalopathies. *Archives de Pédiatrie* 2012, 19 : S13-S16.
- [52] McNicholas CM, Guggino WB, Schwiebert EM, Hebert SC, Giebisch G, Egan ME. Sensitivity of a renal K<sup>+</sup> channel (Romk2) to the inhibitory sulfonylurea compound glibenclamide is enhanced by coexpression with the ATP-binding cassette transporter cystic fibrosis transmembrane regulator. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, 93 : 8083-8088.
- [53] Cahill P, Nason MW, Ambrose C, Yao TY, Thomas P, Egan ME. Identification of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

- domains that are important for interactions with ROMK2. *J Biol Chem* 2000, 75 : 16697-16701.
- [54] Jayaraman S, Song Y, Verkman A. Non-invasive in vivo fluorescence measurements of airway surface liquid properties depth, salt concentration, pH and viscosity. *Pediatr Pulmonol* 2000, 20 : 122-123.
- [55] Matsui H, Grubb BR, Tarran R, Randell SH, Gatzky JT, Davis CW et al. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airway disease. *Cell* 1998, 95 : 1005-1015.
- [56] Wine JJ. The genesis of cystic fibrosis lung disease. *J Clin Invest* 1999, 103 : 309-312.
- [57] Fanny A. Pathologies associées aux mutations et polymorphismes du gène Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator ou CFTR. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Franche-Comté. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Besançon 2005.
- [58] Becker MN, Sauer MS, Mulebach MS, Hirsch AJ, Wu Q, Verghese MW, Randell SH. Cytokine secretion by cystic fibrosis airway cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2004, 169 : 645-653.
- [59] Kunzelmann K, Schreiber R. CFTR, a regulator of channel. *J Membrane Biol* 1999, 168 : 1-8.
- [60] Chinet Th. Physiologie de la sécrétion épithéliale .In : Navarro J, Bellon G. La mucoviscidose. Montpellier : Ed Espaces 2001, 34 : 33-48.
- [61] Pilewski JM, Frizzel RA. Role of CFTR in airway disease. *Physiol Rev* 1999, 79 : S215-S255.

- [62] Barasch J, Kiss B, Prince A, Saiman L, Gruenert D, al-Awqati Q. Defective acidification of intracellular organelles in cystic fibrosis. *Nature* 1991 Jul 4, 352 (6330) : 70-3.
- [63] Al-Awqati Q. Chloride channels of intracellular organelles. *Curr Opin Cell Biol* 1995 Aug, 7 (4) : 504-8.
- [64] Van Dyke RW, Root KV, Schreiber JH, Wilson JM. Role of CFTR in lysosome acidification. *Biochem Biophys Res Commun* 1992 Apr 15, 184 (1) : 300-5.
- [65] Chinet Th, Blouquit S. Génétique et biologie cellulaire de la mucoviscidose. *Revue du praticien* 2003, 53 : 130-134.
- [66] Riordan JR. Cystic fibrosis as a disease of misprocessing of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator glycoprotein. *Am J Hum Genet* 1999, 64 : 1499-1504.
- [67] Prince LS, Workman JR, Marchase RB. Rapid endocytosis of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator chloride channel. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, 91 : 5192-5196.
- [68] Gilbert A, Jadot M, Leontieva E, Wattiaux-De CS, Wattiaux R. F508 CFTR localizes in the endoplasmic reticulum-Golgi intermediate compartment in cystic fibrosis cells. *Exp Cell Res* 1998, 242 : 144-152.
- [69] Johnston JA, Ward CL, Kopito RR. Aggresomes : a cellular response to misfolded proteins. *J Cell Biol* 1998, 143 : 1883-1898.
- [70] Tsui LC. Cystic Fibrosis Mutation Database. [www.genet.sickkids.on.ca](http://www.genet.sickkids.on.ca)

- [71] Xavier Estivill, Consol Bancells, Cristina Ramos, and the Biomed CF Mutation Analysis Consortium. Geographic Distribution and Regional Origin of 272 Cystic Fibrosis Mutations in European Populations. *Human Mutation* 1997, 10 : 135-154.
- [72] Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. Population variation of common cystic fibrosis mutations. *Hum Mutat* 1994, 4 : 167-77.
- [73] Shoshani T, Augarten A, Gazit E, Bashan N, Yahav Y, Rivlin Y, et al. Association of a nonsense mutation (W1282X), the most common mutation in the Ashkenazi Jewish cystic fibrosis patients in Israel, with presentation of severe disease. *Am J Hum Genet* 1992, 50 : 222-8.
- [74] Férec C, Audrézet MP, Mercier B, Guillermit H, Moullier P, Quéré I, et al. Detection of over 98% cystic fibrosis mutations in a Celtic population. *Nat Genet* 1992, 1 : 188-91.
- [75] Scotet V, Barton DE, Watson JB, Audrézet MP, McDevitt T, McQuaid S, et al. Comparison of the CFTR mutation spectrum in three cohorts of patients of Celtic origin from Brittany (France) and Ireland. *Hum Mutat* 2003, 22 : 105.
- [76] Corvol H, Flamant C, Vallet C, Clement A, Brouard J. Les gènes modificateurs dans la mucoviscidose. *Archives de pédiatrie* 2006, 13 : 57-63.
- [77] Fajac I, Sermet-Gaudelus I. Mucoviscidose : nouvelles thérapeutiques ciblant la protéine CFTR. *Revue des Maladies Respiratoires* 2013, 30 : 255-261.

- [78] Koch C, Cuppens H, Rainisio M, Madessani U, Harms HK, Hodson ME, Mastella G, Navarro J, Strandvik B, Mckenzie SG. European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis (ERCF) : Comparison of major disease manifestations between patients with different classes of mutations. *Ped Pulmon* 2001, 31 : 1-12.
- [79] Cuppens H, Lin W, Jaspers M, Costes B, Teng H, Vankeerberghen A, Jorissen M, Droogmans G, Reynaert I, Goossens M, Nilius B, Cassiman JJ. Polyvariant mutant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator genes : the polymorphic (TG) m locus explains the partial penetrance of the T5 polymorphism as a disease mutation. *J Clin Invest* 1998, 101 : 487-496.
- [80] Ward CL, Omura S, Kopito RR. Degradation of CFTR by the ubiquitin-proteasome pathway. *Cell* 1995, 83 : 121-127.
- [81] Thomas PJ, Shenbagamurthi P, Sondek J, Hullihen JM, Pedersen PL. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. Effects of the most common cystic fibrosis-causing mutation on the secondary structure and stability of a synthetic peptide. *J Biol Chem* 1992, 267 : 5727-5730.
- [82] 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 : 1517-22.
- [83] Zielinski J, Tsui LC. Cystic fibrosis : genotypic and phenotypic variations. *Annual Review of Genetics* 1995, 29 : 777-807.

- [84] Salvatore D, Buzzetti R, Baldo E, Forneris MP, Lucidi V, Manunza D, et al. An overview of international literature from cystic fibrosis registries. Part 3. Disease incidence, genotype/phenotype correlation, microbiology, pregnancy, clinical complications, lung transplantation, and miscellaneous. *J Cyst Fibros* 2011, 10 : 71-85.
- [85] Schechter MS. Nongenetic influences on cystic fibrosis outcomes. *Curr Opin Pulm Med* 2011, 17 : 448-54.
- [86] Schechter MS, Shelton BJ, Margolis PA, Fitzsimmons SC. The association of socioeconomic status with outcomes in cystic fibrosis patients in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 163 : 1331-7.
- [87] Cutting GR. Modifier genes in Mendelian disorders : the example of cystic fibrosis. *Ann N Y Acad Sci* 2010, 1214 : 57-69.
- [88] Davis PB, Drumm M, Konstan MW. Cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 154 : 1229-56.
- [89] Gabolde M, Guilloud-Bataille M, Feingold J, et al. Association of variant alleles of mannose binding lectin with severity of pulmonary disease in cystic fibrosis : cohort study. *BMJ* 1999, 319 : 1166-7.
- [90] Garred P, Pressler T, Madsen HO, et al. Association of mannose-binding lectin gene heterogeneity with severity of lung disease and survival in cystic fibrosis. *J Clin Invest* 1999, 104 : 431-7.
- [91] Gabolde M, Hubert D, Guilloud-Bataille M, et al. The mannose binding lectin gene influences the severity of chronic liver disease in cystic fibrosis. *J Med Genet* 2001, 38 : 310-1.

- [92] Grasemann H, Ratjen F. Cystic fibrosis lung disease: the role of nitric oxide. *Pediatr Pulmonol* 1999, 28 : 442-8.
- [93] [93] Grasemann H, Michler E, Wallot M, et al. Decreased concentration of exhaled nitric oxide (NO) in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1997, 24 : 173-7.
- [94] Texereau J, Marullo S, Hubert D, et al. Nitric oxide synthase 1 as a potential modifier gene of decline in lung function in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 2004, 59 : 156-8.
- [95] Khan TZ, Wagener JS, Bost T et al. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 151 : 1075-82.
- [96] Bonfield TL, Konstan MW, Burfeind P, et al. Normal bronchial epithelial cells constitutively produce the anti-inflammatory cytokine interleukin-10, which is downregulated in cystic fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995, 13 : 257-61.
- [97] Greally P, Hussein MJ, Cook AJ, et al. Sputum tumour necrosis factor alpha and leukotriene concentrations in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1993, 68 : 389-92.
- [98] Kroeger KM, Carville KS, Abraham LJ. The -308 tumor necrosis factor alpha promoter polymorphism effects transcription. *Mol Immunol* 1997, 34 : 391-9.
- [99] Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, et al. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, 94 : 3195-9.

- [100] Huang SL, Su CH, Chang SC. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism in chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 156 : 1436-9.
- [101] Ohno I, Lea RG, Flanders KC, et al. Eosinophils in chronically inflamed human upper airway tissues express transforming growth factor beta 1 gene (TGF beta 1). *J Clin Invest* 1992, 89 : 1662-8.
- [102] Nakamura T, Ebihara I, Fukui M, et al. Effect of a specific endothelin receptor A antagonist on mRNA levels for extracellular matrix components and growth factors in diabetic glomeruli. *Diabetes* 1995, 44 : 895-9.
- [103] Arkwright PD, Laurie S, Super M, et al. TGF-beta(1) genotype and accelerated decline in lung function of patients with cystic fibrosis. *Thorax* 2000, 55 : 459-62.
- [104] Schurmann M. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms in patients with pulmonary sarcoidosis : impact on disease severity. *Am J Pharmacogenomics* 2003, 3 : 233-43.
- [105] Schurmann M, Reichel P, Muller-Myhsok B, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphisms and familial occurrence of sarcoidosis. *J Intern Med* 2001, 249 : 77-83.
- [106] Arkwright PD, Pravica V, Geraghty PJ, et al. End-organ dysfunction in cystic fibrosis: association with angiotensin I converting enzyme and cytokine gene polymorphisms. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 167 : 384-9.

- [107] Chmiel JF, Konstan MW, Saadane A, et al. Prolonged inflammatory response to acute *Pseudomonas* challenge in interleukin-10 knockout mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 165 : 1176-81.
- [108] Cenci E, Mencacci A, Fe d'Ostiani C, et al. Cytokine and T helperdependent lung mucosal immunity in mice with invasive pulmonary aspergillosis. *J Infect Dis* 1998, 178 : 1750-60.
- [109] Lazarus R, Klimecki WT, Palmer LJ, et al. Single-nucleotide polymorphisms in the interleukin-10 gene : differences in frequencies, linkage disequilibrium patterns, and haplotypes in three United States ethnic groups. *Genomics* 2002, 80 : 223-8.
- [110] Aron Y, Bienvenu T, Hubert D, et al. HLA-DR polymorphism in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 1999, 104 : 891-2.
- [111] Aron Y, Swierczewski E, Lockhart A. HLA class II haplotype in atopic asthmatic and non-atopic control subjects. *Clin Exp Allergy* 1995, 25 : 65-7.
- [112] Aron Y, Polla BS, Bienvenu T, et al. HLA class II polymorphism in cystic fibrosis. A possible modifier of pulmonary phenotype. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 159 : 1464-8.
- [113] Aron Y, Desmazes-Dufeu N, Matran R, et al. Evidence of a strong, positive association between atopy and the HLA class II alleles DR4 and DR7. *Clin Exp Allergy* 1996, 26 : 821-8.
- [114] Groppi A, Coutelle C, Fleury B, et al. Glutathione S-transferase class mu in French alcoholic cirrhotic patients. *Hum Genet* 1991, 87 : 628-30.

- [115] Flamant C, Henrion-Caude A, Boelle PY, et al. Glutathione-S-transferase M1, M3, P1 and T1 polymorphisms and severity of lung disease in children with cystic fibrosis. *Pharmacogenetics* 2004, 14 : 295-301.
- [116] Henrion-Caude A, Flamant C, Roussey M, et al. Liver disease in pediatric patients with cystic fibrosis is associated with glutathione S-transferase P1 polymorphism. *Hepatology* 2002, 36 : 913-7.
- [117] Durieu I. La mucoviscidose chez l'adulte. *Rev Med Int* 2001, 22 (3) : 367-73.
- [118] Durieu I, Bey-Omar F, Rollet J, Boggio D, Bellon G, Morel Y, et al. Stérilité masculine par agénésie bilatérale des canaux déférents : une nouvelle forme clinique de mucoviscidose ? *Rev Med Int* 1997, 18 : 114-8.
- [119] Desideri-Vaillant C, Creff J, Le marechal C, Moalic V, Ferec C. Implication du gène CFTR dans la stérilité masculine associée à une absence de canaux déférents. *Immuno-analyse et Biologie spécialisée* 2004, 19 : 343-350.
- [120] Dumur V, Gervais R, Rigot JM, Lafitte JJ, Manouvrier S, Biserte J, et al. Abnormal distribution of CF delta F508 allele in azoospermic men with congenital aplasia of epididymis and vas deferens. *Lancet* 1990, 336 : 512.
- [121] Chillon M, Casals T, Mercier B, Bassas L, Lissens W, Silber S, et al. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *N Engl J Med* 1995, 332 : 1475-80.

- [122] Claustres M, Guittard C, Bozon D, Chevalier F, Verlingue C, Férec C, et al. Spectrum of CFTR mutations in cystic fibrosis and in congenital absence of the vas deferens in France. *Hum Mutat* 2000, 16 : 143-56.
- [123] Groman JD, Hefferon TW, Casals T, Bassas L, Estivill X, Des Georges M, Guittard C, et al. Variation in a repeat sequence determines whether a common variant of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene is pathogenic or benign. *Am J Hum Genet* 2004, 74 : 176-179.
- [124] Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, Derish N, Dodge J, Girodon E, et al. Recommendations for the classification of diseases as CFTR related disorders. *J Cyst Fibros* 2011, 10 : 86-102.
- [125] Pignatti PF, Bombieri C, Marigo C, Benetazzo M, Luisetti M. Increased incidence of cystic fibrosis gene mutations in adults with disseminated bronchiectasis. *Hum Mol Genet* 1995, 4 : 635-9.
- [126] Weiner Miller P, Hamosh A, Macek M. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am J Hum Genet* 1996, 59 : 45-51.
- [127] Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med* 2006, 173 : 475-82.
- [128] Hubert D, Desmazes-Dufeu N. Mucoviscidose à l'âge adulte. *MT Pédiatrie* 2005, 8 : 230-5.
- [129] Hubert D. Mucoviscidose. *Encyclopédie Médico-chirurgicale-Pneumologie* 2005, 34-41.

- [130] Hubert D, Le Bourgeois M. Atteinte respiratoire de la mucoviscidose de l'enfance à l'âge adulte. Archives de Pédiatrie 2012, 19 : S17-S19.
- [131] Chapron J, Zuber B, Kanaan R, et al. Prise en charge des complications aiguës sévères chez l'adulte mucoviscidosique. Rev Mal Respir 2011, 28 : 503-16.
- [132] Paugam A, Baixench MT, Demazes-Dufeu N, et al. Characteristics and consequences of airway colonization by filamentous fungi in 201 adult patients with cystic fibrosis in France. Med Mycol 2010, 48 : S32-6.
- [133] Kopelman H. Cystic fibrosis gastrointestinal and nutritional aspects. Thorax 1991, 46 : 261-267.
- [134] De Blic J, Le Bourgeois M, Hubert D. Mucoviscidose. Encyclopédie Médico-chirurgicale-Pneumologie 2001, 14 p (6-040-L-25).
- [135] Durieu I, Nove Josserand R. La mucoviscidose en 2008. La Revue de médecine interne 2008, 29 : 901-907.
- [136] Corey M, Mc Langhin FJ, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. J Clin Epidemiol 1988, 41 : 583-91.
- [137] Lai HC, Corey M, Fitzsimmons S, Kosorok MR, Farrell PM. Comparison of growth status of patients with cystic fibrosis between the United States and Canada. Am J Clin Nutr 1999, 69 : 531-8.
- [138] Hubert D, Lepercq J, Arfi JS, Francoual C, Dusser D. Mucoviscidose : aspects gynécologiques et obstétricaux. Rev Pneumol Clin 1994, 50 : 299-306.

- [139] Schöni M, Maisonneuve P, Schöni-Affolter F, Löwenfels AB. Cancer risk in patients with cystic fibrosis : the european data. *J R Soc Med* 1996, 89 (27) : 38-43.
- [140] Rosenstein BJ, Cuttine GR. The diagnosis of cystic fibrosis : A consensus statement. *J Pediatr* 1998, 132 : 589-595.
- [141] LeGrys VA. Sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis : practical considerations. *J Pediatr* 1996, 129 : 892-7.
- [142] Eng W, LeGrys VA, Schechter MS, et al. Sweat testing in preterm and full-term infants less than 6 weeks of age. *Pediatr Pulmo-nol* 2005, 40 : 64-7.
- [143] Mastella G, Di Cesare G, Borruso A, et al. Reliability of sweattesting by the Macroduct collection method combined with conductivity analysis in comparison with the classic Gibson and Cooke technique. *Acta Pediatr* 2000, 89 : 933-7.
- [144] Coulometric method for chloride : equipment, reagents, procedure, results and calculation. Sherwood Scientific Ltd. [www.sherwood.scientific.com](http://www.sherwood.scientific.com)
- [145] Beauchamp M, Lands LC. Sweat-testing: a review of current technical requirements. *Pediatr Pulmonol* 2005, 39 : 507-11.
- [146] Nguyen-Khoa T, Borgard JP, Sitruk-Khalfon D, et al. Sweat Test : recommendations for good practice and analytical criteria of the methods used In Cystic Fibrosis : Etiology, Diagnosis and Treatments. Chapter 11. Editor : Paul N. Leatte. Novapublishers 2009.

- [147] Rota M, Nguyen-Khoa T, Marchand M, Feldmann D, Dumont J, Khalfon D, Vassault A, Borgard J-P. Recommandations pour l'exécution et l'interprétation du test de la sueur. *Ann Biol Clin* 2008, 66 (2) : 221-7.
- [148] Storni V, Claustres M, Chinet T, Ravilly S. Diagnostic de la mucoviscidose. *Archive de Pédiatrie* 2001, 8 (Suppl.5) : 818-832.
- [149] Comeau AM, Accurso FJ, White TB, et al. Guidelines for implementation of cystic fibrosis newborn screening programs : Cystic Fibrosis Foundation workshop report. *Pediatrics* 2007, 119 : e495-e518.
- [150] Feldmann D, Couderc R, Audrezet MP. I CFTR genotypes in patients with normal or borderline sweat chloride levels. *Hum Mutat* 2003, 22 : 340.
- [151] Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults : Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr* 2008, 153(2) : S4-S14.
- [152] Fajac I, Sermet I. Différence de potentiel nasal transépithélial. *Revue de Pneumologie clinique* 2008, 64 : 34-37.
- [153] Knowles MR, Paradiso AM, Boucher RC. In vivo nasal potential difference : Techniques and protocols for assessing efficacy of gene transfer in cystic fibrosis. *Hum Gene Ther* 1995, 6 : 445-55.
- [154] Schüler D, Sermet-Gaudelus I, Wilschanski M, Ballmann M, Dechaux M, Edelman A, et al. Basic protocol for transepithelial nasal potential difference measurements. *J Cyst Fibros* 2004, 3 : 151-5.

- [155] Sermet-Gaudelus I, Roussel D, Bui S, Deneuille E, Huet F, Reix P, et al. The CF-CIRC study : a French collaborative study to assess the accuracy of cystic fibrosis diagnosis in neonatal screening. *BMC Pediatr* 2006, 6 :25.
- [156] Sermet-Gaudelus I, Déchaux M, Vallée B, Fajac A, Girodon E, Nguyen-Khoa T, et al. Chloride transport in nasal ciliated cells of cystic fibrosis heterozygotes. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, 171 : 1026-31.
- [157] Bronsveld I, Mekus F, Bijman J, Ballmann M, de Jonge HR, Laabs U, et al. Chloride conductance and genetic background modulate the cystic fibrosis phenotype of Delta F508 homozygous twins and siblings. *J Clin Invest* 2001, 108 : 1705-15.
- [158] Fajac I, Hubert D, Guillemot D, Honoré I, Bienvenu T, Volter F, et al. Nasal airway ion transport is linked to the cystic fibrosis phenotype in adult patients. *Thorax* 2004, 59 : 971-6.
- [159] Fajac I, Hubert D, Bienvenu T, Richaud-Thiriez B, Matran R, Kaplan JC. Relationships between nasal potential difference and respiratory function in adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1998, 12 : 1295-300.
- [160] Wilschanski M, Dupuis A, Ellis L, Jarvi K, Zielenski J, Tullis E, et al. Mutations in the cystic fibrosis transmembrane regulator gene and in vivo transepithelial potentials. *Am J Respir Crit Care Med* 2006, 174 : 787-94.
- [161] Radoui Abdelkarim. La mucoviscidose de l'enfant. Thèse de doctorat en sciences médicales. Université d'Oran. Faculté de Médecine d'Oran 2012.

- [162] Roussey M. Spécificité du programme français de prise en charge de la mucoviscidose. Le concours médical 2010. Tome 132. N° 15-16. Pages : 636-639.
- [163] Paterlini Bréchet P, Mouawia H, Saker A. Diagnostic prénatal non invasif de la mucoviscidose. Archives de pédiatrie 2011, 18 : 111-118.
- [164] Verlinsky Y, Kuliev A. Preimplantation genetic diagnosis. Reprod Med Rev 1999, 7 : 1-10.
- [165] Le Maréchal C, Audrézet MP, Quéré I, Raguénès O, Langonné S, Férec C. Complete and rapid scanning of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene by denaturing high-performance liquid chromatography (D-HPLC) : major implications for genetic counselling. Hum Genet 2001, 108 : 290-8.
- [166] Audrézet MP, Dabricot A, Le Maréchal C, Férec C. Validation of high-resolution DNA melting analysis for mutation scanning of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. J Mol Diagn 2008, 10 : 424-34.
- [167] Audrézet MP, Chen JM, Raguénès O, Chuzhanova N, Giteau K, Le Maréchal C, et al. Genomic rearrangements in the CFTR gene : extensive allelic heterogeneity and diverse mutational mechanisms. Hum Mutat 2004, 23 : 343-57.
- [168] Quemener S, Chen JM, Chuzhanova N, Benech C, Casals T, Macek Jr M, et al. Complete ascertainment of intragenic copy number mutations (CNMs) in the CFTR gene and its implications for CNM formation at other autosomal loci. Hum Mutat 2010, 31 : 421-8.

- [169] McIlwaine M, Wong LT, Chilvers M, et al. Long term comparative trial of two different physiotherapy techniques ; postural drainage with percussion and autogenic drainage, in the treatment of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2010, 45 : 1064-9.
- [170] Karila C, Ravilly S, Gauthier R, et al. Activité physique et réentraînement à l'effort du patient atteint de mucoviscidose. *Rev Mal Respir* 2010, 27 : 301-13.
- [171] Sermet-Gaudelus I, Le Bourgeois M, Edelman A, Lenoir G. Nouvelles thérapies dans la mucoviscidose en 2009. *Archives de Pédiatrie* 2009, 16 : 578-580.
- [172] Conférence de consensus Paris 2002. Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose. *Rev Mal Respir* 2003, 20 : 149-57.
- [173] Sermet-Gaudelus I, Le Bourgeois M, de Blic J, Lenoir G, Edelman A. Nouvelles thérapies dans la mucoviscidose en 2011. *Archives de Pédiatrie* 2011, 18 : 69-70.
- [174] Doring SH, Conway SP, Heijermann HGM. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis : a european consensus. *Eur Respir J* 2000, 16 : 749-767.
- [175] Ratjen F, Munck A, Kho P, et al. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis : the ELITE trial. *Thorax* 2010, 65 : 286-91.
- [176] Dostal RE, Seale JP, Yan BJ. Resistance to ciprofloxacin of respiratory pathogens in patients with cystic fibrosis. *Med J* 1992, 156 (1) : 20-24.

- [177] Coolen-Allou N, Macey J. Mucoviscidose. Revue des Maladies Respiratoires Actualités 2012, 4 : 713-719.
- [178] De Boeck K, Vermeulen F, Wanyama S, et al. Inhaled corticosteroids and lower lung function decline in young children with cystic fibrosis. Eur Respir J 2011, 37 : 1091-5.
- [179] Lands LC, Stanojevic S. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2007, (4) : CD001505.
- [180] Ribeiro CM, Hurd H, Wu Y, et al. Azithromycin treatment alters gene expression in inflammatory, lipid metabolism, and cell cycle pathways in well-differentiated human airway epithelia. PLoS One 2009, 4 : e5806.
- [181] Debray D. L'atteinte hépatique de la mucoviscidose. Archives de Pédiatrie 2012, 19 : S23-S26.
- [182] Galabert C, Montet JC, Lengrand D, Leculre A, Sotta C, Figarella C et al. Effects of ursodeoxycholic acid on liver function and chronic cholestasis. J Pediatr 1992, 121 : 138-41.
- [183] Silverman A, Roy CC. Pediatric clinical gastro-enterology. St Louis : The CV Mosby Company 1982.
- [184] Munck A, Navarro J, Debray D, Jurck D. Recommandations pour la prise en charge de la mucoviscidose. Prise en charge digestive et nutritionnelle. Archives de Pédiatrie 2001, 8 (suppl 5) : S838-S855.
- [185] Konstan MW, Flume PA, Kappler M, Chirond R, Higgins M, Brockhaus F, et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder

- in cystic fibrosis patients : the EAGER trial. *J Cyst Fibrosis* 2011, 10 : 54-61.
- [186] Konstan MW, Geller DE, Minic P, Brockhaus F, Zhang J, Angyalosi G. Tobramycin inhalation powder for *P aeruginosa* infection in cystic fibrosis : the EVOLVE trial. *Pediatr Pulmonol* 2011, 46 : 230-8.
- [187] Schuster A, Haliburn C, Döring G, Martin Harris Goldman MH, Freedom Study Group. Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis : a randomised study. *Thorax* 2013, 68 : 344-50.
- [188] Aitken ML, Bellon G, De Boeck K, Flume PA, Fox HG, Geller DE, et al. Long-terminhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis. An international randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 185 : 645-52.
- [189] Delaisi B. Actualités dans la mucoviscidose. *Revue de Pneumologie clinique* 2013, 69 : 225-228.
- [190] Durupt S, Nove Josserand R, Durieu I. Actualité thérapeutique dans la mucoviscidose. *La Revue de médecine interne* 2013, 5p.



## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة  
- الرباط -

### قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَأَسْمِعْ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوزاع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبآداب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

## التليف الكيسي

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرفه

**السيد: يوسف ايت الفقيه**

المزداد في: 05 نونبر 1983 بتحناوت

### لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: التليف الكيسي - س ف ت ر - اختبار العرق - الإفالكفتور.

### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: احمد الكوزي

أستاذ في طب الاطفال

مشرفة

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الإحيائية

السيدة: سكيئة الحمزاوي

أعضاء

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة : نزهة مسعودي

أستاذة في علم الدم البيولوجي