

Lycée Albert Camus, Nantes

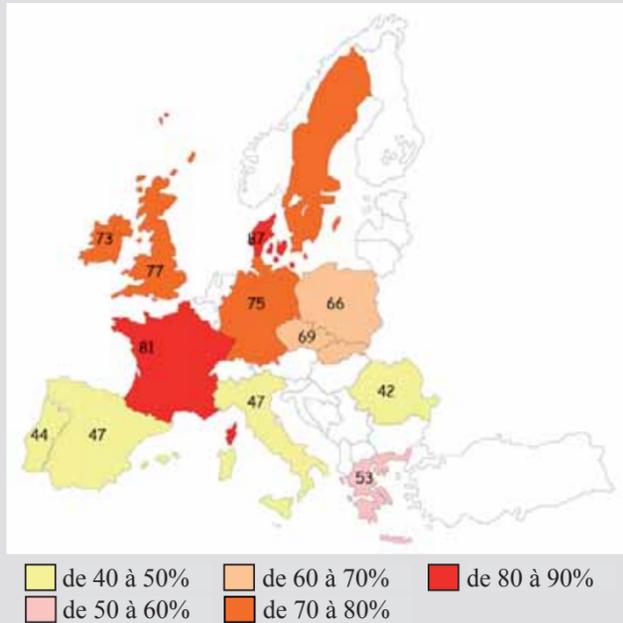
# Qu'est ce que la mucoviscidose?

Mucoviscidose, la Bretagne à la loupe...

La mucoviscidose vient de mucus «mucus» et viscid «visqueux».

La mucoviscidose est une maladie génétique et héréditaire qui touche des cellules tapissant certains organes : les cellules épithéliales. Les zones atteintes sont alors abîmées et sécrètent un mucus plus visqueux qui encombre anormalement les bronches.

Fréquence de la mutation  $\Delta F508$  du gène CFTR



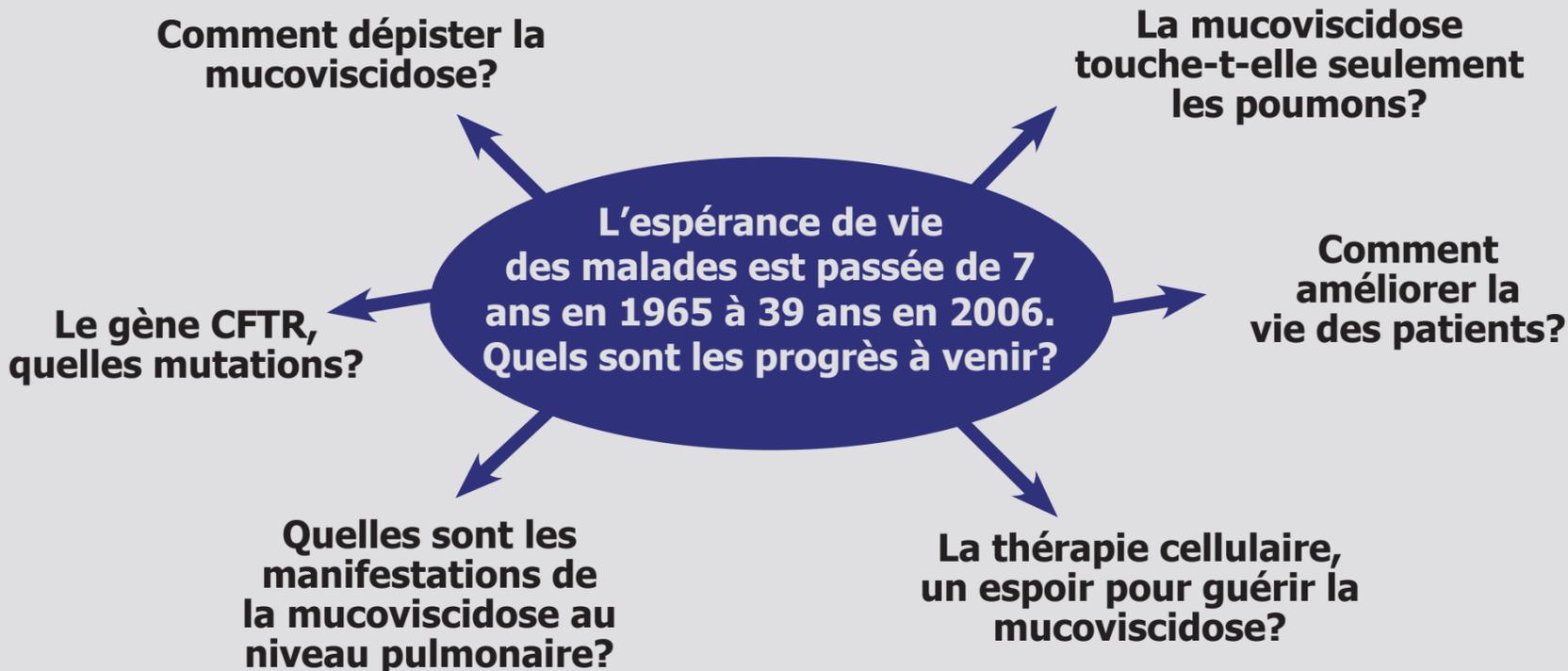
Apparue il y a 52000 ans, la maladie se déplace du Nord-Ouest au Sud-Est de l'Europe.

Claude Férec, du CHU de Brest, a étudié les maladies génétiques en Bretagne. Il dit que « La mucoviscidose a deux fois plus d'incidence en Bretagne que dans le reste de la France. Nous avons en effet un cas sur 1600 naissances à Brest, alors qu'il n'y en a qu'un sur 2500 en moyenne en France! ».

A l'ouest de la Bretagne, un individu sur 20 est porteur d'une mutation morbide dont la plus fréquente est nommée  $\Delta F508$ . Celle-ci affecte le gène CFTR.

La mutation  $\Delta F508$  est la forme morbide du gène CFTR la plus fréquente (voir carte). Comme c'est en Bretagne et au Saguenay (Canada) que la mucoviscidose a le taux le plus élevé, c'est donc dans ces régions que la mutation  $\Delta F508$  y est la plus représentée dans la population.

**La mucoviscidose est une maladie pour l'instant incurable.  
De nouvelles thérapies sont en cours d'expérimentation.  
Réussirons-nous à vaincre la mucoviscidose?**



Aliénor  
Hélène  
Julie  
Julie

Conception graphique : Marie Demathieu, IFR26



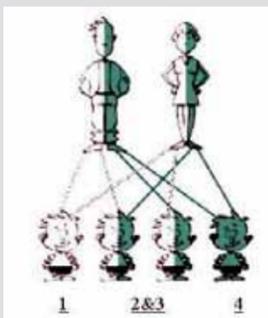


# Comment dépister la Mucoviscidose?

Mucoviscidose, la Bretagne à la loupe...

Dans le cas de la mucoviscidose, la prise en charge la plus précoce est essentielle. Ainsi, un dépistage systématique de cette maladie est effectué à la naissance. Plusieurs tests permettent de confirmer ce diagnostic.

## Le dépistage prénatal



Si les deux parents sont hétérozygotes (porteurs sains), on propose un diagnostic prénatal. Une amniocentèse est réalisée au cours de la grossesse par un prélèvement de cellules dans le liquide amniotique. Celle-ci comporte des risques de fausse couche. Si le fœtus est homozygote (présence des deux allèles morbides des parents), il sera atteint de la mucoviscidose. Une interruption thérapeutique de la grossesse pourra alors être envisagée.



## Le dépistage néonatal

Dès la naissance, on effectue chez le nourrisson un dépistage qui est généralisé et systématique en France depuis 2002 (il l'est en Bretagne depuis 1989). Ce dépistage permet entre autre de détecter la mucoviscidose. Il a permis l'organisation d'une prise en charge précoce, dans le but d'améliorer l'espérance et les conditions de vie des malades.

Le test de dépistage est basé sur le prélèvement d'une goutte de sang au talon du nouveau-né (au 3ème jour de vie), ce dépistage est aussi appelé test de Guthrie. Après le prélèvement du sang, on effectue un dosage de la trypsine (enzyme pancréatique), c'est ainsi qu'on détecte une présomption de la mucoviscidose. Ce test détecte aussi d'autres maladies, comme la phénylcétonurie ou la drépanocytose.



## Le test de la sueur

Lorsque le test néonatal s'avère positif, il doit obligatoirement être confirmé par le test de la sueur. On effectue un prélèvement de sueur sous les bras du nouveau-né grâce à un papier filtre. En effet, chez les enfants atteints de la mucoviscidose, la sueur contient une quantité de sel 3 à 5 fois supérieure à la normale. Il faut deux tests positifs pour confirmer le diagnostic. On procède ensuite à l'analyse génétique des cellules sanguines pour déterminer la mutation du gène CFTR mise en cause.

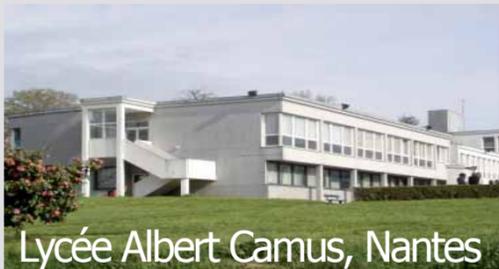


**Le diagnostic précoce est la clé d'une prise en charge optimale qui permettra de remédier le mieux possible aux symptômes de la mucoviscidose.**



Laurène  
Jessy  
Elodie  
Carine





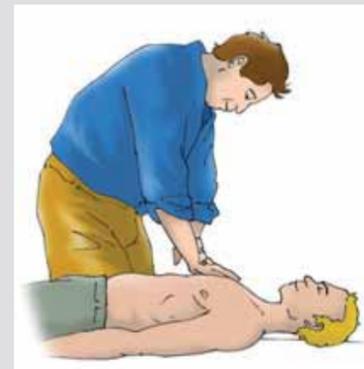
# Comment améliorer la vie des patients ?

Mucoviscidose, la Bretagne à la loupe...

Aujourd'hui, il n'existe pas de réel traitement curatif de la mucoviscidose. La prise en charge de la maladie concerne essentiellement les symptômes. Ces solutions sont complémentaires pour améliorer la vie des malades.

## La kinésithérapie quotidienne

Elle sert à améliorer la fonction respiratoire et doit être pratiquée plusieurs fois par jour afin d'éviter un encombrement bronchique. Le kinésithérapeute presse le thorax le plus longtemps possible afin de faire remonter les sécrétions jusqu'à la trachée, pour que le patient les expulse. Lors des séances de kinésithérapie, des acides gastriques peuvent remonter lors de la toux, on prescrit donc aux patients un médicament pour empêcher ce reflux et soulager les douleurs.



## Les cures d'antibiotiques



Les cures d'antibiotiques sont obligatoires car sans elles, l'espérance de vie des patients diminuerait de plus de la moitié. Le traitement



dure 2 à 3 semaines et est effectué tous les 2 à 3 mois avec deux antibiotiques, injectés par voie intraveineuse ou dans l'aorte (artère gauche du cœur) par l'intermédiaire d'un cathéter.

## Le traitement pancréatique et vitaminique

### Traitement pancréatique

Le pancréas étant malade, il ne peut pas digérer les graisses seul. On utilise des extraits pancréatiques de porc, sous forme de gélules, pour l'aider. Il faut que le malade prenne ses gélules avant chaque repas. Plus les aliments sont riches en graisses, plus le nombre de gélules augmente (environ 15 à 20 gélules par jour).

### Les vitamines

Cette maladie provoque des carences en vitamines, le malade doit donc avoir un apport complémentaire (vitamines K, E, D...).



## La greffe de poumon



La chirurgie pulmonaire prend une place de plus en plus importante dans le traitement des manifestations broncho-pulmonaires de la mucoviscidose. Elle est souvent le dernier recours des patients pour lutter contre la maladie.

## Régime alimentaire adapté et compléments d'alimentation

Le régime alimentaire doit être adapté pour remplacer l'action des enzymes pancréatiques déficientes et diminuer les aliments mal digérés comme les graisses. On prescrit des médicaments contenant des poudres de pancréas et on conseille un régime hypercalorique, pauvre en lipides et riche en protides (viande, poisson, oeuf...), en vitamines A (lait, oeufs et foie), E (féculents) et K (légumes verts) et en fer (viande et poisson). Les besoins en acides gras essentiels peuvent être assurés par les huiles végétales (huile de tournesol).

**L'espoir d'un traitement curatif repose aujourd'hui sur les thérapies génique et cellulaire. Le but de ces techniques est d'apporter à ces cellules malades une copie fonctionnelle du gène impliqué dans la maladie en remplacement du gène muté. Plusieurs essais semblent prometteurs ...**

Anissa  
Elodie  
Yasmine  
Diane



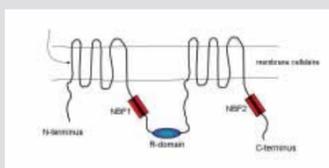
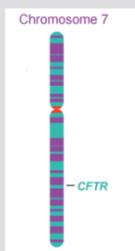


# Le gène CFTR, quelles mutations ?

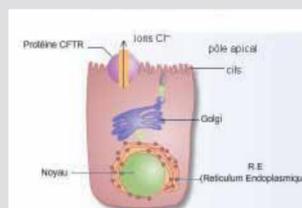
Mucoviscidose, la Bretagne à la loupe...

Le gène CFTR, situé sur le chromosome 7, permet la fabrication d'une protéine transmembranaire de 1480 acides aminés : la protéine CFTR. Cette protéine est synthétisée dans les cellules épithéliales des voies aériennes (trachée, bronches, bronchioles...), du pancréas, du foie, de l'intestin, etc. C'est une « protéine-canal » qui permet le transport des ions  $Cl^-$  de l'intérieur vers l'extérieur des cellules. Chez les patients atteints de mucoviscidose, cette protéine est défectueuse, voire absente, en raison d'une mutation du gène CFTR. Aujourd'hui, plus de 1500 mutations de ce gène sont connues.

## La protéine CFTR



## Synthèse normale de la protéine CFTR



## Les mutations se répartissent en 5 ou 6 classes.

*\*ARNm : l'ARN messenger est une molécule qui entre en jeu dans la synthèse des protéines.*

*\*Maturation : c'est lorsque la protéine se replie pour prendre sa structure tertiaire (en 3D).*



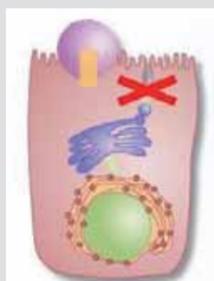
### Classe 1

Altération de la production de la protéine CFTR. Ces mutations provoquent une absence totale ou partielle de la protéine. Dans certains cas, l'ARNm\* est instable et ne produit pas de protéine. Dans d'autres cas, la protéine anormale sera dégradée ou détruite.



### Classe 2

Perturbation du processus de maturation\* de la protéine CFTR. La protéine est soit absente, soit présente mais en moins grand nombre et elle reste dans le cytoplasme. La mutation la plus fréquente et la plus sévère,  $\Delta F508$ , fait partie de cette classe. Avec la classe 1, ce sont les mutations les plus graves du gène CFTR.



### Classe 3

Perturbation de la régulation du canal ionique. Les canaux transportant les ions  $Cl^-$  sont bouchés, empêchant ainsi leur transport.



### Classe 4

Réduction du temps d'ouverture du canal ou sélectivité ionique provoquant une altération de la conduction des ions  $Cl^-$ .



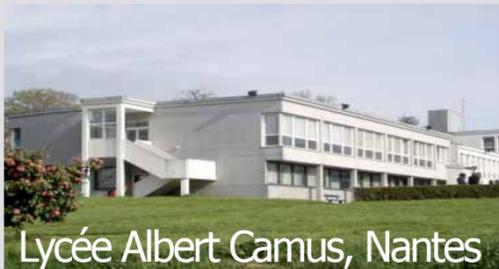
### Classe 5 et 6

Réduction de la synthèse des protéines CFTR normales dans les cellules.  
Réduction de la présence des protéines CFTR à la membrane.

**$\Delta F508$**   
 Cette version du gène muté est apparue il y a environ 52000 ans.  $\Delta F508$  est une mutation observée dans environ 70% des cas de la mucoviscidose. C'est la mutation la plus fréquente et l'une des plus sévères. Elle est le résultat d'une délétion d'un acide aminé : la phénylalanine, en position 508. Cette mutation aboutit à l'obstruction des bronches et du canal pancréatique.

Samuel  
Paul  
Sandrine  
Marcy

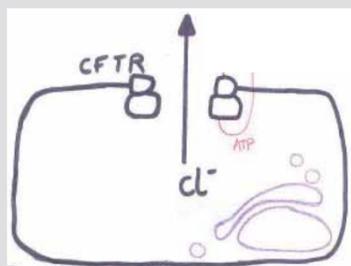




# Quelles sont les manifestations de la mucoviscidose au niveau pulmonaire ?

Mucoviscidose, la Bretagne à la loupe...

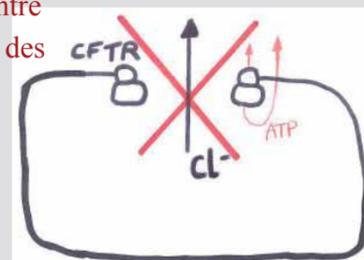
L'information génétique de chaque individu est portée par les gènes, dont le gène CFTR. Certaines versions de ce gène sont responsables de la mucoviscidose. L'information de ce gène est responsable de la mise en place d'une protéine CFTR, qui régule les transferts d'ions de part et d'autre de la membrane cellulaire.



Cellule épithéliale d'une personne saine

La protéine CFTR permet les échanges entre les milieux intérieur et extérieur des cellules épithéliales qui tapissent l'arbre bronchique.

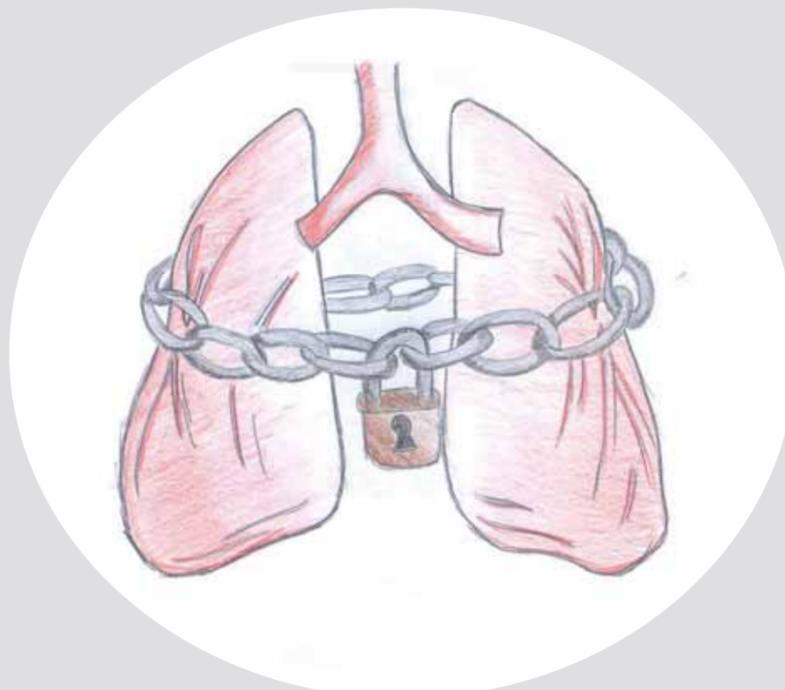
Echanges défectueux entre l'intérieur et l'extérieur des cellules



Cellule épithéliale d'une personne atteinte de mucoviscidose

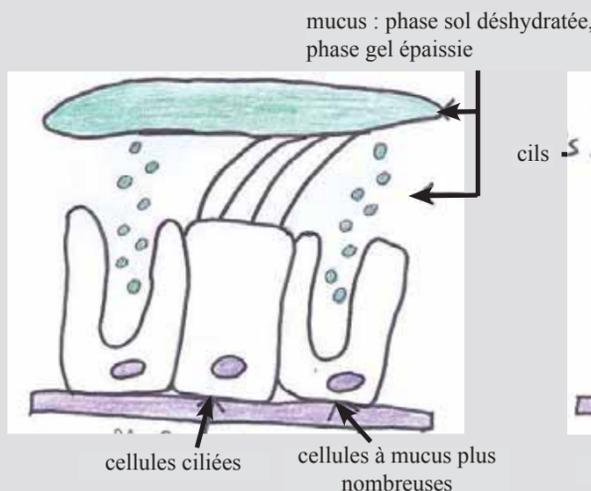
Chez une personne atteinte de mucoviscidose, la protéine CFTR présente une anomalie. Les échanges entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule sont défectueux : en particulier pour les ions  $Cl^-$ , ce qui empêche la sortie passive d'eau. Cette rétention entraîne une déshydratation des sécrétions, ce qui génère un mucus épais.

Le patient ayant un débit d'air inspiré limité (la trachée ayant un diamètre diminué à cause du mucus), il inspire moins d'oxygène, donc le sang est moins oxygéné.

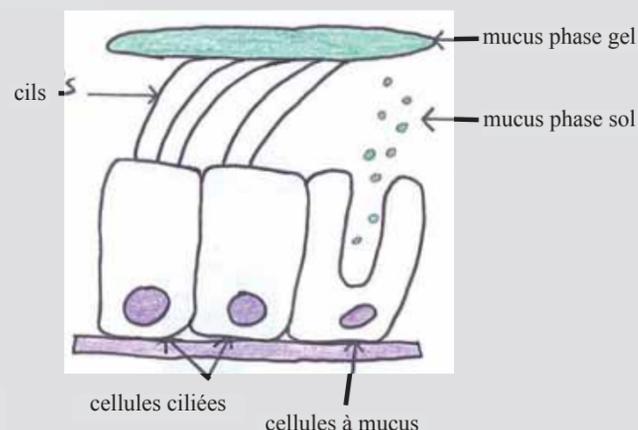


Le mucus devient épais, il s'accumule, les cils de l'épithélium n'arrivent plus à l'évacuer ce qui engendre des infections bactériennes ainsi qu'une inflammation chronique.

Cette obstruction des bronches explique les toux fréquentes chez les patients pour essayer d'évacuer le mucus. Alors, les muscles bronchiques se contractent, réduisant le diamètre des bronches, la respiration devient sifflante, due à l'insuffisance respiratoire. De plus, l'infection et l'inflammation dues à la mauvaise évacuation du mucus, vont conduire à la destruction de l'épithélium respiratoire pour aboutir à l'apparition progressive de l'insuffisance respiratoire



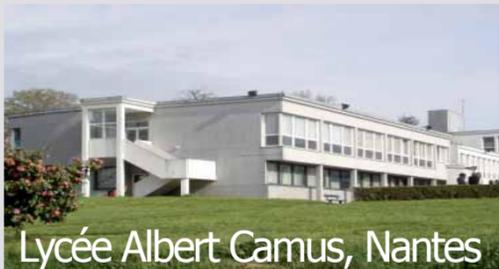
Personne atteinte de mucoviscidose



Personne saine

Tiphanie  
Marjorie  
Pierre-Line  
Lucie





# La thérapie cellulaire, un espoir pour guérir la mucoviscidose ?

Mucoviscidose, la Bretagne à la loupe...

La thérapie cellulaire consiste à utiliser les cellules souches d'un donneur ou d'un patient pour reformer un tissu lésé. Actuellement, les chercheurs font des essais sur des animaux. C'est une thérapie d'avenir pour les malades atteints de la mucoviscidose.

## Que sont les cellules souches ?

Elles sont capables de se développer en n'importe quel type de cellule (en cellules musculaires, en cellules cardiaques, etc.). Elles ont aussi la capacité de se diviser à l'identique pendant des périodes indéfinies, c'est l'auto-renouvellement. Les cellules souches peuvent coloniser des zones lésées, régénérer un tissu sain et ainsi restaurer une fonction normale.

Ces cellules peuvent être obtenues :

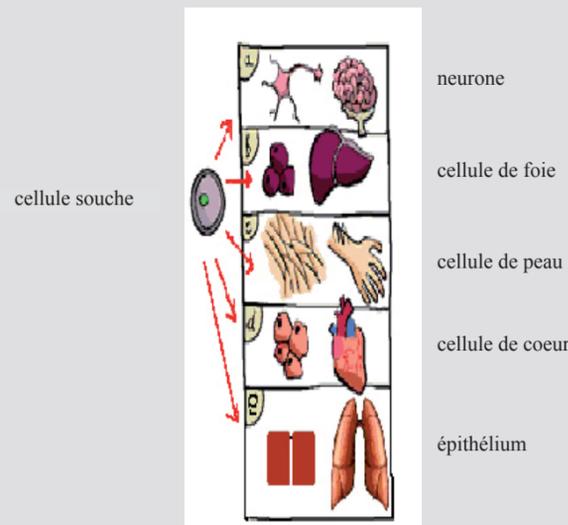
- à partir d'un embryon : les cellules souches embryonnaires
- à partir du sang du cordon ombilical
- à partir d'un organisme adulte

Dans le cadre de la mucoviscidose les cellules souches seraient utilisées pour restaurer l'épithélium déficient des voies aériennes.

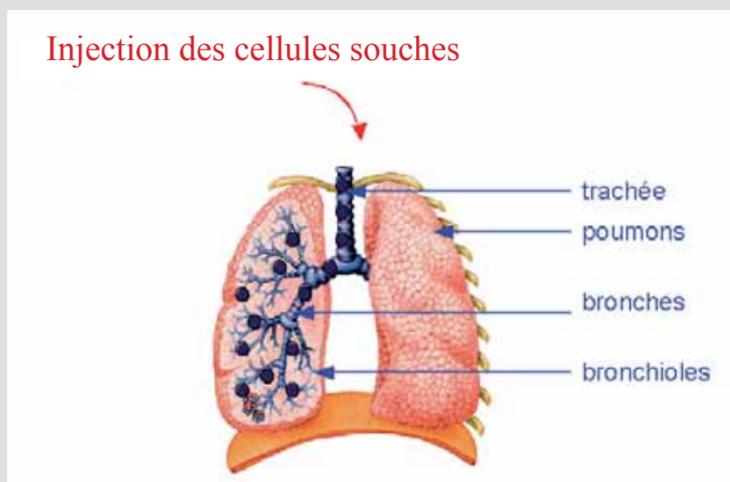
## Les autres thérapies

La thérapie cellulaire n'est pas la seule voie explorée pour soigner la mucoviscidose, il existe aussi :

- La thérapie génique, qui consiste à introduire un gène CFTR sain dans les cellules malades, pour en restaurer la fonction normale. Les résultats décevants de l'application de cette thérapie chez l'homme n'ont pas permis sa généralisation.
- La thérapie pharmacologique, qui consiste à corriger ou influencer le fonctionnement de la protéine CFTR en utilisant des médicaments.



La différenciation des cellules souches



Suivi des cellules souches (survie + différenciation)

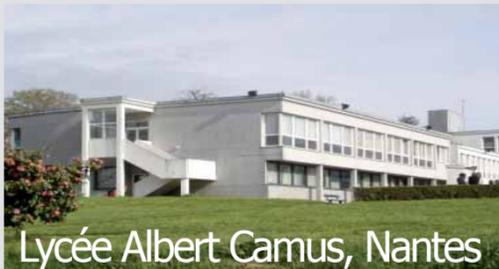
## Les applications de la thérapie cellulaire

Pour l'instant cette thérapie est testée seulement chez les animaux, notamment la souris. On injecte des cellules souches détentrices de la forme normale du gène CFTR, dans la trachée de la souris. On regarde ensuite dans un délai de un à deux jours si les cellules souches ont survécu dans l'arbre bronchique et si oui, si elles se sont différenciées en cellules épithéliales.

Par la suite les chercheurs projettent d'étudier la survie et la différenciation des cellules souches chez l'homme.

Guillaume  
Adrien  
Sébastien  
Raouf





Lycée Albert Camus, Nantes

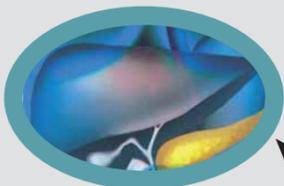
# La mucoviscidose touche-t-elle seulement les poumons?

Mucoviscidose, la Bretagne à la loupe...

## Le Foie

Une atteinte du foie survient dans 15% à 20% des cas. Il existe une variété des lésions hépatiques et des voies biliaires qui évoluent fréquemment vers des cirrhoses biliaires primitives, car la bile épaisse bouche les canaux par lesquels elle circule. La cirrhose est une altération de la structure du foie faite de cicatrices et de nodules, qui compromet le fonctionnement hépatique.

Ces modifications de la structure du foie altèrent la circulation du sang dans les vaisseaux principaux et la veine porte. Cela y entraîne une augmentation de la pression qui provoque des varices dans l'oesophage et un épanchement de la cavité abdominale.



## L'intestin grêle

L'atteinte responsable de la constipation peut aller jusqu'à l'arrêt complet des selles accompagné de douleurs abdominales.



## L'appareil reproducteur

La stérilité masculine est présente pour 98% des patients. Les fonctions sexuelles, désir et érection, sont en bon état. Les testicules produisent des spermatozoïdes normaux, mais les canaux par lesquels ils cheminent sont obstrués. Chez la femme, la stérilité est rare, mais une infertilité peut survenir. Elle est due à l'épaississement de la glaire cervicale qui rend difficile la montée des spermatozoïdes vers l'utérus. La mucoviscidose ne pose pas de problème à la grossesse, et la grossesse n'aggrave pas la mucoviscidose si l'état respiratoire et nutritionnel de la femme sont bons avant la grossesse. En revanche s'ils sont mauvais, la grossesse peut représenter un risque pour la femme. Il est donc préférable de parler avec le médecin spécialiste et de faire le point avant d'envisager une grossesse.

## Les poumons

C'est le principal organe touché, avec une présence de toux chroniques, sèches, quinteuses et de crachats épais et opaques.

## Le pancréas

Le pancréas est touché dans plus de 85% des cas de mucoviscidose, surtout quand la maladie débute tôt dans la vie.

Il apparaît un épaississement des sécrétions et une obstruction des petits canaux, par lesquels s'écoulent les enzymes pancréatiques. Ceci entraîne une détérioration progressive de la fonction pancréatique qui est notamment nécessaire à la digestion des graisses. L'insuffisance pancréatique se manifeste par des diarrhées chroniques accompagnées de douleurs abdominales.

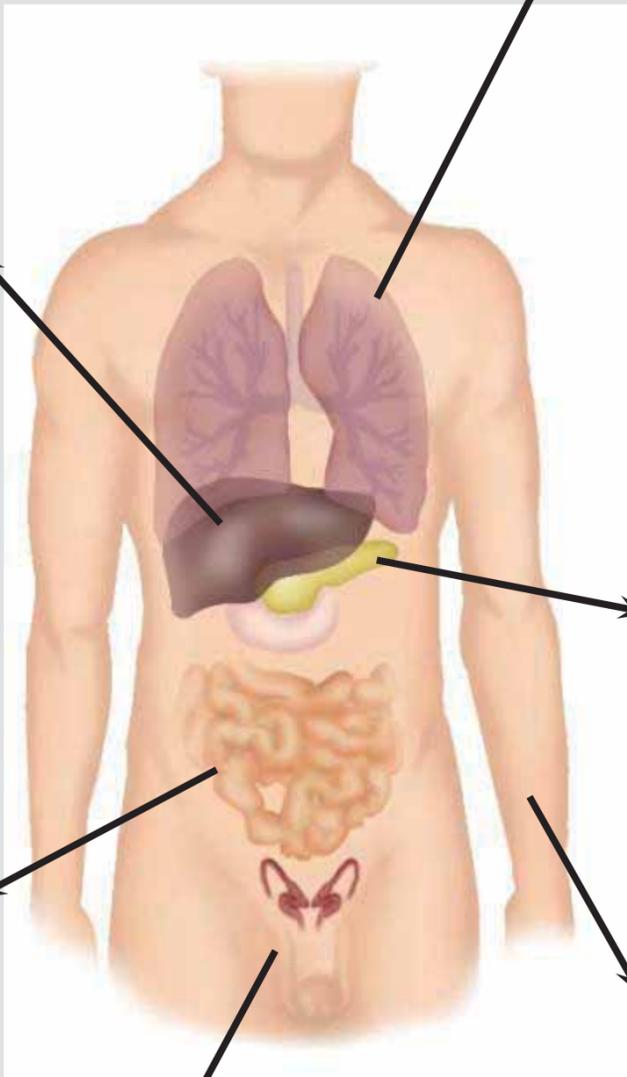


Mais les altérations du pancréas peuvent aussi aboutir à une insuffisance

de sécrétion d'insuline, l'hormone qui permet la régulation du taux de glucose dans le sang, ce qui peut entraîner l'apparition du diabète.

## Les glandes sudoripares

Les glandes sudoripares évacuent leur sécrétion, la sueur, par les pores de la peau. C'est principalement grâce à ces organes qu'est permise la détection de la mucoviscidose, car ils rejettent de la sueur anormalement salée, ce qui peut entraîner une déshydratation.



Baptiste  
Jérôme  
Nicolas

