

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA  
RECHERCHE SCIENTIFIQUE**



**UNIVERSITÉ SALAH BOUBNIDER CONSTANTINE 3**



**FACULTÉ DE MÉDECINE  
DÉPARTEMENT DE PHARMACIE**

**Mémoire de fin d'études**

**En vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie**

# **LA MUCOVISCIDOSE : ASPECTS CLINIQUES ET GÉNÉTIQUES**

**Rédigé et présenté par :**

**BELGAHRI Amel**

**BENABID Cheima**

**Encadré par :**

**Pr. SIFI Karima**

**Membres de jury :**

**Pr. HANACHI Sabah**

**Dr. ZEKRI Salima**

**Année universitaire :**

**2024-2025**

## **Table des matières**

|                                                                                         |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Liste des figures .....</b>                                                          | <b>IV</b>  |
| <b>Liste des tableaux .....</b>                                                         | <b>VI</b>  |
| <b>Liste des abréviations.....</b>                                                      | <b>VII</b> |
| <b>Introduction .....</b>                                                               | <b>1</b>   |
| <b>I. Épidémiologie de la mucoviscidose .....</b>                                       | <b>3</b>   |
| <b>I.1. L'incidence mondiale .....</b>                                                  | <b>3</b>   |
| <b>I.2. Incidence et prévalence en Algérie .....</b>                                    | <b>4</b>   |
| <b>II. Physiopathologie de la mucoviscidose .....</b>                                   | <b>5</b>   |
| <b>III. Aspects cliniques et critères diagnostic clinique de la mucoviscidose .....</b> | <b>9</b>   |
| <b>III.1. Manifestations respiratoires .....</b>                                        | <b>9</b>   |
| <b>III.2. Manifestations digestives et métaboliques .....</b>                           | <b>11</b>  |
| <b>III.2.1. Atteinte pancréatique exocrine .....</b>                                    | <b>11</b>  |
| <b>III.2.2. Atteinte pancréatique endocrine et diabète : .....</b>                      | <b>12</b>  |
| <b>III.2.3. Atteinte hépatocellulaire ... ..</b>                                        | <b>15</b>  |
| <b>III.2.4. Manifestations gastro-intestinales .....</b>                                | <b>17</b>  |
| <b>III.3. Atteintes ORL .....</b>                                                       | <b>19</b>  |
| <b>III.4. Atteintes osseuses et troubles nutritionnels .....</b>                        | <b>19</b>  |
| <b>III.5. Atteinte de l'appareil reproducteur .....</b>                                 | <b>20</b>  |
| <b>III.6. Autres manifestations .....</b>                                               | <b>21</b>  |
| <b>IV. Aspects biologiques.....</b>                                                     | <b>22</b>  |
| <b>IV.1. Test de la sueur .....</b>                                                     | <b>22</b>  |
| <b>IV.2. Mesure de différence de potentiel trans-éptheliale (DPTE).....</b>             | <b>23</b>  |
| <b>V. Aspects génétiques .....</b>                                                      | <b>26</b>  |
| <b>V.1. Le gène CFTR .....</b>                                                          | <b>26</b>  |
| <b>V.2. Les variants du gène CFTR .....</b>                                             | <b>27</b>  |

|                                                                                                                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| V.2.1. Les différentes classes de mutations du gène CFTR .....                                                                                                  | 27 |
| V.2.2. Les polymorphismes du gène CFTR .....                                                                                                                    | 29 |
| V.3. La protéine CFTR .....                                                                                                                                     | 30 |
| V.4. Les corrélations génotype/phénotype dans la mucoviscidose et les<br>basesmoléculaires de l'hétérogénéité phénotypique .....                                | 32 |
| VI. Diagnostic de la mucoviscidose .....                                                                                                                        | 34 |
| VI.1. Diagnostic biologique .....                                                                                                                               | 34 |
| VI.2. Diagnostic moléculaire .....                                                                                                                              | 36 |
| VI.2.1. Stratégie d'étude du gène CFTR ..                                                                                                                       | 37 |
| VI.2.2. Technique d'analyse du gène CFTR ..                                                                                                                     | 37 |
| VII. Prise en charge et traitement de la mucoviscidose .....                                                                                                    | 39 |
| VII.1. Prise en charge de l'atteinte respiratoire :.....                                                                                                        | 39 |
| VII.2. Prise en charge nutritionnelle .....                                                                                                                     | 42 |
| VII.3. Traitement du retard statural et pubertaire, et de la déminéralisation osseuse :                                                                         | 43 |
| VII.4. Particularités de la prise en charge du nourrisson .....                                                                                                 | 44 |
| VII.5. Nouvelles stratégies thérapeutiques .....                                                                                                                | 45 |
| VII.5.1. Thérapie de transcrit .....                                                                                                                            | 45 |
| VII.5.2. Thérapie protéique .....                                                                                                                               | 48 |
| VIII. Dépistage néonatal de la mucoviscidose .....                                                                                                              | 51 |
| VIII.1. Justification du dépistage .....                                                                                                                        | 51 |
| VIII.2. La stratégie du dépistage : méthode de dépistage et tests de confirmation, mise<br>en place et algorithme .....                                         | 52 |
| VIII.2.1. Tests de dépistage de la mucoviscidose .....                                                                                                          | 52 |
| VIII.2.2. Surveillance et performances du DNN .....                                                                                                             | 54 |
| VIII.3. Les difficultés du dépistage : faux-positifs et faux-négatifs, hétérozygotes<br>simples, formes intermédiaires ou atypiques, et conseil génétique ..... | 56 |
| VIII.3.1. Les faux-positifs : les modifications de seuil de la TIR :.....                                                                                       | 56 |
| VIII.3.2. Les faux-négatifs du dépistage .....                                                                                                                  | 57 |

|                                                                       |     |
|-----------------------------------------------------------------------|-----|
| VIII.3.3. Les formes frontières révélées par le DNN .....             | 57  |
| VIII.4. La prise en charge des nouveau-nés dépistés .....             | 58  |
| VIII.5. Bénéfice du dépistage néonatal de la mucoviscidose .....      | 62  |
| IX. Le conseil génétique .....                                        | 64  |
| IX.1. Détection des hétérozygotes .....                               | 64  |
| IX.2. Dépistage prénatal .....                                        | 65  |
| IX.3. Prise en charge des couples à risque .....                      | 67  |
| IX.3.1. Prise en charge des couples à risque de $\frac{1}{4}$ .....   | 67  |
| IX.3.2. Prise en charge des couples à risque de $\frac{1}{2}$ .....   | 68  |
| IX.3.3. Couples à risque a priori de 1/120 .....                      | 68  |
| IX.4. Le conseil génétique à l'ère des modulateurs du canal CFTR..... | 69  |
| Conclusion.....                                                       | 70  |
| Résumé : .....                                                        | 110 |

**Abstract:**

Cystic fibrosis is the most common serious autosomal recessive genetic disease in Caucasian populations. It is caused by mutations in the CFTR gene, which codes for a homonymous membrane protein playing an essential role in the transport of chloride and sodium ions across epithelial cells. Its dysfunction leads to altered ion regulation, resulting in an accumulation of thick mucus, responsible for the respiratory, digestive and metabolic disorders characteristic of the disease.

Over 2,000 CFTR gene variants have been described, but not all cause severe cystic fibrosis. These mutations are classified into six groups, according to their impact on CFTR protein synthesis, transport and activity. The most frequent is the  $\Delta F508$  mutation, which corresponds to the deletion of phenylalanine at position 508.

Genotype-phenotype variability explains why patients with the same mutation present different symptoms. This variability is influenced by environmental factors, epigenetics and other modulating genes, which play a role in the severity and progression of the disease.

Diagnosis relies on a multidisciplinary approach, combining sweat testing, molecular analysis of the CFTR gene, and complementary biological examinations. In different countries, neonatal screening, based on the immunoreactive trypsin assay, enables early intervention, but has yet to be introduced in Algeria, where it could considerably improve patient management.

The management of cystic fibrosis has evolved considerably with the advent of CFTR-modulating therapies, which directly target the defective protein. At the same time, conventional symptomatic management strategies remain essential to limit complications and improve patients' quality of life.

Finally, cystic fibrosis remains a major challenge in medical genetics, requiring an integrated approach combining early diagnosis, personalized therapeutic management and advanced genetic research. Optimizing neonatal screening programs and identifying local CFTR mutations will enable us to refine treatments and improve patient prognosis in the future.

**Keywords:** Cystic fibrosis, CFTR protein, CFTR gene, Mutations, Screening, Treatment.

## ملخص:

التليف الكيسي هو المرض الوراثي الجسدي المتنحي الأكثر شيوعاً لدى الأشخاص من أصل قوقازي. وهو ناتج عن طفرات في جين CFTR، الذي يرمز إلى بروتين غشائي متجانس يلعب دوراً أساسياً في نقل أيونات الكلوريد والصوديوم عبر الخلايا الظهارية. يؤدي اختلاله الوظيفي إلى تغيير تنظيم الأيونات، مما يؤدي إلى تراكم المخاط السميك المسؤول عن مشاكل الجهاز التنفسي والهضمي والتمثيل الغذائي التي يتميز بها المرض.

تم وصف أكثر من 2000 متغير في جين CFTR، ولكن لا تسبب جميعها التليف الكيسي الحاد. يتم تصنيف هذه الطفرات إلى ست مجموعات، وفقاً لتأثيرها على تخليق بروتين CFTR ونقله ونشاطه. وأكثر هذه الطفرات شيوعاً هي طفرة  $\Delta F508$ ، والتي تتوافق مع حذف الفينيل ألانين في الموضع 508.

يفسر التباين بين النمط الجيني والنمط الوراثي سبب ظهور أعراض مختلفة لدى المرضى الذين يعانون من نفس الطفرة. ويتأثر هذا التباين بالعوامل البيئية والوراثة اللاجينية والجينات المعدلة الأخرى، والتي تلعب جميعها دوراً في شدة المرض وتطوره.

يعتمد التشخيص على نهج متعدد التخصصات، يجمع بين اختبار العرق والتحليل الجزيئي لجين CFTR واختبارات بيولوجية إضافية. في فرنسا، يتيح فحص حديثي الولادة، استناداً إلى اختبار التريسين التفاعلي المناعي، التدخل المبكر، ولكن لم يتم إدخاله بعد في الجزائر، حيث يمكن أن يحسن بشكل كبير من إدارة المرضى.

لقد تطورت إدارة التليف الكيسي بشكل كبير مع ظهور العلاجات المعدلة لمرض التليف الكيسي التفاعلي (CFTR)، والتي تستهدف البروتين المعيب مباشرة. بالإضافة إلى ذلك، تظل استراتيجيات إدارة الأعراض التقليدية ضرورية للحد من المضاعفات وتحسين نوعية حياة المرضى.

أخيراً، لا يزال التليف الكيسي يمثل تحدياً كبيراً في علم الوراثة الطبية، مما يتطلب نهجاً متكاملًا يجمع بين التشخيص المبكر والإدارة العلاجية الشخصية والأبحاث الوراثة المتقدمة. وسيساعد تحسين برامج فحص حديثي الولادة وتحديد الطفرات المحلية لمرض التليف الكيسي التاجي على تحسين العلاجات وتحسين تشخيص المرضى في المستقبل.

**الكلمات المفتاحية:** التليف الكيسي، بروتين CFTR، الجين CFTR، الطفرات، الكشف المبكر، العلاج

## Résumé :

La mucoviscidose est la maladie génétique autosomique récessive grave la plus fréquente chez les populations d'origine caucasienne. Elle est causée par des mutations du gène CFTR, qui code pour une protéine membranaire jouant un rôle essentiel dans le transport des ions chlorures et sodium à travers les cellules épithéliales. Son dysfonctionnement entraîne une altération de la régulation ionique, provoquant une accumulation de mucus épais, responsable des atteintes respiratoires, digestives et métaboliques caractéristiques de la maladie.

Plus de 2 000 variants du gène CFTR ont été décrits, mais ne provoquent pas tous une mucoviscidose sévère. Ces mutations sont classées en six groupes, selon leur impact sur la synthèse, le transport et l'activité de la protéine CFTR. La plus fréquente est la mutation  $\Delta F508$ , qui correspond à la délétion de la phénylalanine en position 508.

La variabilité génotype-phénotype explique pourquoi des patients ayant une même mutation présentent des symptômes différents. Cette variabilité est influencée par des facteurs environnementaux, épigénétiques et d'autres gènes modulateurs, qui jouent un rôle dans la gravité et l'évolution de la maladie. Le diagnostic repose sur une approche multidisciplinaire, combinant le test de la sueur, l'analyse moléculaire du gène CFTR, et des examens biologiques complémentaires. Dans de nombreux pays, le dépistage néonatal, basé sur le dosage de la trypsine immunoréactive, permet une intervention précoce, mais reste à mettre en place en Algérie. son instauration pourrait améliorer considérablement la prise en charge des patients. La prise en charge de la mucoviscidose a considérablement évolué avec l'apparition des thérapies modulatrices de CFTR, qui ciblent directement la protéine défectueuse. Par ailleurs, les stratégies classiques de prise en charge symptomatique restent indispensables pour limiter les complications et améliorer la qualité de vie des patients.

Enfin, la mucoviscidose demeure un enjeu majeur en génétique médicale, nécessitant une approche intégrée combinant diagnostic précoce, prise en charge thérapeutique personnalisée et recherche génétique avancée. L'optimisation des programmes de dépistage néonatal et l'identification des mutations locales du CFTR permettront d'affiner les traitements et d'améliorer le pronostic des patients à l'avenir.

**Mots clés:** Mucoviscidose, Protéine CFTR, Gène CFTR, Mutations, Dépistage, Traitement.

Laboratoire de recherche de biologie et de génétique moléculaire de la faculté de médecine université Salah Bounider Constantine 3