

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE SAAD DAHLEB - BLIDA1



Faculté de science de la nature et de la vie

Département de Biologie

## Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master dans le domaine SNV  
Filière sciences Biologiques

**Option** : Génétique

**Thème**

*Étude Biostatistiques comparative entre la beta  
thalassémie et mucoviscidose et consanguinité*

Présenté par :

date de soutenance : juillet 2022

**Benabbes Ibtissem**

**Fettal Souhila**

Devant le jury :

Mme HAMZI W

MCB/USDB1

Présidente

Mme GUSSAIBIA N

MCB/USDB1

Examinatrice

Mme CHABAN D

MAA/USDB1

Promotrice

Année universitaire 2021-2022

## *Remerciements*

*On remercie Dieu, le tout puissant de nous avoir donné la santé, la volonté, le courage d'achever ce mémoire de fin d'étude.*

*Ces quelques lignes ne suffiront pas à exprimer toute la gratitude et tous les moments que nous avons partagés ensemble, mais parfois un simple merci vaut bien plus que tous les discours du monde ; Ce mémoire nous a permis de rencontrer également des personnes merveilleuses et d'une rare générosité*

*Nous exprimons notre profond remerciement et gratitude à notre promotrice M me **Chabane D**, de bien vouloir diriger ce travail, et pour ses conseils et ses remarques constructives. Nous la remercions particulièrement pour sa disponibilité, ses encouragements. Que dieu la protège.*

*Nos remerciements les plus sincères s'adressent à M me **Hamzi W**, Maître de conférences au département de BPC de l'université SAAD DAHLAB Blida 1, d'avoir accepté de présider notre jury de soutenance.*

*Nous tenons à remercier M me **Guessaibia N**, Maître de conférences au département de BPC de l'université SAAD DAHLAB Blida 1, pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant d'examiner notre travail.*

*Nous exprimons notre profonde gratitude à M me **Boudjma N**, Professeur au département de BPC de l'université SAAD DAHLAB Blida 1 et chef de département d'avoir été à notre écoute pendant toute la durée de notre formation.*

*Nous tenons à remercier tous nos enseignants actuels et passés du département des sciences biologiques de l'université Saad Dahlab Blida 1.*

## *Dédicaces*

*Je dédie ce modeste travail,*

*A mes chers parents, pour tous leurs sacrifices,  
leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs  
prières tout au long de mes études.*

*A mon marie, mon amour, pour leur soutien et ses  
encouragements pour terminer mes études.*

*A tous mes amis et collègues de la promo de Master  
2 de génétique sur tout mon binôme Ntisseem, pour  
les expériences partagées au cours de notre  
formation et pour votre sympathie à notre égard.*

***Souhila***

# *Dédicaces*

*Je dédie ce modeste travail à mes parents pour tout leur sacrifice, leur amour, leur tendresse, leur soutien et pour leur prière tout au long de mes études.*

*À ma chère sœur Leïla, pour leur encouragement permanent et leur soutien moral.*

*A tous mes amis et collègues de la promo de Master 2 de génétique sur tout mon binôme Souhila,*

*A tous mes amies et mes collègues, Samia, Zahra, Nawal que j'aime trop,*

*Pour leur encouragement permanent pour terminer mes études et leur soutien moral.*

*Abtissem*

## Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures et tableaux

Introduction ..... 01

### Chapitre I : Revue bibliographique

**I-1 La thalassémie**..... 03

I -1-1 Beta thalassémie, (Définition)..... 03

I -1-2 Histoire de la beta thalassémie. .... 04

I -1-3 Epidémiologie. .... 05

I -1-4 L'hémoglobine. .... 06

I-1-5 Les globines. .... 06

I-1-6 Physiopathologie. .... 07

I-1-7 aspects génétiques de la beta thalassémie..... 09

I-1-8 Classification des  $\beta$ -thalassémies. .... 12

I-1-8-1 Bêta thalassémie majeure. .... 12

I-1-8-2 Bêta thalassémie intermédiaire. .... 12

I-1-8-3 Bêta thalassémie mineure. .... 13

I-1-9 Mode de transmission. .... 13

**I-2 La mucoviscidose**. .... 14

I-2-1 Qu'est-ce que le cystic fibrosis 14

?	.....	
I-2-2	Historique .....	14
I-2-3	Epidémiologie. ....	15
I-2-3-1	Épidémiologie en Algérie	16
.....	.....	
I-2-4	Présentation générale de la mucoviscidose	16
.....	.....	
I-2-4-1	la mucoviscidose au niveau	17
	génétique.....	
I-2-5	Gène CFTR et Structure. ....	17
I-2-6	Protéine CFTR.	18
.....	.....	
I-2-6-1	Localisation. ....	19
I-2-6-2	Fonctions. ....	20
I-2-6-2-1	Fonction canal Cl- de la protéine CFTR. ....	21
I 2-7	mutations du CFTR. ....	21
I-2-7-1	Les différentes mutations. ....	22
I-2-7-2	La classification des mutations de gène CFTR.	23
.....	.....	
<b>I-3</b>	<b>Consanguinité.</b> .....	<b>24</b>
I-3-1	Définition de la notion de consanguinité. ....	25
I-3-2	La consanguinité dans le monde.	26
.....	.....	
I-3-3	La consanguinité en l'Algérie.	28
.....	.....	
<b>Chapitre II</b>	<b>: Matériels et</b>	
	<b>Méthodes.....</b>	
II-1	Lieu et durée de stage.	32
.....	.....	
II-2	Matériel.	32

.....					
II-	2.1	Matériel	biologique.	32	
.....					
II-	2-2.Matériels	non	biologique.	32	
.....					
II-3	Type d'étude.			32	
II-4	Supports	utilisés	dans	l'enquête	statistique. 33
.....					
II-4-1		Analyse		statistique.	33
.....					
<b>Chapitre</b>	<b>III :</b>	<b>Résultats</b>	<b>Et</b>	<b>Discussion.</b>	<b>38</b>
.....					
III-1	Résultats.				38
III-1-1	Caractéristiques Générales				38
III-1-2	répartition	des	patients	selon	le
					sexe. 38
.....					
III-1-3	Répartition	des	patients	selon	l'âge. 39
.....					
III-1-4	Répartition	des	patients	selon	l'âge
	du	diagnostic	de	la	maladie..... 40
III-1-5	Répartition	des	patients	selon	le
	nombre	de	frère	attendre	de
	même				maladie. 40
.....					
III-1-6	Répartition	des	patients	selon	le
	type	de	mariage.		41
.....					
III-2		Discussion		général.	42
.....					
Conclusion					45
Annexes					

# Liste des abréviations

- **$\beta$ - TM-m** : La béta thalassémie mineure
- **$\beta$ - TM** : La béta thalassémie
- **$\beta$ - TM-M** : La béta thalassémie Majeure
- **$\beta$ -Ti** : beta thalassémie intermédiaire
- **$\beta$**  : Bêta
- **$\beta^{\circ}$**  : La chaîne de globine correspondante est absente
- **$\beta +$**  : Les sous unités de globines normales sont synthétisées en quantité réduite
- **VGM** : Volume globulaire moyenne
- **CCMH** : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
- **GR** : Globules rouges
- **HbA** : hémoglobine adulte
- **HBB** : hémoglobine beta
- **HbF** : hémoglobine fœtale
- **KDa** : kilo Dalton
- **TCMH** : La teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
- **PCR** : polymérase chain reaction
- **CFTR**: Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator.
  
- **Cl-** : Ion Chlorure
- **HGVS** : Human Genome Variation Society
- **ABC** : ATP Binding Cassettes
- **NBD** : Nucleotides Binding Domains
- **AMP** : Adénosine MonoPhosphate
- **TMD** : Transmembrane Domain
- **LC** : boucle cytoplasmique
- **CF** : Cystic Fibrosis
- **F508del** : Délétion de la phénylalanine en position 508
- **Na+** : Ion Sodium
- **R** : domaine Régulateur
- **ARMS** : Amplification Refractory Mutation System
- **DO** : Densité Optique
- **ARMS**: Amplification Refractory Mutation System

# Glossaire

- **Anémie de Cooley** : est la forme homozygote qui associe une splénomégalie à une **anémie** hypochrome microcytaire résultant d'une dysérythropoïèse et d'une hémolyse se révélant le plus souvent entre les 6ème et 24ème mois de vie.
- **Clathrine** : complexe protéique constitué de trois grandes et trois petites chaînes polypeptidiques qui s'associe à d'autres complexes de même nature pour former la couche externe du manteau recouvrant temporairement les vésicules de transport intracellulaire et les puits de la membrane plasmique.
- **Érythropoïèse** : formation des globules rouges dans la moelle osseuse à partir de cellules souches indifférenciées.
- **Embryogenèse** : Processus de développement d'un organisme pluricellulaire, qu'il soit végétal ou animal, en partant de la cellule jusqu'à formation d'un être vivant autonome.
- **Haptoglobine** : est une mucoprotéine, existant dans le plasma et qui se combine facilement avec l'hémoglobine extra-globulaire, l'effondrement de son taux est un critère pour affirmer l'origine hémolytique d'une anémie
- **Hème** : est un [cofacteur](#) contenant un atome de [métal](#), souvent du [fer](#), servant à accueillir un gaz diatomique (par exemple du [dioxygène](#) O<sub>2</sub>) au centre d'un large anneau organique appelé [porphyrine](#).
- **Hémochromatoses** : groupe de maladies héréditaires autosomiques récessives, caractérisées par une surcharge en fer dans l'organisme.

- **Homme de Néandertal** : est une espèce éteinte du genre Homo, que vécu en Europe, orient et Asie centrale, jusqu'à environ 30000 ans avant le présent.
- **Hyperplasie érythroïde** : diminution médullaire (moelle osseuse) de cellule précurseur des globules rouges.
- **Microcytose** : est une anomalie du sang qui se caractérise par la présence de microcytes, c'est-à-dire des globules rouges de petite taille.
- **Maladie de Rietti-Greppi-Micheli** : c'est la forme de la bêta-thalassémie hétérozygote ou thalassémie mineure.
- **Splénomégalie** : est une augmentation anormale du volume de la rate.
- **Pneumonie** : infection des poumons causée le plus souvent par un virus ou une bactérie.
- **Méningite** : Maladie caractérisée par une inflammation des méninges, causée par une infection par un virus ou une bactérie.
- **Néolithique** : est une période pendant laquelle l'homme n'accède à une économie productive.
- **Septicémie** : infection généralisée de l'organisme d'origine bactérienne.
- **Hypersplénisme** : syndrome caractérisé par une nette diminution du nombre des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes dans le sang, causée par une activité trop importante de la rate.
- **Glande sudoripare** : est une glande située sous la peau qui sécrète la sueur. Il en existe deux types différents chez l'Homme en fonction de sa localisation et du type de sueur qu'elle sécrète.
- **Paléolithique** : période la plus ancienne des temps préhistoriques, située en majeure partie d'âge des glaciations, et caractérisée par l'invention

et le développement d l'industrie lithique ainsi que par une économie de prédation.

- **Panmixie** : principe considérant que les individus sont répartis de manière homogène au sein de la population et participent, en matière reproductive, à la formation de la génération suivante. Est l'une des hypothèses e travail du principe de Hardy-Weinberg.

# Liste des figures

<b>Figure N°</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>1</b>	Répartition mondiale des $\beta$ thalassémies	<b>05</b>
<b>2</b>	Structure de l'hémoglobine	<b>06</b>
<b>3</b>	Organisation des deux familles de gènes de la globine	<b>07</b>
<b>4</b>	Physiopathologie générale de la thalassémie	<b>08</b>
<b>5</b>	Arbre généalogique d'une famille dont les deux parents sont atteints de la forme mineure.	<b>13</b>
<b>6</b>	Prévalence de la mucoviscidose pour 100 000 habitants dans le monde	<b>16</b>
<b>7</b>	Du gène CFTR à l'ARNm. Localisation du gène CFTR sur le chromosome 7 humain, représentation des exons (rectangles gris sur le gène CFTR) et ARNm de CFTR	<b>18</b>
<b>8</b>	Organisation structurale de la protéine CFTR	<b>19</b>
<b>9</b>	Schéma montrant l'organisation transmembranaire des différents domaines de la protéine CFTR et le modèle théorique de la protéine CFTR humaine basée sur l'homologie	<b>19</b>
<b>10</b>	Expression globale de CFTR humain	<b>20</b>
<b>11</b>	Conséquence du dysfonctionnement de transport ionique sur la clairance mucociliaire dans la mucoviscidose	<b>21</b>
<b>12</b>	Distribution des mutations tous au long du gène CFTR	<b>23</b>
<b>13</b>	Classification des mutations du gène CFTR en fonction de leurs conséquences fonctionnelles	<b>24</b>
<b>14</b>	Répartition des patients de mucoviscidose et beta thalassémie selon le sexe	<b>39</b>
<b>15</b>	Répartition des patients de mucoviscidose et beta thalassémie selon l'Age	<b>39</b>
<b>16</b>	Répartition des patients selon l'âge au moment de la découverte de la maladie	<b>40</b>
<b>17</b>	Répartition des patients selon le nombre de frère attendre de même maladie	<b>41</b>
<b>18</b>	Répartition des patients selon le type de mariage et la maladie	<b>41</b>

# Liste des tableaux

<b>Tableau N°</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>1</b>	Les mutations du gène $\beta$ de l'hémoglobine (HBB)	<b>11</b>
<b>2</b>	Les fréquences génotypiques selon le type de population	<b>26</b>
<b>3</b>	Répartition des patients selon le sexe	<b>38</b>
<b>4</b>	Répartition des patients selon le nombre de frère attendre de même maladie	<b>40</b>

## Résumé :

La consanguinité est une pratique matrimoniale très répandue en Algérie à l'instar de tous les pays arabo-musulmans, elle est motivée par les traditions et les coutumes et également influencée par le statut social, culturel et économique. Notre travail porte sur une analyse statistique comparative sur l'incidence de la consanguinité sur 2 maladies génétiques autosomiques la bêta thalassémie et mucoviscidose réalisée sur un échantillon de 40 personnes.

Cette étude s'inscrit dans le cadre la détermination de l'incidence de ces maladies en l'Algérie et l'ampleur de l'effet de la consanguinité sur ces maladies. Pour cela, nous avons étudié 20 familles atteintes de la bêta thalassémie au CHU Frantz Fanon de Blida, et 20 familles atteintes de mucoviscidose au CHU Beni-Messous.

Dans cette étude nous avons interrogé des patients dont l'âge varie de 3 mois à 35 ans pour les deux maladies étudiées, 45 % de notre population d'étude avaient un âge inférieur à 10 ans. On note une prédominance de sexe féminin chez les patients atteint la bêta thalassémie 70% contre 30% de sexe masculin, et une prédominance de sexe masculin chez les patients atteints la mucoviscidose 65% contre 35% de sexe féminin.

On observe que les patients thalassémiques ont une durée de vie plus longue que les patients de la mucoviscidose. Il est rapporté que 60% de patients de la bêta thalassémie sont issus de mariages consanguins et 40% ont des parents non consanguins. Concernant la mucoviscidose on note 65% de mariages non consanguins et 35% de mariages consanguins.

Au terme de ces résultats, on peut conclure que la beta thalassémie et la mucoviscidose sont des maladies très répandues en Algérie, avec un risque de complications mortelles, et la consanguinité joue un rôle important dans l'incidence de ces maladies.

Notre l'étude comparative entre la mucoviscidose et la beta thalassémie et la consanguinité chez les familles algériennes en utilisant les données sanitaires directes relevant des domaines de la biologie. Pour cela nous avons recherché l'association dès les deux maladies et la consanguinité, et le degré d'influence de cette dernière avec les deux maladies étudiées.

Mots clés : Mucoviscidose, bêta thalassémie, consanguinité.

## **Abstract:**

Consanguinity is a very widespread matrimonial practice in Algeria like of all Arab-Muslim countries, it is motivated by traditions and customs and also influenced by social, cultural and economic status. Our work focuses on a comparative statistical analysis on the incidence of inbreeding on 2 diseases autosomal genetics beta thalassemia and cystic fibrosis carried out on a sample of 40 people.

This study is part of the determination of the incidence of these diseases in Algeria and the extent of the effect of inbreeding on these diseases. For this, we studied 20 families with beta thalassemia at the CHU Frantz Fanon in Blida, and 20 families with cystic fibrosis at the CHU Beni-Messous.

In this study, we interviewed patients whose age ranged from 3 months to 35 years

for the two diseases studied, 45% of our study population was under 10 years old. There is a female predominance in patients with beta thalassemia 70% against 30% male, and a male predominance in patients with cystic fibrosis 65% against 35% female.

It is observed that thalassemia patients have a longer lifespan than cystic fibrosis patients. It is reported that 60% of beta thalassemia patients are from consanguineous marriages and 40% have non-consanguineous parents. Regarding cystic fibrosis, 65% of non-consanguineous marriages and 35% of consanguineous marriages are noted.

At the end of these results, we can conclude that beta thalassemia and cystic fibrosis are very widespread diseases in Algeria, with a risk of fatal complications, and the inbreeding plays an important role in the incidence of these diseases.

Our comparative study between cystic fibrosis, beta thalassemia and inbreeding in Algeria using direct health data from the fields of biology. For this we searched for the association of the two diseases with inbreeding, and the degree of influence of the latter with the two diseases studied.

**Keywords:** Cystic fibrosis, beta thalassemia, inbreeding.

## ملخص

زواج الأقارب منتشرة على نطاق واسع في الجزائر مثل جميع البلدان العربية الإسلامية، مدفوعة بالتقاليد والعادات ومتأثر أيضاً بالوضع الاجتماعي والثقافي والاقتصادي. يركز عملنا على تحليل إحصائي مقارنة حولى زواج الأقارب في عينة من الاسر يوجد لديهم مرضى بيتا تلاسيميا والتليف الكيسي أجريت دراسة حولى عينة من 40 شخصاً.

هذه الدراسة جزء من تحديد مدى انتشار هذه الأمراض في الجزائر ومدى تأثير زواج الأقارب على هذه الأمراض. لهذا، قمنا بدراسة 20 عائلة مصابة بتلاسيميا بيتا في المستشفى الجامعي فرونس فانون في البلدية، و20 عائلة مصابة بالتليف الكيسي في المستشفى الجامعي بني مسوس في الجزائر.

في هذه الدراسة أجرينا مقابلات مع مرضى تراوحت أعمارهم بين 3 أشهر و35 سنة بالنسبة لكلا المرضين المدروسين، كان 45% من مجتمع دراستنا أقل من 10 سنوات. هناك غلبة للإناث في مرضى بيتا تلاسيميا بنسبة 70% مقابل 30% ذكور، ونسبة غلبة للذكور في مرضى التليف الكيسي 65% مقابل 35% إناث.

لوحظ أن مرضى تلاسيميا لديهم عمر أطول من مرضى التليف الكيسي. يُذكر أن 60% من مرضى بيتا تلاسيميا هم من زواج الأقارب و40% لديهم أبوين غير أقارب. فيما يتعلق بالتليف الكيسي، لوحظ 65% من حالات زواج غير الأقارب و35% من زواج الأقارب.

في نهاية هذه النتائج يمكننا أن نستنتج أن بيتا تلاسيميا والتليف الكيسي هي أمراض منتشرة للغاية في الجزائر، مع خطر حدوث مضاعفات قاتلة، ويلعب زواج الأقارب دوراً مهماً في حدوث هذه الأمراض.

دراستنا المقارنة بين التليف الكيسي وتلاسيميا بيتا وزواج الأقارب في الجزائر باستخدام البيانات الصحية المباشرة من مجالات علم الأحياء. لهذا بحثنا عن ارتباط المرضين بزواج الأقارب، ودرجة تأثير هذا الأخير مع المرضين المدروسين.

الكلمات المفتاحية: التليف الكيسي، بيتا تلاسيميا، زواج الأقارب.

# *Introduction*

## Introduction :

L'impact de la consanguinité sur la santé a été rapporté pour la première fois en 1855 par le révérend Charles Brooks, lors de la 9<sup>ème</sup> réunion de l'Association Américaine pour l'Avancement de la Science (AAAS) (**Brooks, 1856**). La consanguinité favorise donc l'apparition des maladies récessives en augmentant le taux d'homozygotie des sujets consanguins au cours des générations.

En effet, pour qu'une maladie autosomique récessive s'exprime chez un individu, ce dernier doit porter deux allèles mutés du gène causal. Selon la fréquence de la maladie, la présence d'une copie mutée est plus ou moins probable. L'effet de la consanguinité sur l'incidence des maladies génétiques récessives est d'autant plus important en cas de maladies rares où la fréquence de l'allèle muté est très faible dans la population et donc sa transmission, à partir de l'ancêtre commun aux descendants du mariage consanguin est en faveur de l'expression de la maladie (**Bittles, 2001**).

La beta thalassémie et la mucoviscidose sont des maladies génétiques héréditaires à transmission autosomique récessive.

La beta-thalassémie est une maladie résultant d'une insuffisance de production des chaînes de  $\beta$ -globine de l'hémoglobine (**Higgs et al., 2012**). La maladie est due à une mutation dans le locus de la bêta-globine, pour laquelle environ 300 allèles de bêta-thalassémies ont été caractérisés (**Thein, 2013**). Ces maladies sont un véritable problème de santé publique généralement aggravé par le taux de consanguinité de la population (30 à 32%) (**Bellis et al., 2001**).

En Algérie, la fréquence des mutations du gène beta-globine est de 3% En 2006, sur les 1000 couples en instance de mariage, habitant à Alger, la prévalence de la thalassémie est de 2% (**Belhani, 2009**). Elle considère comme une maladie la plus répandue dans le bassin méditerranéen.

La bêta-thalassémie homozygote majeure où le patient présente une anémie hémolytique. Les mutations identifiées, se traduisant par un défaut de synthèse de la chaîne bêta-globine sont nombreuses, plus de 130 actuellement. (**Chevet, 2015**).

La mucoviscidose est une maladie génétique affectant principalement les voies respiratoires et pouvant conduire à une insuffisance respiratoire chronique et au décès précoce. Elle est la plus fréquente des maladies génétiques héréditaire rare dans les populations d'origine caucasienne, caractérisée par des mutations du gène codant le canal chlorure CFTR, le dysfonctionnement de ce canal aboutit à la fabrication d'un mucus anormalement visqueux et obstructif à l'origine des manifestations cliniques Bien que ce gène soit connu depuis 1989. (**Perra, 2018**). Le caractère héréditaire de la maladie étant supposé, la recherche s'est orientée vers l'identification du locus du gène impliqué. Cela fut réalisé en 1985 par clonage positionnel : le locus fut localisé sur le bras long du chromosome 7. Quatre ans plus tard, une étape importante est franchie lorsque l'équipe du professeur Lap

## INTRODUCTION

---

Chee Tsui découvre l'anomalie génétique qui est à l'origine de la maladie. Il s'agit d'une mutation en 7q31, au niveau du gène qui sera appelé gène Cystic Fibrosis (CF) codant pour une protéine nommée « Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator » (CFTR) (**Riordan et al, 1989**). la mucoviscidose Considérée à tort comme une pathologie européenne, la mucoviscidose est retrouvée dans la population Maghrébine. Des travaux menés par (**Messaoud et al., 2005**) en Tunisie et (**Ratbi et al, 2008**) au Maroc, ainsi que (**Loumi et al, 2008**) en Algérie, confirment la présence de cette maladie dans ces populations respectives.

Dans ce contexte et dans le but de compléter la connaissance de certains facteurs de risques de la beta thalassémie et la mucoviscidose issus des mariages consanguins au sein des populations Algériennes, notre choix s'est porté sur une étude comparative qui cherche à mettre en évidence la transmission des deux maladies génétiques dans les mariages consanguins et leurs incidences sur leurs descendants, à l'aide des indicateurs sanitaires directs (CHU Frantz Fanon) et (CHU Beni-Messous).

A cet effet notre travail est reparti comme suit :

- Une première partie est composée par une introduction, une partie bibliographique qui regroupe les connaissances actuelles sur notre thème.
- Une deuxième partie qui présente les méthodes utilisées dans cette étude.
- Une troisième partie qui présente les résultats et une discussion des résultats obtenus. Et on termine par une conclusion et des perspectives.

*Chapitre I*

*Revue*

*bibliographique*

## I-1 La thalassémie

Le terme thalassémie (en grec : thalassa : mer, hémia : sang), est un terme générique pour désigner un tableau clinique résultant d'une diminution quantitative c-à-d de la partie protéique de l'hémoglobine ; en fonction de la nature de la chaîne touchée ; on parlera d'alpha ( $\alpha$ ), bêta( $\beta$ ), delta( $\delta$ ), ou gamma( $\gamma$ ) thalassémie (**Libbey, 2014**). La Thalassémie est un trouble sanguin qui est provoqué par des mutations d'ADN en cellules qui sont responsables de produire l'hémoglobine. Ceci mène à une réduction du nombre et de la capacité d'hématies de transporter l'oxygène dans tout le fuselage et peut faire ressentir des souffrants des symptômes tels que la fatigue, la pâleur, l'essoufflement, l'augmentation du volume du foie et de la rate (**Smith ,2015**).

### I-1-1 Beta thalassémie :

#### Définition :

La Bêta thalassémie se produit en raison de la synthèse insuffisante des réseaux de bêta-hémoglobine et d'un excès d'alpha réseaux. Il y a deux gènes sur le chromosome 11 qui sont exigés pour produire la bêta région du réseau d'hémoglobine, qui est hérité d'un parent. Le nombre de mutations géniques correspond à la gravité de la condition comme suit :

➤ Une mutation génique : signes modérés ou symptômes, désignés sous le nom du trait de mineur ou de thalassémie alpha de bêta thalassémie.

➤ Deux mutations géniques : modérées aux symptômes sévères, désignés sous le nom du commandant de bêta thalassémie ou de l'anémie de Cooley (**Smith ,2015**). Les bêta-thalassémies, appelées aussi « maladies des globules rouges », se caractérisent par l'absence ou un défaut congénital de la synthèse de la chaîne  $\beta$  de l'hémoglobine. Donc dans ce cas, les chaînes bêta de l'hémoglobine sont produites en quantité insuffisante ou nulle, ce qui provoque une production insuffisante d'hémoglobine globale. Seule la synthèse de l'HbA est entravée. Près de 200 allèles ont été décrits, concernant soit le gène de la

chaîne  $\beta$ , soit, beaucoup plus rarement, des gènes régulateurs. Elles touchent chaque année 200 000 enfants à la naissance (**Higgs et al, 2012**).

### **I-1-2 Histoire de la $\beta$ -thalassémie :**

Quelques dates rappellent les principales étapes dans la compréhension de la maladie, dans sa description clinique et dans sa physiopathologie : Dans les années 1800, Von Jaksch découvre à Prague une anémie non leucémique chez un enfant de 14 mois porteur d'une splénomégalie et qui mourut avant l'âge de deux ans.

□ En 1925, la thalassémie a été décrite aux Etats-Unis, à Détroit, par deux pédiatres, Cooley et Lee. Le terme « thalassémie » fut introduit par Whipple et Bradford pour désigner une anémie en 1932.

□ Aux Etats-Unis, Valentine et Neel, en 1944 et 1948 ont rapproché les différentes observations des chercheurs et ont donné la description classique de thalassémie à hérédité mendélienne hétérozygote et homozygote, telle que nous la connaissons aujourd'hui.

□ Haldane, en 1949 pensait que la microcytose causée par la thalassémie était bénéfique pour les gens souffrant de malnutrition ou de maladies infectieuses, comme le paludisme.

□ En 1959, Ingram et Strett ont suggérèrent l'existence de deux types de thalassémies : la thalassémie  $\alpha$  et la thalassémie  $\beta$ . Deisseroth a ensuite démontré que les gènes pour les deux types de chaînes étaient sur différents chromosomes. Fessas rapporte que ce sont les chaînes libres  $\alpha$  ou  $\beta$  qui lèsent les GR et causent l'hémolyse.

Nous arrivons aux dernières années quand le repérage des gènes a permis d'explorer les cas de thalassémie non seulement au niveau des symptômes cliniques, des paramètres hématologiques, des études de familles, de la source même de la maladie : séquence et structure de l'ADN (**Yameogo ,2009**).

**I-1-3 Epidémiologie :**

La  $\beta$  thalassémie est fréquemment rencontrée dans le pourtour méditerranéen (Afrique du nord, Grèce, Italie, Sardaigne, et Sicile), en Asie (chine, inde, Thaïlande, et Viêt-Nam) et au Moyen-Orient (**Joly et al, 2014**). Dans le monde, on estime que près de 56000 enfants naissent avec une thalassémie symptomatique, dont près de 30000 auront des besoins transfusionnels réguliers. Pour les patients hétérozygotes, la prévalence la plus importante atteint les 12% en chypre et en Sardaigne et Suite à la migration des populations, cette maladie est aussi observée en Amérique, Europe du nord et Océanie (**Figure n°1**) (**Joly et al, 2014**).

En Algérie la fréquence du gène  $\beta$  thalassémique est estimée à 3%, cependant une enquête nationale réalisée en 2007 sur 2000 personnes a donné un chiffre de 2% pour la prévalence du trait thalassémique (**Belhani, 2009**).



**Figure 1** : Répartition mondiale des  $\beta$  thalassémies. (**Joly et al., 2014**)

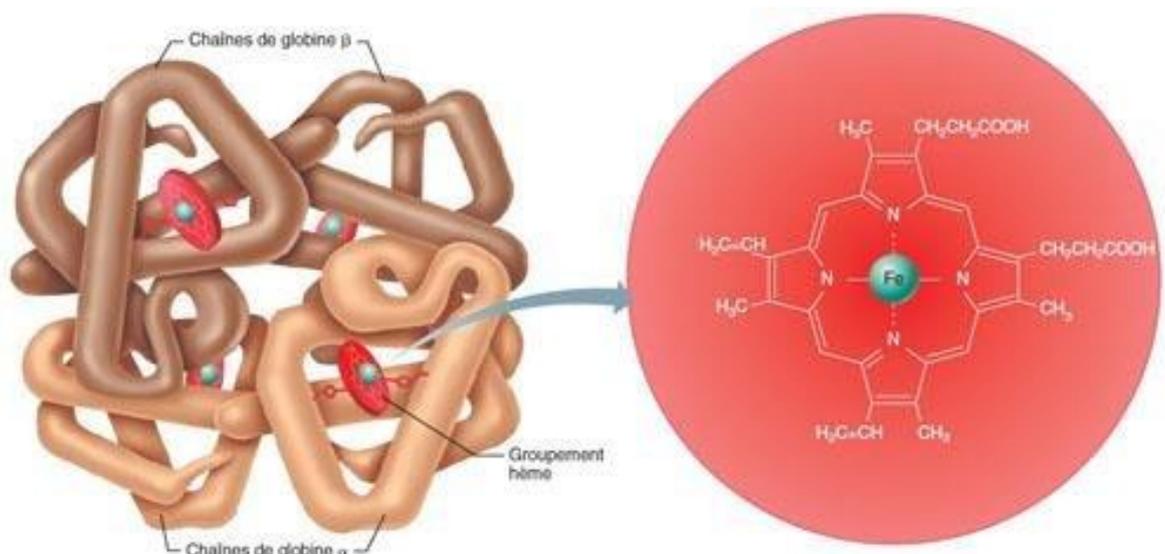
■ Ceinture thalassémique : pays de point de départ des  $\beta$  thalassémies.

■ ■ Pays ayant vu l'apparition des  $\beta$  thalassémies suite aux immigrations.

→ Vagues d'immigrations

### I-1-4 L'hémoglobine

Le sang humain contient environ 4 500 000 à 5 000 000 de globules rouges par litre, dont chacun possède 300 millions de molécules d'hémoglobine. L'hémoglobine est un pigment respiratoire de couleur rougeâtre, ayant une masse moléculaire voisine à 64500 KDa. Cette molécule possède une structure hétéro\_ tétramérique, constituée de deux types de sous unités de globine de structure voisine, dont chacune d'entre elles est liée à une molécule d'hème. Elle a pour rôle physiologique principal d'assurer le transport de l'oxygène des poumons vers les tissus et du  $\text{CO}_2$  des tissus vers les poumons (Joly *et al.*, 2014). La structure de cette protéine est illustrée dans la figure n°2.



**Figure 2** : structure de l'hémoglobine (Chabi, 2014).

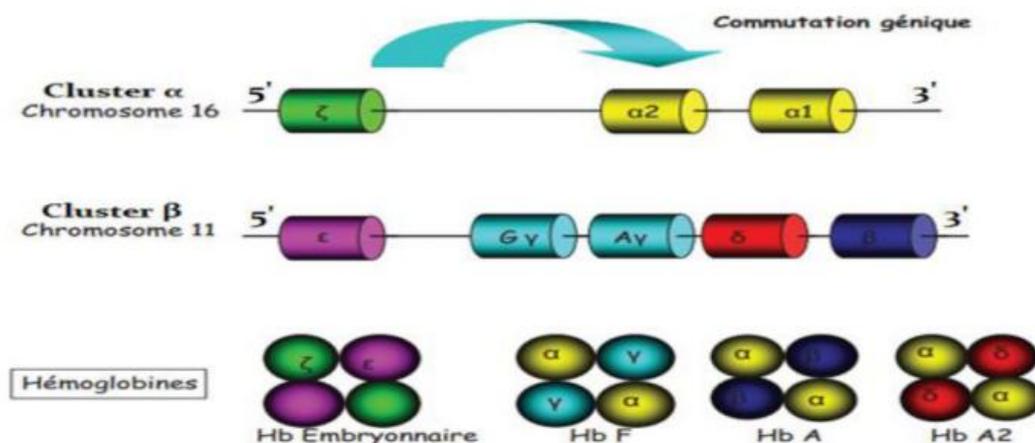
### I-1-5 Les globines

Les globines humaines sont des chaînes polypeptidiques, synthétisées dans les érythroblastes et différenciées par leur séquence au niveau de quelques acides aminés.

Elles sont constituées de deux types de chaînes : les chaînes alpha de 141 acides aminés et les chaînes non-alpha (beta, gamma, delta...) constituées de 146 acides aminés, dont le premier est une valine à l'extrémité N-terminale pour les deux chaînes (Coiffier, 1981; Androulla, 2007).

Les chaînes alpha sont couplées avec les chaînes gamma pour former l'hémoglobine foetale (Hb F), cette hémoglobine est prédominante pendant la vie foetale et à la naissance, où son taux atteint les 85%. Dans le globule rouge adulte trois formes coexistent à des taux différents, environ 98% de l'hémoglobine adulte (Hb A) est composée de deux chaînes alpha et deux chaînes beta, 2 à 3% d'Hb A2 constituée de deux chaînes alpha et deux chaînes delta et l'Hb F présente sous forme de traces, inférieures à 1%. À la fin de la vie foetale et jusqu'à l'âge de 6 à 12 mois, l'Hb F se transforme en HbA progressivement par commutation des hémoglobines (**labie et al., 2005**) et L'érythropoïèse se déroule dans des sites différents selon les stades de développement (**Joly et al., 2014**).

➤ L'organisation génique des deux familles est illustrée dans la figure n°3.



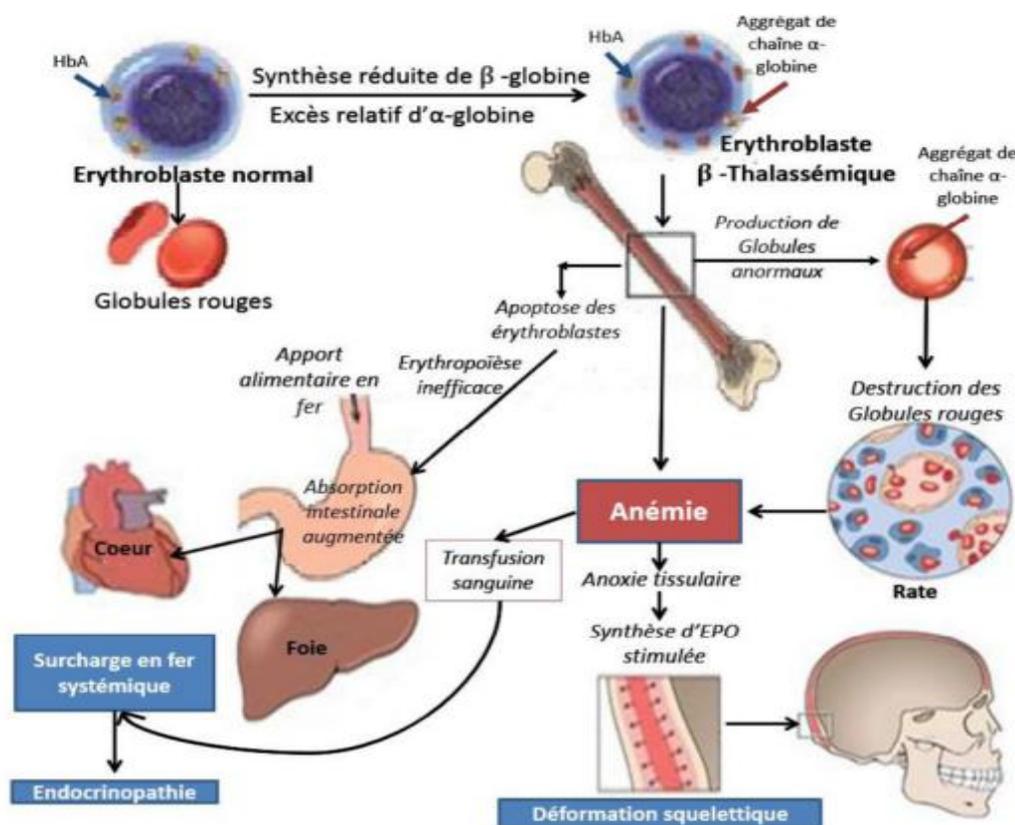
**Figure 03** : Organisation des deux familles de gènes de la globine (**Bonello-Palot,2010**).

### I-1-6 Physiopathologie

Les déficits de synthèse des chaînes  $\beta$  s'accompagnent d'une augmentation des chaînes libres, non associées en tétramères. Cet excès de chaînes s'oxyde et se précipite dans le cytoplasme des érythroblastes, induisant ainsi leur apoptose excessive. A cela s'ajoute des lésions cellulaires causées par cet excès de chaînes libres, qui co-précipite sur la membrane avec les protéines formant des hémichromes et libérant des espèces réactives de l'oxygène. La splénomégalie se

développe progressivement, elle résulte d'une part de l'élimination accrue des globules rouges contenant les amas de chaînes et d'autre part d'une érythropoïèse extra médullaire (**Androlla, 2007**).

Toutefois, l'hyperplasie érythroïde provoque une baisse très importante de la synthèse d'hépcidine, hormone qui régule l'absorption du fer au niveau intestinal (hypo sideremiant), entraînant une sur absorption du fer, qui va s'accumuler dans différents organes (surrénales, pancréas, cœur, myocarde...etc.) d'où une tendance à l'hémochromatose accentuée par les transfusions itératives (**Rani et Vijayakimar, 2013**). La physiopathologie générale de la  $\beta$  thalassémie est illustrée dans la figure n°4.



**Figure 4** : Physiopathologie générale de la thalassémie (**Rani et Vijayakimar, 2013**).

**I-1-7 Aspect génétique de la  $\beta$ -Thalassémie :**

Les chaînes  $\alpha$  sont des protéines composées de 141 acides aminés et les chaînes  $\beta$  en contiennent 146. La modification d'un seul acide aminé peut engendrer de lourdes conséquences, notamment sur le plan clinique.

Plus de 200 anomalies génétiques différentes affectant les gènes des globines du cluster  $\beta$  peuvent être responsables de  $\beta$ -Thalassémies. De nouvelles mutations sont régulièrement découvertes, élargissant cette liste.

Selon le nombre d'acide aminés affectés et la localisation de la mutation sur le gène, celle-ci peut aboutir à des conséquences cliniques différentes. Les mutations ponctuelles sont largement les plus fréquentes (on compte 9 mutations ponctuelles, délétions ou insertion courte pour 1 délétion large).

Lorsque les mutations ponctuelles sont situées au niveau du promoteur ou des introns, elles ont généralement moins de conséquences que les mutations touchant les sites d'épissage ou que les mutations affectant une large partie du gène.

On distingue schématiquement 3 types d'allèles  $\beta$ -thalassémiques, en fonction de la quantité et/ou de la stabilité des chaînes bêta-globine résiduelles synthétisées par le chromosome 11 atteint :

➤ **Allèle  $\beta^0$  Thalassémique** : aucune synthèse résiduelle de chaîne  $\beta$ -globine.

Type de mutations : On observe des mutations non-sens qui mettent fin à la transcription de l'ADN, ou encore des délétions/insertions de nucléotides décalant le cadre de lecture pour le codage des acides aminés. L'expression du gène  $\beta$ -globine est supprimée dans son intégralité ou presque en présence de ce type de mutations, notamment lorsque celles-ci touchent le codon d'initiation ou les sites d'épissages.

➤ **Allèle  $\beta^+$  Thalassémique** : Synthèse résiduelle de chaîne de  $\beta$ -globines, avec un taux plus ou moins fortement diminué ou synthèse erronée des chaînes

---

de globine  $\beta$ , qui ne peuvent s'associer avec les chaînes  $\alpha$  pour former le tétramère d'Hémoglobine.

➤ **Allèles  $\beta$  ++ Thalassémique** : Mutation avec un faible impact quantitatif sur la synthèse de la  $\beta$ - globine, sans ressenti pathologique chez le patient hétérozygote.

Type de mutations : Ces types de mutations diminuent l'expression du gène  $\beta$ -globines, elles concernent les régions régulatrices, régions 3', 5', ou le promoteur. Il est également observé des mutations faux-sens qui entraînent des anomalies sur la chaîne de globine. A partir de ces différents tableaux génétiques, on distingue également 3 principaux types de  $\beta$ - Thalassémie clinique : majeure, intermédiaire, mineure, avec des conséquences d'intensité variable, en corrélation avec l'impact de la mutation (Tableau 1) (**Serre, 1997**) ; (**Libbey, 2014**)

**Tableau 1: Les mutations du gène  $\beta$  de l'hémoglobine (HBB) (Serre, 1997).**

<b>Nature de la mutation</b>	<b>Conséquence de l'effet sur le produit du gène</b>	<b>Effet primaire sur l'expression, du gène</b>	<b>Pathologie associée</b>
Délétion partielle au totale du gène	Pas de chaîne $\beta$	Pas de transcrits ou transcrits incomplets	$\beta$ - Thalassémies (récessive)
Mutation dans le promoteur	Pas ou peu de chaîne $\beta$	Pas ou moins de transcription	$\beta$ - Thalassémies (récessive)
Mutation d'épissage	Pas de chaîne $\beta$	Transcription mais pas de messenger	$\beta$ - Thalassémies (récessive)
Mutation dans le site de polyadénylation	Pas de chaîne $\beta$	Messenger instable peu de traduction	$\beta$ - Thalassémies (récessive)
Mutation dans la séquence codante du gène : 1-Mutation stop 2-Mutation de décalage du cadre de lecture 3- Mutation faux sens	1-Pas de chaîne $\beta$ 2-Pas de chaîne $\beta$ 3-Substitution d'un acide aminé par un autre (Produit modifié)	1-Arrêt prématuré de traduction 2-Chaîne aberran et arrêt prématuré d traduction 3-Transcription et traduction	1- $\beta$ -Thalassémies (récessive) 2- $\beta$ -Thalassémies (récessive) 3-Selon la substitution $\beta$ Thalassémies (récessive) - Drépanocytose (rece). - Anémie hémolytique (dominante)

**I-1-8 Classification des  $\beta$ -thalassémies :**

Selon le type, l'impact des mutations observées et l'importance des besoins transfusionnels, trois types de syndromes  $\beta$  thalassémiques sont distingués (**Has, 2008**).

**I-1-8-1 Beta thalassémie homozygote majeure :**

Appelée maladie de cooley, souvent de génotype homozygote  $\beta^0 / \beta^0$  et parfois avec la combinaison allélique  $\beta^+ / \beta^0$ . À long terme, l'anémie conduit à l'apparition d'autres signes cliniques tels que : l'hépto-splénomégalie, des déformations osseuses et retard de croissance. Par ailleurs, les patients et surtout les enfants, atteints de la  $\beta$ -thalassémie sévère, sont très sensibles aux infections telles que les pneumonies, les méningites, les septicémies et la grippe surtout si leur rate a été enlevée (**Chevet, 2015**).

Toutes ces complications apparaissent en l'absence de toute possibilité transfusionnelle ou suivi médical aboutissant à la mort du patient avant l'âge de la puberté (**Joly et al., 2014**).

**I-1-8-2 Bêta thalassémie intermédiaire :**

Elle regroupe environ 10% des formes homozygotes  $\beta^+ / \beta^+$  et de nombreuses formes d'hétérozygotie composite  $\beta^+ / \beta^0$ , permettant ainsi la fabrication d'hémoglobine en quantité réduite (**Thuret, 2014**).

Les signes cliniques de cette forme apparaissent plus tardivement, après l'âge de 2 ans, mais sont beaucoup moins importants que ceux de la forme majeure. Cette catégorie est caractérisée par une anémie bien modérée et ne nécessite pas de transfusion mensuelle (occasionnelle). Cependant elle peut s'aggraver brutalement en cas d'infections, obligeant le patient à être transfusé. Les enfants ont une croissance staturo-pondérale normale et une puberté souvent retardée, mais généralement complète. Dans cette forme de thalassémie, les calculs biliaires sont fréquents, ainsi que la splénomégalie qui peut évoluer vers un hypersplénisme nécessitant aussi des transfusions (**Belkadi, 2009**).

### I-1-8-3 Bêta thalassémie hétérozygote ou mineure :

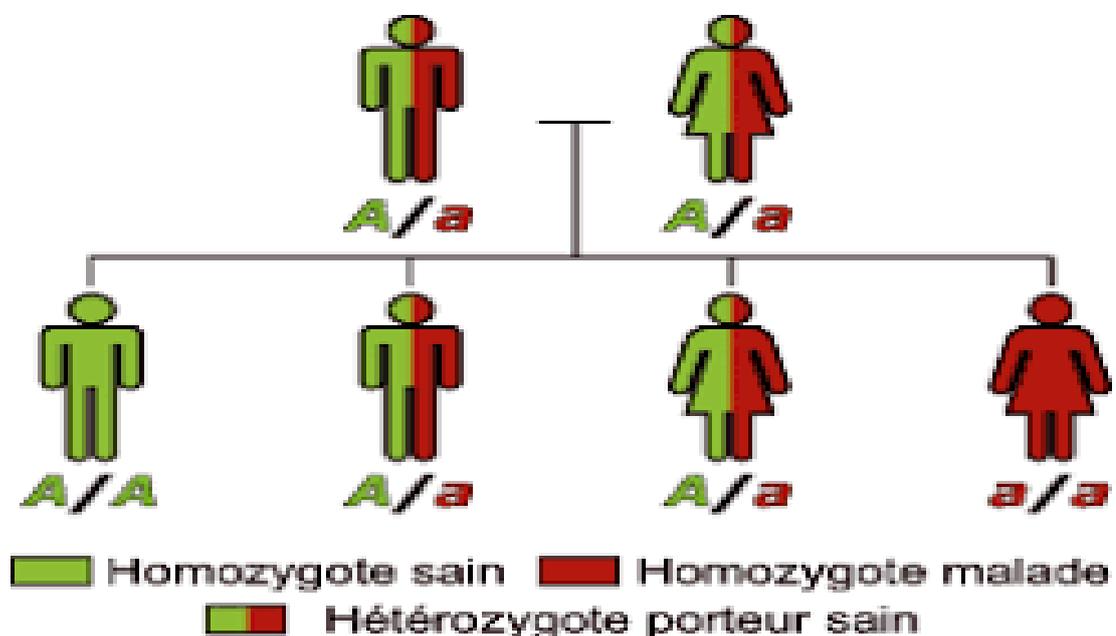
Elle est due à la mutation d'un seul des deux gènes de  $\beta$  globines, ce qui conduit à la formation de deux types d'hétérozygoties,  $\beta^+ / \beta^0$  ou  $\beta^0 / \beta^+$  (Thuret, 2014). En effet, le gène non muté est capable de compenser l'anomalie en produisant un taux suffisant de la chaîne  $\beta$ , afin de synthétiser un taux d'hémoglobine normale ou proche de la normale.

Les sujets porteurs de la  $\beta$  thalassémie hétérozygote (porteurs sains) sont souvent asymptomatiques, mais peuvent présenter une anémie, une splénomégalie de petite taille, une augmentation du nombre de globules rouges, un microcyte ainsi qu'une hypochromie (Vichinsky *et al.*, 2005).

### I-1-09 Mode de transmission

Comme la  $\beta$  thalassémie est une maladie génétique à transmission autosomique récessive, l'apparition de la forme homozygote chez l'enfant nécessite l'héritage des deux copies de gènes mutés des parents. Dans la forme mineure une seule copie mutée est héritée alors que l'autre est normale.

Lorsque les deux parents sont hétérozygotes (forme mineure), le risque de transmission de la maladie à la descendance est comme suit : 25% de forme homozygote, 50% hétérozygote et 25% de cas sains (Roussey, 2011), comme illustré dans la figure 5.



**Figure 5** : Arbre généalogique d'une famille dont les deux parents sont atteints de la forme mineure de la beta thalassémie. (**Roussey, 2011**).

## **I-2 La mucoviscidose :**

### **I-2-1 Qu'est-ce que le cystic fibrosis ?**

La mucoviscidose ou « fibrose kystique du pancréas », est classiquement considérée comme la plus fréquente des maladies héréditaires sévères dans les populations d'origine caucasienne. Elle est transmise selon le mode autosomique récessif. Il s'agit d'une maladie chronique, monogénique et souvent létale, due à une altération du gène CFTR qui code pour la protéine CFTR, dont la fonction la plus décrite est la régulation des flux hydroélectrolytiques transmembranaires responsables de la qualité des sécrétions exocrines (**Carpentier, 2012**). L'absence ou la nonfonctionnalité de cette protéine provoque un épaississement et une stase des sécrétions hydroélectrolytiques épithéliales au niveau pulmonaire, pancréatique mais aussi au niveau du tractus du tube digestif et de l'appareil génital (**Engelot, 2005**). Selon la sévérité de la maladie, elle peut être détectée à la naissance, pendant l'enfance ou à l'âge adulte. plus de 1700 mutations ont été identifiées dans le gène CFTR, dont la grande majorité sont très rares. La mutation la plus fréquente est la F508del (**Romey, 2006**).

### **I-2-2 Historique**

Une étude récente situe l'origine de la mucoviscidose aux confins de la Turquie et de l'Irak et en estime son apparition voici 5.000 ans environ. La maladie se serait répandue au cours des siècles vers l'Ouest et aurait, ainsi, atteint toute l'Europe, l'Amérique latine, l'Amérique du Nord et l'Australie, toutes contrées où se sont établis des européens (**claustrès, 1998**). Plus près de nous, sa présence est repérée dans la littérature et l'on retrouve au XVII<sup>ème</sup> siècle des récits relatant l'histoire des enfants " au baiser salé ".

La description de la mucoviscidose en tant qu'affection autonome date de la fin des Années 30. En 1936, Franconie la caractérise et lui donne le nom de mucoviscidose, et en 1938, Andersen donne la description anatomo-

pathologique complète de cette pathologie. En 1953, Di Sant'Agnese met en évidence un excès de chlorure de sodium dans la sueur des enfants atteints de mucoviscidose. Cette découverte conduira, peu après, à la mise au point du test de la sueur, seul test de diagnostic positif de la maladie actuellement disponible et fiable. Dans les années 80, l'anomalie du transport de sels fut précisée par **(quinton, 1983)** qui décrivit le défaut de perméabilité aux ions chlorures (Cl<sup>-</sup>) affectant les cellules épithéliales des glandes sudoripares, et par **(Knowles et al, 1983)** qui observa le même phénomène au niveau de l'épithélium respiratoire.

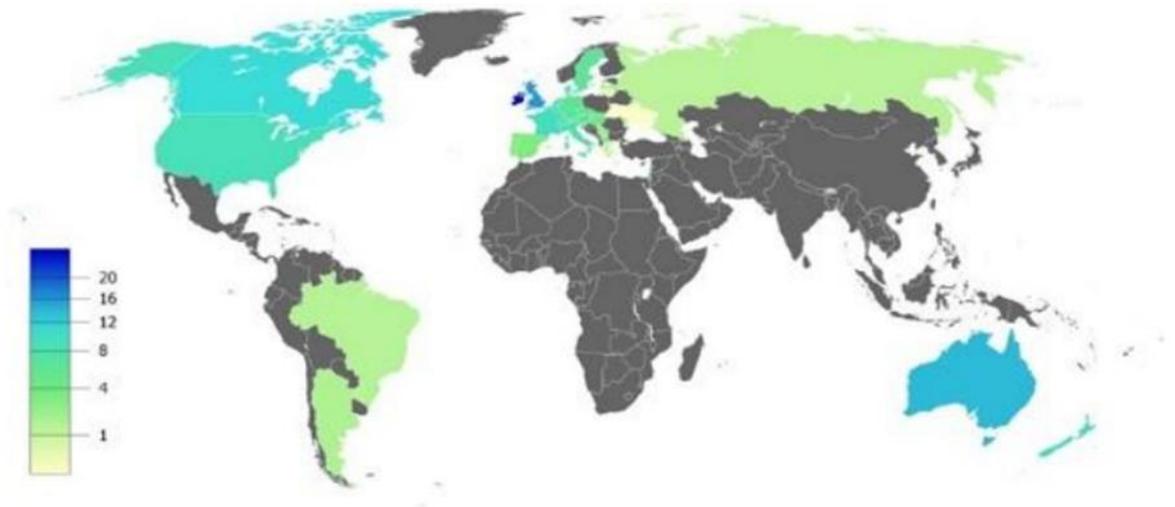
La nature biochimique du défaut à l'origine de la maladie est restée longtemps inconnue, ce qui a contraint les chercheurs à employer les outils de la génétique inverse (ou clonage positionnel).

En 1985, le locus CF fut localisé sur le bras long du chromosome 7 grâce à la découverte d'une liaison avec un site polymorphe exploré par une sonde anonyme située sur ce chromosome **(Tsui et al, 1985)**. L'année 1989 est une étape décisive et représente une grande victoire à l'actif du professeur Lap Chee TSUI au Canada car il vient de mettre en évidence l'anomalie génétique à l'origine de la maladie : une mutation d'un gène situé sur le bras long du chromosome 7. Ce gène nommé Cystic Fibrosis (CF), code pour la synthèse d'une protéine appelée Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance et qui a été isolé et séquencé par une équipe américano-canadienne dans la même année **(Rommens et al, Riordan et al et Kerem et al, 1989)**.

### **I-2-3 Epidémiologie**

Pour les populations d'origine caucasienne, l'incidence est d'une naissance sur 3 000, avec cependant des différences locales. Elle est d'environ 1/4136 en France, avec de grandes variations régionales (allant de 1/2913 en Bretagne à 1/7077 en Midi-Pyrénées) **(Munck et Roussey, 2008)** ; **(Scotet et al, 2010)** et la fréquence des hétérozygotes est évaluée à 1/32 en moyenne **(Munck et Roussey, 2008)**. La maladie est beaucoup plus rare dans les populations d'Asie ou d'Afrique noire **(Figure 6)**.

En revanche, il n'existe pas de chiffre précis concernant la prévalence au Maghreb. Les quelques études réalisées sur la population Algérienne ont démontré des mutations rencontrées en Europe (**Zielenski et al, 1991**) ; (**Gouya et al, 1997**).



**Figure 6:** Prévalence de la mucoviscidose pour 100 000 habitants dans le monde (**Lopes-Pacheco, 2016**).

### **I-2-3-1 Épidémiologie en Algérie :**

L'incidence de cette maladie n'est pas connue de manière précise, car nous, n'avons pas de données épidémiologiques, ni de recensement, ni de notification précise, ni de registre de cette maladie. Le nombre de cas recensés correspond aux cas colligés dans les services hospitaliers de la capitale et des grandes villes d'Algérie, l'estimation de nombre de nouveaux cas à près de 250 par an. L'immense majorité d'entre eux n'est pas diagnostiquée. Les ressources et dépenses de santé dans notre pays sont encore très faibles.

- 2615 tests de sueur réalisés chez 2412 patients, En moyenne : 360 tests par an Résultats du test de la sueur au niveau de l'hôpital pédiatrique d'Oran : 2008 – 2015. Adulte 1% 6 à 10 ans 17%

- Les patients sont provenus de 28 villes d'Algérie (**Radoui et al, 2015**)

### **I-2-4 Présentation générale de la mucoviscidose :**

La mucoviscidose est la maladie génétique grave la plus fréquente dans les populations d'ascendance européenne (**Navarro, 2001**). Elle est due à

---

l'anomalie d'une protéine (CFTR) qui est présente dans la membrane de nombreuses cellules du corps humain. Cette protéine déficiente peut entraîner des dysfonctionnements au niveau des cellules sécrétrices, des sinus, des poumons, du pancréas, du foie, et des organes génitaux. L'atteinte prédominante concerne les voies respiratoires (**Ratjen, 2003**). Cette maladie est héréditaire. Elle est présente dès la naissance et pour toute la vie. Cependant, certains symptômes arrivent plus tardivement au cours de la vie (**Lebecque, 2002**).

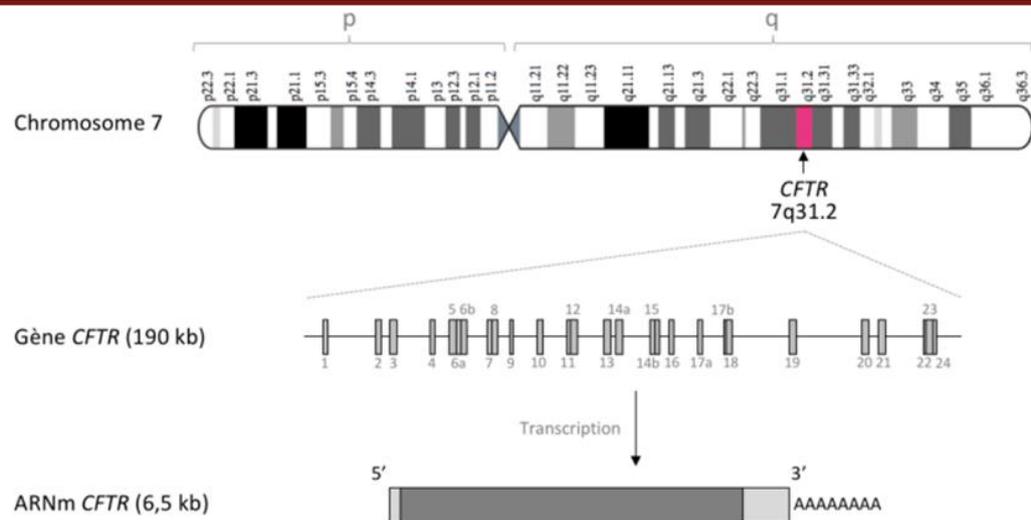
#### **I-2-4-1 la mucoviscidose Au niveau génétique :**

La mucoviscidose est induite par une mutation du gène Cystic Fibrosis. Ce gène code pour la synthèse de la protéine CFTR qui a pour rôle initial de réguler les passages d'eau et d'ions chlorure à travers les membranes épithéliales, notamment digestives et respiratoires (**Pellen, 2015**). Cette anomalie peut entraîner plusieurs symptômes dont une atteinte pulmonaire, un dysfonctionnement au niveau du foie, du pancréas. La transmission est autosomique récessive (**Pellen, 2015**).

#### **I-2-5 Le gène CFTR et structure :**

Le gène CFTR est localisé sur le chromosome 7 en 7q31.2 (**Tsui et al, 1985**). Est constitué de 27 exons orthographiés classiquement de 1 à 24 (avec des exons en double : 6a et 6b, 14a et 14b, 17a et 17b). Il existe actuellement deux nomenclatures pour le gène CFTR : nomenclature traditionnelle (**Figure 7**), (anciennement utilisés exons numérotés de 1 à 24) et Nomenclature HGVS (Human Genome Variation Society) conforme aux recommandations international.

Il s'étend sur 190kb et est transcrit en un ARNm de 6,5 Kb dont 4,4Kb code pour une glycoprotéine de 1480 acides aminés (**Kerem et al, 1989 ; Riordan et al, 1989 ; Rommens, et al. 1989**). Il s'agit d'un canal à chlorure exprimé au niveau de la membrane apicale de cellules épithéliales (**Anderson et al, 1991**)



**Figure 7 :** Du gène CFTR à l'ARNm. Localisation du gène CFTR sur le chromosome 7 humain, représentation des exons (rectangles gris sur le gène CFTR) et ARNm de CFTR (**Rowntree et Harris, 2003**).

### I-2-6 Protéine CFTR :

Est une glycoprotéine composée de 1480 acides aminés, un modèle a été proposé à partir de l'analyse des séquences nucléotidiques codantes du gène (**Riordan et al, 1989**). Cette protéine comme les autres protéines de la famille ABC elle présente :

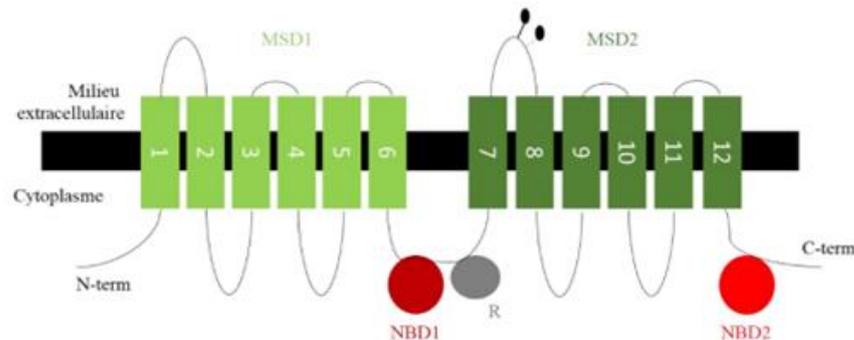
- Deux domaines transmembranaires hydrophobes (TMD), TM1 (exons 1–8). TM2 (exons 14-18) (**Gaillarda et al, 2009**), chacun composé de six hélices, qui délimitent un pore transmembranaire.
- Deux domaines intracytoplasmiques hydrophyles (NBD1 et NBD2) reliés aux TMD par quatre boucles intracellulaires (de CL1 à CL4) et capables de fixer l'ATP.

À cet égard, le 508<sup>ème</sup> acide aminé joue un rôle crucial car il est localisé sur NBD1 à l'interface avec la première et la quatrième boucle cytoplasmique (CL4, CL1). De même, NBD2 interagit avec CL2 et CL3.

- Un domaine Regulator (R) intracellulaire qui est spécifique de CFTR au sein de la famille ABC. Ce dernier contient des résidus sérine susceptibles d'être

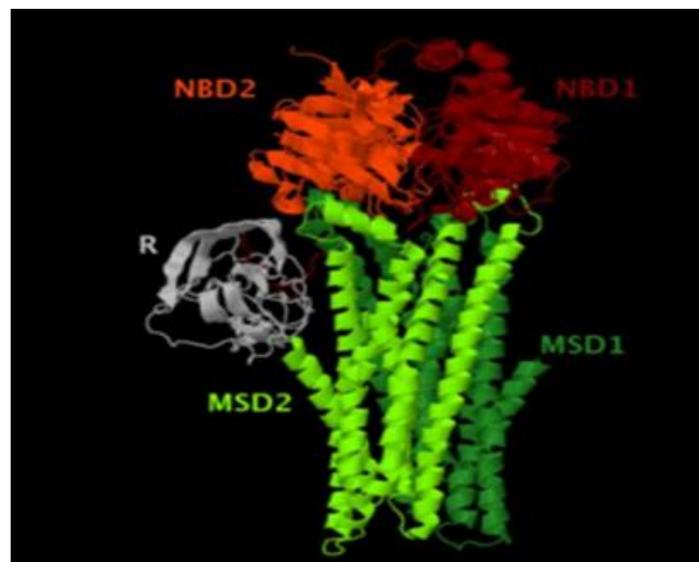
phosphorylés par la protéine kinase A et la protéine kinase C, elles-mêmes régulées par l'adénosine cyclique monophosphate (AMPC).

(Hatton *et al*, 2013)



**Figure 08** : Organisation structurale de la protéine CFTR

(([librairiedemolecules.education.fr](http://librairiedemolecules.education.fr) s.d.))



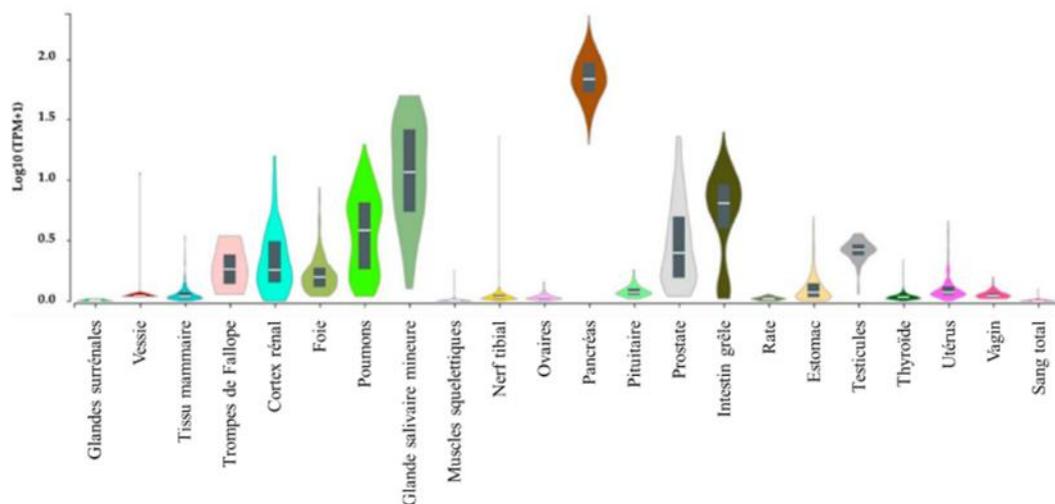
**Figure 9** : Schéma montrant l'organisation transmembranaire des différents domaines de la protéine CFTR et le modèle théorique de la protéine CFTR humaine basée sur l'homologie avec Sav1866 (Kim et Skach, 2012)

### I-2-6-1 Localisation :

La protéine CFTR est surtout présente au niveau des cellules épithéliales des canaux pancréatiques, des cryptes intestinales, des canaux des glandes sudoripares, de l'arbre trachéo-bronchique et des tubules des reins (Riordan *et*

*al*, 1989). Des études par microscopie électronique et par marquage immunologique ont montré que

La protéine CFTR est également présente dans la cellule sur les membranes des endosomes et plus particulièrement des vésicules au contenu riche en clathrine (Quinton, 1983 ; Collen *et al*, 1987). Cette localisation de la protéine CFTR suggère qu'il puisse exister un facteur cellule spécifique qui permettrait la synthèse de la protéine et son adressage à la membrane. Il est également intéressant de noter que bien que les poumons constituent des organes cibles de la mucoviscidose, les cellules tapissant les voies respiratoires n'expriment que faiblement la protéine CFTR et par conséquent, un faible taux de protéines semble suffisant pour maintenir le transport épithélial des ions chlorure (Mouloud et Benlatche, 2007). (figure 10)



**Figure 10** : Expression globale de CFTR humain (Ideozu *et al.*, 2019).

### I-2-6-2 Fonctions :

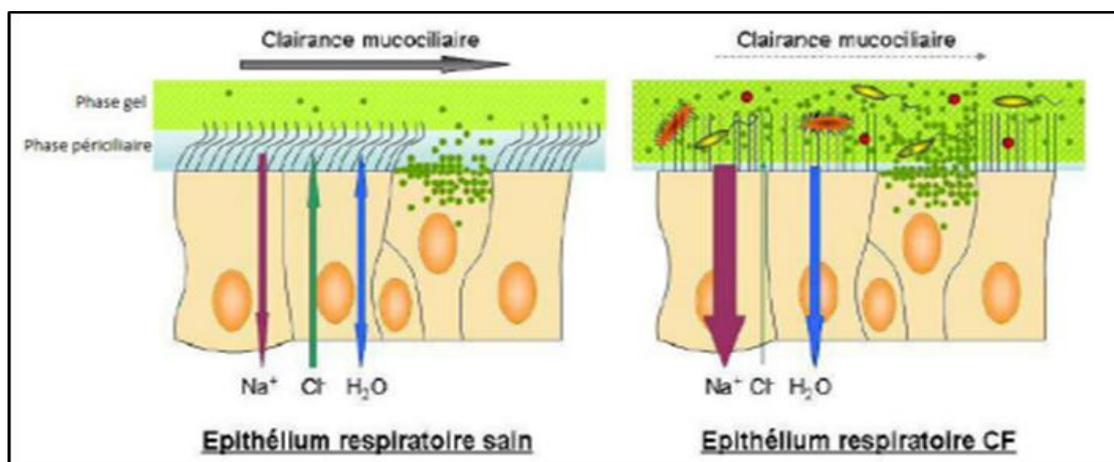
La protéine CFTR joue plusieurs fonctions. C'est un canal ionique permettant la sécrétion des ions  $\text{Cl}^-$  (Anderson *et al.*, 1991 ; Bear *et al.*, 1991), mais en plus de la fonction canal  $\text{Cl}^-$  cette protéine est reconnue comme un régulateur de la fonction d'autres canaux ioniques et transporteurs (Schwiebert

et *al.*, 1999). Elle est également capable de transporter d'autres molécules et d'intervenir dans la régulation du pH intracellulaire (**Barriere et al.**, 2009).

#### I-2-6-2-1 Fonction canal Cl<sup>-</sup> de la protéine CFTR :

Dans un épithélium sécréteur, l'absorption de Na<sup>+</sup> et la sécrétion de Cl<sup>-</sup> représentent la fonction majeure de la fonction épithéliale. Dans ces épithélia, le flux se fait du pôle basolatéral vers la lumière. La force motrice nécessaire au transport secondaire actif des ions Cl<sup>-</sup> est produite par la pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase. Les ions Cl<sup>-</sup> entrent dans la membrane basolatérale grâce à des co-transporteurs Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup> et sortent du côté apical par diffusion passive à travers les canaux Cl<sup>-</sup> (**Figure12**). Parmi ces canaux, il y'a la protéine CFTR, canal Cl<sup>-</sup> localisé au niveau de la membrane apicale de plusieurs épithélia tels que l'intestin, les poumons, le pancréas, les glandes salivaires ...etc (**Crawford et al.**, 1991) ; (**Denning et al.**, 1992).

Plusieurs travaux ont montré que la sélectivité ionique du canal CFTR est due majoritairement aux acides aminés chargés positivement et présents au niveau du domaine TMD1 et TMD6 (**Akabas et al.**, 1994 ; **Cheung et Akabas**, 1996 ; **Smith et al.**, 2001 ; **Linsdell**, 2006).



**Figure 11** : Conséquence du dysfonctionnement de transport ionique sur la clairance mucociliaire dans la mucoviscidose (**Saussereau**, 2012)

#### I-2-7 Mutations de CFTR :

Plus de 2000 mutations réparties tout au long du gène *CFTR*. La majorité est des

Mutations dites ponctuelles. Parmi ces mutations : mutation faux sens (40 %), de décalage du cadre de lecture (16 %), des défauts d'épissage (12 %), des mutations non-sens (8%), (**Covrol et al., 2015**), des grandes insertions/délétions (3 %), des mutations dans le promoteur (0,8 %), enfin des variations de séquences dont on ne peut prédire le caractère pathogène (14 %). La plus fréquente est la délétion du 508<sup>ème</sup> acide aminé p.Phe508del,F508del.

Elle affecte 70 % des allèles dans la population caucasienne avec un gradient décroissant

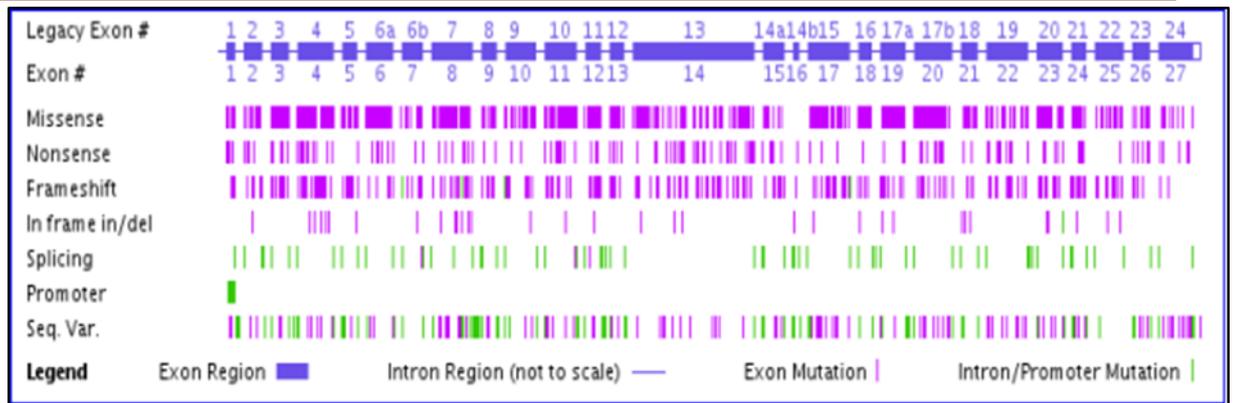
Nord-Sud. Vingt autres mutations seulement touchent plus de 0,1 % des allèles (**Hatton et al., 2013**).

#### **I-2-7-1 Les différentes mutations :**

Lorsque le gène est muté, il est responsable de la mucoviscidose. 1965 mutations ont été rapportée. **La figure 12** représente les différentes mutations et leur distribution tout au long du gène *CFTR*.

On retrouve :

- 40% mutations faux-sens.
- 11,60% mutations d'épissages.
- 8,24% mutations non-sens.
- 1,98% insertion/délétion décalant le cadre de lecture.
- 2,60% de larges insertions/délétions.
- 0.76% mutations au niveau du promoteur.
- 13,69% variations de séquences.
- 5,29% inconnus.



**Figure 12 :** Distribution des mutations tous au long du gène CFTR. (Sediki , 2015)

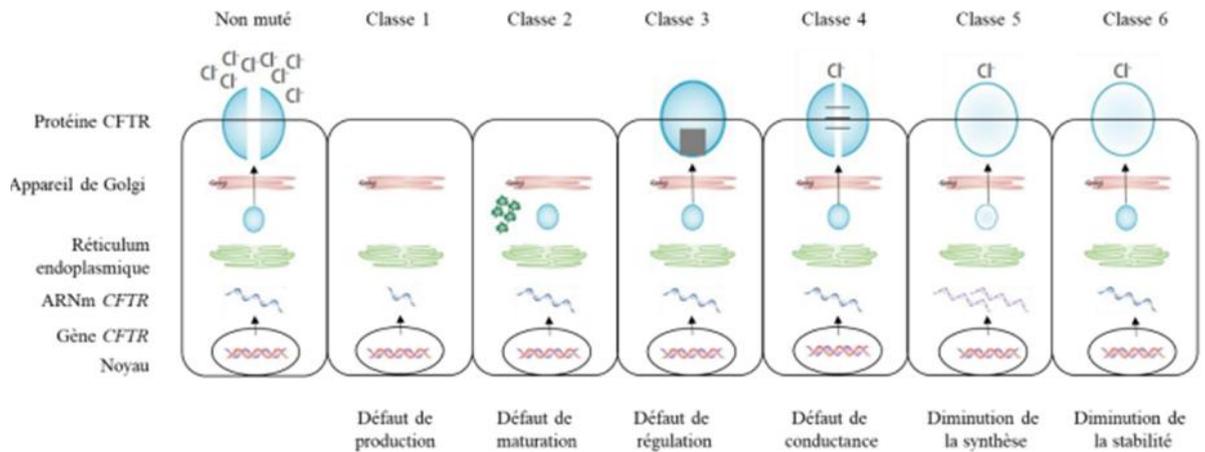
La majorité des mutations sont des mutations ponctuelles, cependant quelques grandes délétions sont également reportées. Au 10 octobre 2005, 1402 mutations étaient rapportées sur le site du Consortium International d'Analyse Génétique de la Mucoviscidose. (sediki ,2015).

#### I-2-7-2 La classification des mutations de gène CFTR :

La classification actuelle de ces mutations est divisée en six groupes en fonction des conséquences fonctionnelles qu'elles provoquent sur la protéine CFTR (figure 13) (Amaral et Farinha, 2013 ; Quon et Rowe, 2016 ; Veit et al., 2016). Les mutations des classes 1 à 3 sont associées à des phénotypes plus sévères que celles des classes 4 à 6.

Cependant, il faut prendre en considération le fait que plusieurs mutations ne sont toujours pas caractérisées actuellement et certaines mutations présentent des défauts pléiotropiques sous-entendant qu'elles pourraient être classées dans plusieurs classes. En effet, la mutation F508del code une protéine non mature due à une instabilité du domaine NBD1 et est donc en classe 2 (Cheng et al., 1990) mais cette mutation affecte aussi la régulation des efflux Cl<sup>-</sup> (classe 3) (Dalemans et al., 1991; ; Serohijos et al., 2008 ; Mendoza et al., 2012) et le temps de présence à la membrane plasmique (classe 6). (Sharma et al., 2004 ; Swiatecka-Urban et al., 2005 ; Okiyoneda et al., 2010). Basée sur ces limites, une nouvelle classification est actuellement en cours de débats pour inclure les

six classes conventionnelles associées aux 26 combinaisons possibles, totalisant alors 32 classes de mutations du gène *CFTR* (Veit *et al.*, 2016).



**Figure 13** : Classification des mutations du gène *CFTR* en fonction de leurs conséquences fonctionnelles. (Boyle et Boeck, 2013).

### I-3 Consanguinité :

Un individu est dit consanguin si ses parents sont apparentés et s'il existe donc dans sa généalogie au moins une boucle de consanguinité aboutissant à un ancêtre commun. Le coefficient de consanguinité de l'individu est par définition la probabilité pour qu'à un point pris au hasard sur le génome, l'individu ait reçu deux allèles identiques par descendance qui proviennent d'un seul allèle présent chez un des ancêtres communs. Ce coefficient de consanguinité est un paramètre central de la génétique qui est utilisé en génétique des populations pour caractériser la structure des populations, mais également pour rechercher des facteurs génétiques impliqués dans les maladies. Le coefficient de consanguinité était classiquement estimé à partir des généalogies, mais des méthodes ont été développées pour s'affranchir des généalogies et l'estimer à partir de l'information apportée par des marqueurs génétiques répartis sur l'ensemble du génome. Grâce aux progrès des techniques de génotypage haut-débit, il est possible aujourd'hui d'obtenir les génotypes d'un individu sur des centaines de milliers de marqueurs et d'utiliser ces méthodes pour reconstruire les régions

---

d'identité par descendance sur son génome et estimer un coefficient de consanguinité génomique. (Gazal, 2014).

### **I-3-1 Définition de la notion de consanguinité :**

Le terme « consanguinité » provient du latin « consanguineus » désignant « du même sang ». En génétique clinique, la consanguinité est la conséquence de l'union de deux sujets apparentés, ayant au moins un ancêtre commun. Le lien de parenté entre ces deux géniteurs est en relation directe avec l'effet de la consanguinité qui devient presque négligeable quand on remonte à plus de trois à quatre générations (Der Kaloustian et al., 1980). Le taux de consanguinité, dans une population donnée, dépend de plusieurs facteurs géographiques, démographiques et socioculturels gouvernant le choix du conjoint (Varela et al., 2001). Une fréquence élevée de mariages entre apparentés peut donc être observée dans des petites populations isolées, où le nombre de conjoints éventuels est limité, mais également dans des grandes populations favorisant ce type d'unions pour des raisons sociologiques ou traditionnelles (Fleury ; Varela et al., 2001). Le mariage consanguin est considéré une forme d'endogamie où le sujet tend à choisir majoritairement son conjoint au sein de sa famille. Ce phénomène semble avoir une conséquence directe sur la circulation du flux génétique et l'évolution du patrimoine héréditaire de la population entière (Cavalli-Sforza et al., 1966 ; Chapman et Jacquard, 1971). En se basant sur le concept de « l'homozygotie par descendance » ou « IBD : Identity By Descent », un coefficient de consanguinité « F » peut être attribué à un sujet. Il désigne la probabilité pour que ce dernier reçoive, en un locus quelconque, deux allèles identiques par descendance.

Sur le plan génétique, la consanguinité est un mécanisme qui modifie les fréquences génotypiques en les écartant du modèle panmictique de Hardy-Weinberg en faveur d'une perte d'hétérozygotie (Fleury ; Varela et al., 2001). En effet, dans une population de grande taille où les mariages sont réalisés d'une façon aléatoire (c-à-d en conditions de panmixie), en l'absence de migrations, de

sélection et de néomutations, la loi de Hardy-Weinberg permet de calculer, à partir de la fréquence de la maladie, la fréquence des différents génotypes pour un locus donné comme indiqué dans le **tableau 2 (Stern, 1943)**. Dans le cas d'une population consanguine, ces fréquences génotypiques sont modifiées, de sorte à augmenter la proportion des homozygotes (**Fleury : Varela et al., 2001**)

**Tableau 2** : Les fréquences génotypiques selon le type de population.

<b>Génotypes</b>	<b>[AA]</b>	<b>[Aa]</b>	<b>[aa]</b>
<b>Conditions</b>			
Population panmictique (Equilibre de Hardy Weinberg)	$p^2$	$2pq$	$q^2$
Population consanguine	$p^2 + Fpq$	$2pq - 2Fpq$	$q^2 + Fpq$

P et q : Fréquences alléliques respectives des allèles A (normal) et a (délétère).

F : coefficient de consanguinité.  $P+q=1$ .

### **I-3-2 La consanguinité dans le monde :**

Dans l'histoire des peuples, le mariage était un acte essentiel qui jouait un rôle déterminant dans la vie sociale. Le choix matrimonial était régi par des règles définies et dépendait de plusieurs valeurs sociales, culturelles, religieuses, économiques et politiques (**Reynolds, 1988**). Depuis les plus anciennes civilisations, les unions entre apparentés étaient favorisées. Cette tendance à l'endogamie était considérée par Tillion comme un penchant naturel de l'homme, envisageable en l'absence des différentes contraintes écologiques et vitales (**Tillion, 1966**). En se basant sur ce principe, une hypothèse sur l'origine et l'évolution des mariages endogames a été suggérée (**Tillion, 1966 ; Khat,**

**1989**) durant le Paléolithique supérieur, l'homme de Neandertal était incité à se déplacer pour subvenir à ses besoins alimentaires par le biais de la chasse.

Le changement perpétuel du milieu de vie était en faveur de l'exogamie. A partir du Néolithique, les progrès techniques ont permis à l'homme d'assurer ses moyens d'existence grâce au troupeau et au champ. La détente démographique qui en résultait a autorisé à l'homme de « garder ses femmes pour soi ». D'où la « naissance de sociétés expansionnistes et endogames jusqu'à l'inceste ». L'apparition du mariage avec la cousine patrilatérale remonte, selon (**Chelhod, 1965**) à la Jahiliya pré-islamique. Cette époque était caractérisée par un système patriarcal où les bédouins refusaient de marier leurs filles en dehors du cercle de parenté agnatique pour la protéger de l'hostilité de la parenté féminine de son mari, mais également pour échapper au danger que peut entraîner l'exogamie du fait de la solidarité de la femme avec son groupe d'origine dans les querelles fréquentes entre tribus. Par la suite, des interdictions religieuses ont été établies pour interdire les formes d'inceste les plus extrêmes. Le développement social et l'immigration ont ensuite contribué à l'éclatement des isolats et à la diminution des mariages consanguins qui sont, cependant, restés largement répandus dans différentes régions du monde notamment au moyen Orient, en Afrique du Nord, en Asie Centrale et en Asie du Sud. Le taux le plus élevé des unions consanguines (50%) est donc observé dans ces régions (**Kaloustian et al., 1980 ; Khlal, 1988a**). En Europe et en Amérique du Nord, le mariage entre cousins a subsisté jusqu'à la première moitié du dix-neuvième siècle (**Bittles, 2003**).

Actuellement, ces unions sont devenues très rarement pratiquées et ne représentent que 1% à 5% du taux général de ces mariages dans le monde. La répartition globale des mariages consanguins dans le monde est représentée. Des études montrées que les mariages consanguins représentent 20% à 50% des mariages dans le monde arabe. Le taux de ces unions est de 51,25% - 58% en Jordanie ( Khoury Massad, 1992; Sueyoshi et Ohtsuka, 2003 Hamamy et al., 2005), 50% à 57,7% en Arabie Saoudite (el-Hazmi et al., 1995; Meyer, 2005),

---

54% au Koweït (Al-Awadi et *al.*, 1985; Hijazi et Haider, 2001), 52% au Qatar (Bener et Alali, 2006), 50,5% aux Emirats Arabes Unis (al-Gazali et *al.*, 1997), 29% à 50% en Egypte (Mokhtar et Abdel-Fattah, 2001) 35,4% en Syrie (Othman et Saadat, 2009) et 25% au Liban (Khlat, 1988).**(Mehawej, 2013).**

### **I-3-3 La consanguinité en l'Algérie :**

La consanguinité est une pratique matrimoniale très répandue en Algérie à l'instar de tous les pays arabo-musulmans, elle est motivée par les traditions et les coutumes et est également influencée par le statut social, culturel et économique. Elle a pour conséquence à long terme la redistribution génique à travers les générations conduisant ainsi à l'augmentation de la fréquence des homozygotes dans la population et de là le risque de mortalité et d'atteintes morbides.

Dans le but d'explicitier les raisons sociales, culturelles et économiques liées à cette pratique, nous avons mené une étude sur un échantillon de 315 individus pris au hasard parmi la population de Béni Abbes, située au sud-ouest Algérien. Ils ont répondu à un questionnaire préétabli comportant des paramètres socio-anthropologiques.

**(Bachir et Aouar et Moussouni, 2017).**

*Chapitre II*  
*Matériel Et*  
*Méthodes.*

---

**II-1 Lieu et durée de stage :**

Notre stage a été réalisé durant une période s'étalant de Mars à Mai 2022, au sein du service hématologie de CHU Frantz fanon et au laboratoire mère et enfants CHU Beni-messous.

Rappelons que notre objectif principal est l'étude statistique comparative entre la mucoviscidose et la beta thalassémie et la consanguinité chez les familles algériennes en utilisant les données sanitaires directes relevant des domaines de la biologie. Pour cela nous avons recherché l'association dès les deux maladies et la consanguinité, et le degré d'influence de cette dernière avec les deux maladies étudiées.

**II-2 Matériel :****II- 2.1 Matériel biologique :**

Notre étude a été effectuée sur 40 patients. Dont 20 patients de mucoviscidose et 20 patients de beta thalassémie. 21 sexes masculins et 19 sexes féminins. De l'âge entre 6 mois et 35 ans. Tous les patients est consultes (CHU Frantz fanon) et (CHU beni-messous) sont concernés par l'étude.

**II- 2-2. Matériels non biologique :**

Pour tous les patients nous avons réalisé un recueil systématique des données cliniques et biologiques grâce à un questionnaire approprié comportant : l'âge, sexe, nombre de frère atteint par la même maladie, circonstance de découverte de la malade probable, présence ou l'absence d'autres maladies (**Annexe I**). Un arbre généalogique ainsi que la consanguinité et les antécédents familiaux ont aussi été notés. Le consentement a été obtenu des tuteurs des patients quand l'âge du patient est inférieur à 18 ans.

**II-3 Type d'étude :**

C'est une étude comparative et analytique qui concerne un nombre de 40 familles pour deux maladies confondues.

**II-4 Supports utilisés dans l'enquête statistique**

Pour mener à bien ce travail, nous avons utilisé les supports suivants :

- Les dossiers des patients sous forme documents au niveau des hôpitaux cites ci-dessus.
- Les fiches de surveillance des patients au cours de leur hospitalisation.

**II-4-1 Analyse statistique :**

Pour cette analyse comparative nous avons utilisé le logiciel EXCEL 2010.

# *Chapitre III*

## *Résultats*

*Et*

## *Discussion*

**III-1 Résultats :****III-1-1 Caractéristiques Générales :**

La population était formée par 40 patients, de tout âge. L'ensemble des patients sont 20 patients atteints de bête thalassémie et 20 patients atteints de mucoviscidose au service de l'hôpital Frantz Fanon – Blida et l'hôpital Benimessous – Alger.

**III-1-2 répartition des patients selon le sexe :**

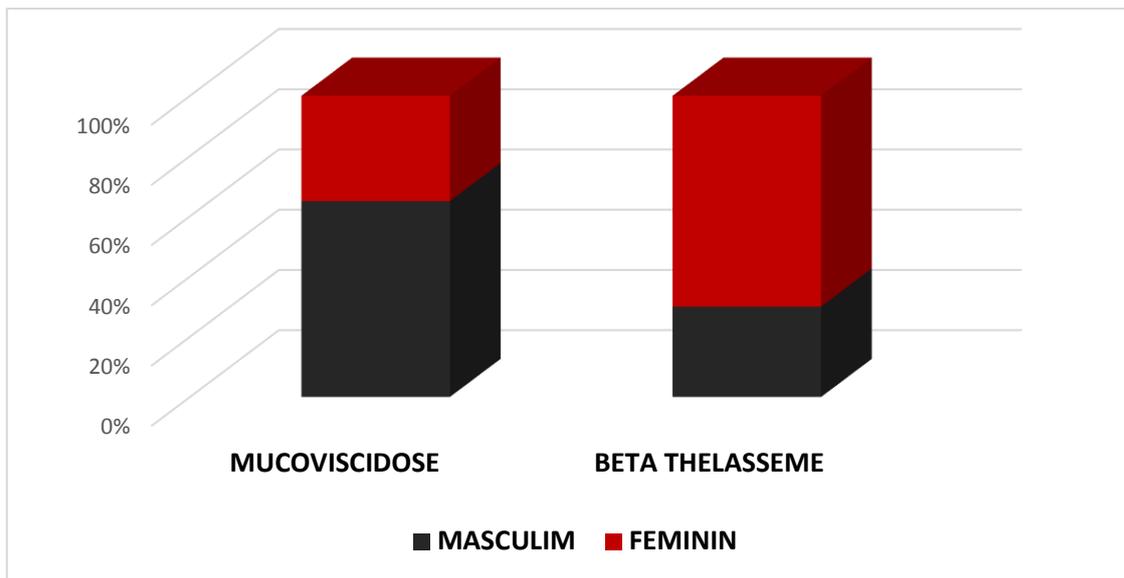
Nous avons recruté 40 patients dont 19 sont de sexe masculin et 21 de sexe féminin avec un sexe ratio H/F=0.90 et la p-Value = 0.003

**Tableau 3** : répartition des patients selon le sexe.

Sexe	Nombre	Pourcentage
Féminin	21	52.5
Masculin	19	47.5

Dans notre série, nous avons noté une prédominance du sexe féminin : 52.5% de femmes, 47.5% de l'homme. Mais si nous avons note chaque maladie a pare :

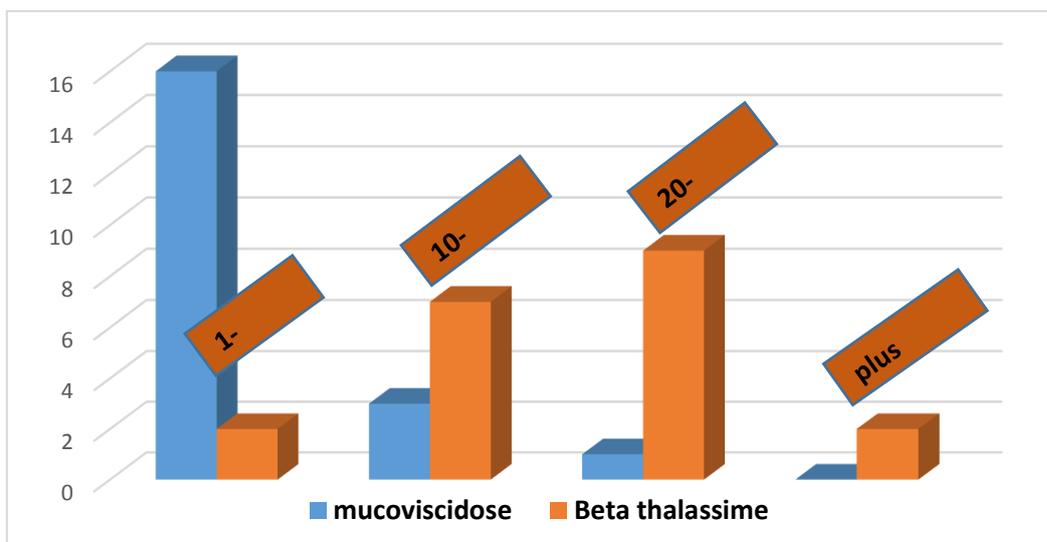
- la mucoviscidose note une prédominance du sexe masculin : 65% de l'homme, 35% de femme.
- La bête thalassémie note une prédominance du sexe féminin : 30% de l'homme, 70% de femme.



**Figure 14** : Répartition des patients de mucoviscidose et beta thalassémie selon le sexe.

### III-1-3 Répartition des patients selon l'âge :

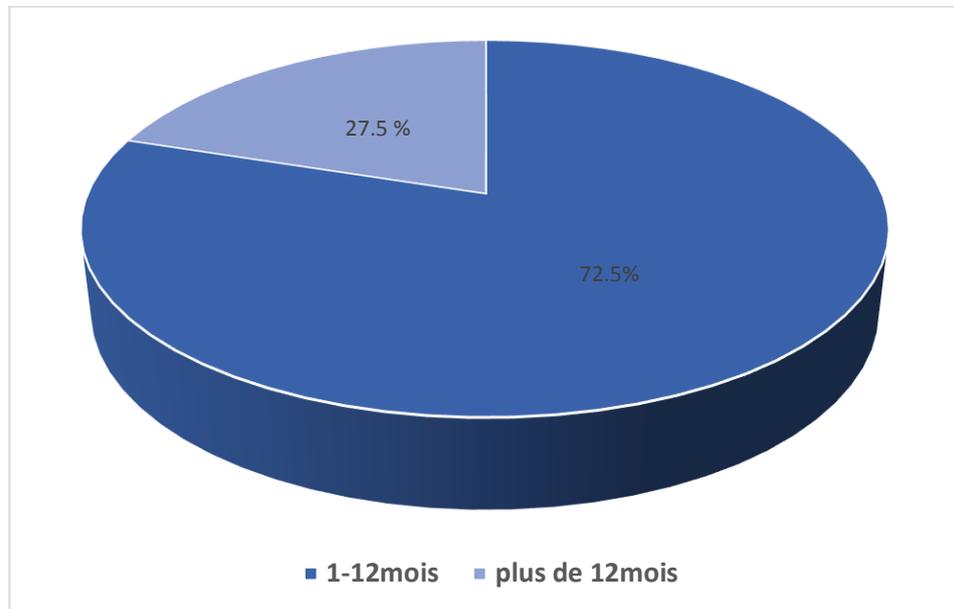
L'âge moyen des femmes est de  $8.69 \pm 14.71$  ans avec des extrêmes allant de 1 à 28 ans. Chez les hommes, l'âge varie entre 3 mois à 35 ans avec une moyenne de  $10.89 \pm 13.11$ ans. 45 % de notre population d'étude avaient un âge inférieur à 10 ans.



**Figure 15** : Répartition des patients de mucoviscidose et beta thalassémie selon l'age.

### III-1-4 Répartition des patients selon l'âge du diagnostic de la maladie :

Presque la moitié de nos patients étaient âgés entre quelques jours à 12 mois (72.5%, suivie de 27.5% de plus de 12 mois). Les autres tranches d'âge sont faiblement représentées.



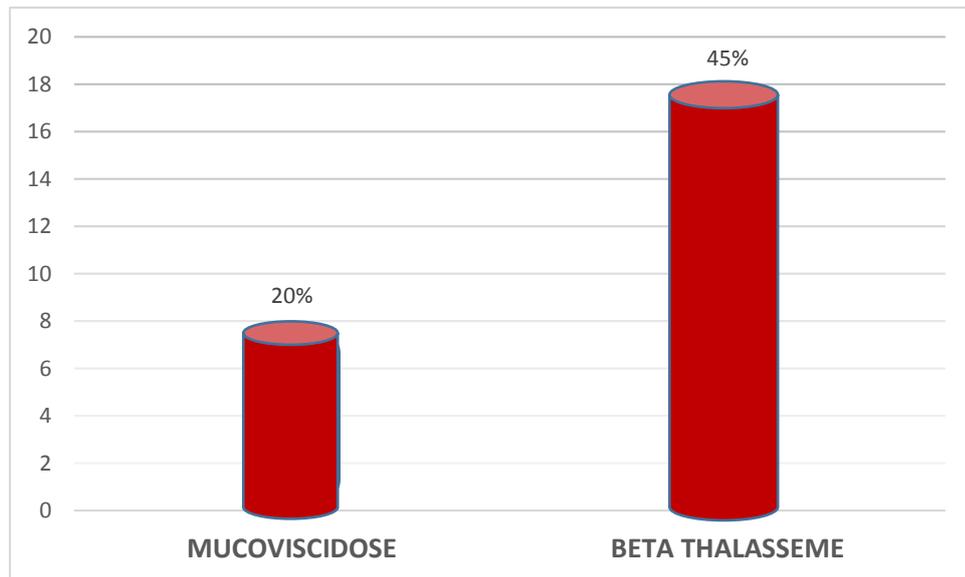
**Figure 16 :** Répartition des patients selon l'âge de diagnostic de la maladie.

### III-1-5 Répartition des patients selon le nombre de frère attendre de même maladie :

Nous avons 40 familles, 65% continuent autre personne s'attendent à la même maladie

**Tableau 4 :** Répartition des patients selon le nombre de frère atteints de la même maladie :

Les cas / Les maladies	Nombre des familles contint autre malade	Pourcentage
Mucoviscidose	8	20%
Beta thalassémie	18	45%

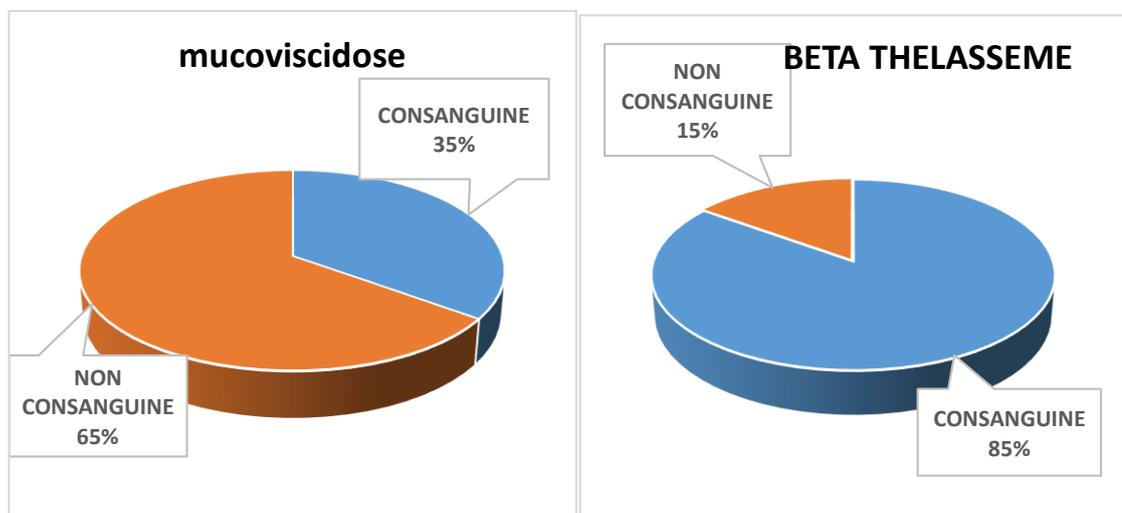


**Figure 17 :** Répartition des patients selon le nombre de frère atteints de même maladie.

Parmi les 20 familles atteintes de beta thalassémie, 45% la maladie atteint plusieurs membres de ma même famille.

Parmi les 20 familles atteintes de mucoviscidose 20% la maladie atteint plusieurs membres de ma même famille.

**III-1-6 Répartition des patients selon le type de mariage :**



**Figure 18 :** Répartition des patients selon le type de mariage pour chaque maladie.

60% de nos patients sont issus de mariages consanguins et 40% ont des parents non consanguins.

Concernant la mucoviscidose on note 65% de mariage non consanguine et 35% consanguine.

Par contre pour la beta thalassémie on note 15% de mariage non consanguine et 85% consanguine.

### ***III-2 Discussion général :***

Dans cette enquête, nous avons mené l'étude sur 40 familles parmi laquelle, nous avons 20 patients de la mucoviscidose et 20 de la beta thalassémie.

Nous avons comparé entre l'âge de la population qui varié entre 3 mois à 35 ans avec une moyenne de  $10.9 \pm 13.1$  ans. On remarque que 45 % des individus de notre échantillon présentent un âge inférieur à 10 ans.

Dans nos études la mucoviscidose affecte autant les garçons que les filles (65% de sexe masculin et 35% de sexe féminin). Cependant, nous avons noté une légère prédominance masculine de la maladie, par contre pour la beta thalassémie, on note qu'une prédominance des individus attendus sont de sexe féminin avec un pourcentage de 70% contre 30% de sexe masculin.

Les patients de la mucoviscidose ayant présenté un test positif de sueur, et les patients  $\beta$  thalassémiques ont un TCMH inférieur à la valeur physiologique ( $27\mu\text{g}$ ) traduisant une anémie hypochrome.

L'âge moyen de diagnostic est de quelques jours à 12 mois. En effet l'âge au diagnostic de la maladie est variable. Le diagnostic est posé dans 70% des cas avant l'âge d'un an, 86% des cas avant l'âge de 5 ans et dans 7% des cas à 10 ans ou plus tard (**Storni, 2001**). Selon les études Algériennes, les premiers signes apparaissent à 3 mois et la médiane de délai diagnostic est de 2ans (**Boukari et**

*al.,***2015).**

La majorité de nos patients sont âgés de quelques jours à 10 ans (45%), à cet âge on a les patients de mucoviscidose supérieure à ceux atteints de la beta thalassémie mais à d'autres âges la beta thalassémie est la plus fréquente. Le diagnostic peut être affirmé tardivement pendant l'enfance (72.5% de nos patients sont âgés de 1 à 12 mois, et 27.2% sont plus de 1 ans), La CF et la beta thalassémie sont des maladies autosomiques récessives, les deux sexes sont atteints de façon égale mais aléatoire. Ce résultat est en accord avec de nombreuses études mais reste sans explication.

Nous avons 60% de nos populations sont issus de mariages consanguins (consanguinité élevée en Algérie), nous avons (35% de mucoviscidose et 85% de beta thalassémie). En effet la consanguinité augmente le risque de survenue de maladie autosomiques récessives. La présence d'un deuxième cas de mucoviscidose dans la fratrie et la mortalité dans la fratrie représentent des critères importants pour le diagnostic de la CF (**Rosenstein, 2008**).

Les résultats obtenus indiquent que 65% de nos patients ont un frère atteint de la même maladie, (20% de mucoviscidose et 45% de la beta thalassémie).

La consanguinité favorise donc l'apparition des maladies récessives en augmentant le taux d'homozygotie des sujets consanguins au cours des générations. En effet, pour qu'une maladie autosomique récessive s'exprime chez un individu, ce dernier doit porter deux allèles mutés du gène causal. Selon la fréquence de la maladie, la présence d'une copie mutée est plus ou moins probable. L'effet de la consanguinité sur l'incidence des maladies génétiques récessives est d'autant plus important en cas de maladies rares où la fréquence de l'allèle muté est très faible dans la population et donc sa transmission, à partir de l'ancêtre commun aux descendants du mariage consanguin est en faveur de l'expression de la maladie (**Bittles, 2001**).

En général, le risque pour une famille, n'ayant pas de prédispositions génétiques connues, d'avoir un enfant qui présente une condition médicale sévère ou létale est estimé à 2%. Ce risque augmente à 5% – 6% dans le cas de familles issues d'un mariage entre des cousins germains (**Saggar et Bittles, 2008**). A ce jour, de nombreuses études ont confirmé la conséquence directe des mariages consanguins sur la récurrence des maladies rares à transmission Mendélienne (**Bittles, 2001, 2005; Bener et al., 2007; Saggar et Bittles, 2008; Shawky et al., 2013**) et son association avec un taux élevé de mortalité infantile (**Shah et al., 1998; De Braekeleer; Charafeddine et al., 2012**). De là, les familles consanguines ont constitué un modèle pour l'investigation des maladies autosomiques récessives (**Teebi et ElShanti, 2006 ; Bittles, 2011**). Par ailleurs, dans les populations présentant un taux élevé de consanguinité, une augmentation de l'incidence des maladies multifactorielles (à hérédité complexe) a aussi été observée chez les sujets consanguins (**Bonaiti, 1978 ; Shawky et al., 2013**).

Comme énoncé dans la partie « problématique », l'objectif de notre étude est Sur le plan préventif, le personnel médical témoigne de la difficulté à démontrer aux gens et à les convaincre qu'il existe des conséquences sanitaires liées au mariage endogame et, par conséquent, de les empêcher de contracter cette forme de mariag

# *Conclusion*

## Conclusion

---

### Conclusion :

Notre travail a porté sur une analyse comparative sur l'incidence de la consanguinité de 2 maladies génétiques autosomiques : la bêta thalassémie et la mucoviscidose, réalisée sur un échantillon de 40 personnes.

L'analyse statistique comparative réalisée au cours de notre étude, révèle une association significative entre les maladies génétiques autosomiques récessives et la consanguinité.

Notre recherche confirme que la mucoviscidose et la beta thalassémie ne sont pas rares en Algérie surtout la beta thalassémie qui est largement répandue.

Dans certaines familles qui présentent des individus atteints par l'une des deux maladies, il y a au moins deux enfants touchés par la même maladie, surtout la bêta-thalassémie, mais les patients de ce dernier ont une durée de vie plus longue que les patients atteints de mucoviscidose. Au contraire, la mucoviscidose présente un taux de mortalité élevé chez les patients de jeune âge.

Dans cette étude nous avons interrogé des patients dont l'âge varie de 3 mois à 35 ans pour les deux maladies étudiées, 45 % de notre population d'étude avaient un âge inférieur à 10 ans. On note une prédominance de sexe féminin chez les patients atteints la bêta thalassémie 70% contre 30% de sexe masculin, et une prédominance de sexe masculin chez les patients atteints la mucoviscidose 65% contre 35% de sexe féminin.

On observe que les patients thalassémiques ont une durée de vie plus longue que les patients de la mucoviscidose. Il est rapporté que 60% des patients de la bêta thalassémie sont issus de mariages consanguins et 40% ont des parents non consanguins. Concernant la mucoviscidose on note 65% de mariages non consanguins et 35% de mariages consanguins.

Nous pouvons aussi retenir que le mariage consanguin a des effets indésirables sur les descendance, et un risque de propager les maladies autosomiques récessives aux grandes échelles dans les générations de future.

Le but de notre étude est de prévenir ces maladies par l'éducation de la société algérienne aux conséquences de ces mariages consanguins et leurs incidences sur la santé publique.

*Références*  
*bibliographiques*

## Références bibliographiques

---

### -A-

**Akabas, MH, Kaufmann C, Cook TA, et Archdeacon P.(1994)** «Amino acide residues lining the chloride channel of the cystic fibrosis transmembrane

conductance regulator.» *The Journal of biological chemistry*, 269: 14865-14868.

**Amaral, M.D., et C.M. Farinha. 2013.** Rescuing mutant CFTR: a multi-task approach to a better outcome in treating cystic fibrosis. *Curr Pharm Des.* 19:3497-3508.

**Anderson, MP., DP. Rich, RJ. Gregory, AE. Smith, et MJ. and Welsh.**

(1991) «Generation of cAMP- activated chloride current by expression of CFTR.» Dans *science*, 251: 679-82.

**ANGELOT., F. 2005.** Pathologies associées aux mutations et polymorphismes du gène cystic fibrosis transmembrane conductance regulator ou CFTR. Thèse de doctorat : Pharmacie : Université de Franche Comté, 9p.

**Androulla, E. (2007).** A propos de la thalassémie. Fédération internationale de la thalassémie. Nicosie-chypre.

### -B-

**Bachir, S., A., Aouar, et A., Moussouni.(2017)** «Etude Anthropo-sociologique de la consanguinité dans la population de "Beni Abbés" dans le sud-ouest Algérien.» *Antropo*, 37,: 69-82.

**Bardakjian-Michau, J., dhondt, J.I., Ducrocq, R., Galacteros, F., Guyard, A., Huchet, F.x., Lahary, A., Lena-Russo, D., Madoudou, P. et al. (2003).** Bonnes pratiques de l'étude de l'hémoglobine. *Annales de biologie clinique*, (61) : 9-401.

**Bardin, Pauline.(2019).** *Inflammation pulmonaire et rôle des microARN dans la mucoviscidose.* le grade de Docteur en Sciences de Sorbonne Université Spécialité Physiologie, Physiopathologie et Thérapeutique: Laboratoire de Physiopathologie et phéno génomique de la mucoviscidose / UMRS\_938.

**Barro, J. et Casini, A, (2013).** Anémie. Hôpitaux universitaires de Genève. Genève.

**Barriere H, et al, (2009).** «Revisiting the role of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator and counterion permeability in the pH regulation of endocytic organelles.» *Molecular biology of the cell* 20:, : 3125-3141.

**Bear CE, Duguay F, Naismith AL, Kartner N, Hanrahan JW,, et Riordan JR. (1991)** «Cl- channel activity in *Xenopus* oocytes expressing the cystic fibrosis gene.» *biological chemistry* 266, 1991: 19142-19145.

**Belhani, M. (2009).** Epidémiologie de la  $\beta$ -thalassémie homozygote en Algérie. *Revue algérienne d'hématologie* 1 : 22.

## Références bibliographiques

---

- Belkadi, I. (2009).** La beta-thalassémie. Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme docteur en médecine, service d'hématologie, CHU de Tlemcen.
- Bellis, M. D. (2001).** Developmental traumatology: The psychobiological development of maltreated children and its implications for research, treatment, and policy. *Development and psychopathology*, 13(3), 539-564.
- Bener, A., Hussain, R., and Teebi, A.S. (2007).** Consanguineous marriages and their effects on common adult diseases: studies from an endogamous population. *Med. Princ. Pr. Int. J. Kuwait Univ. Heal. Sci. Cent.* 16, 262–267.
- Bideau.n., et Boucherle.b, (2005) thèse d'exercice.** grenoble: these soutenue publiquement a la faculte de pharmacie de grenoble.
- Bittles, A. (2001).** Consanguinity and its relevance to clinical genetics. *Clin. Genet.* 60, 89–98.
- Bittles, A.H. (2011).** Time to get real: investigating potential beneficial genetic aspects of consanguinity. *Public Heal. Genomics* 14, 169–171; discussion 172.
- Bobadilla, J.L., M. Macek, Jr., J.P. Fine, et P.M. Farrell, (2002)** «Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations--correlation with incidence data and application to screening.» *Hum Mutat.* 19, 2002: 575-606.
- Boukari R, et al. Smati L, Benhalla KN, Radoui K, Kaddache C, Touri S, Bioud B, Bensadi N, Maouche H, Dehimi A, Ferhani Y, Drali W, Atek A, Arhab D, Benzaghou R.** La mucoviscidose: évolution de la prise en charge en Algérie. *Arch Pediatr.* 2015 May;22(5 Suppl 1):5-6.
- Bonaiti, C. (1978).** Genetic counseling of consanguineous families. Use of Smith's method to calculate recurrence risks in multifactorial inheritance in consanguineous matings. *J. Med. Genet.* 15, 109–112.
- Bonello-palot, N. et Badens, C. (2009).** Bases moléculaires des syndromes thalassémiques et facteurs génétiques modulateurs de sévérité de beta-thalassémie. *Revue méditerranéenne de génétique humaine*, 1(11) : 1-10.
- Boyle, M.P., et K. De Boeck, (2013)** «A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect.» *The Lancet. Respiratory medicine.*1: 158-163.
- De Braekeleer, M. Les effets de la consanguinité sur la mortalité infantile: une approche épidémiologique. Brooks, C. (1856). *Laws of reproduction, with reference to intermarriage of near blood-relations.* (Cambridge: Metcalf).
- Brooks, C. (1856).** *Laws of reproduction, with reference to intermarriage of near blood-relations.* (Cambridge: Metcalf).

## Références bibliographiques

---

### -C-

**Carpentier., A. 2012.** Modification du tropisme de vecteurs pseudoviraux dérivés des papillomavirus pour l'application aux thérapies pulmonaires. Thèse de doctorat : Science de la Vie et de la Santé : Université François Rabelais de Tours, 6p.

**Chabi, L., Tatiana, O. (2014).** Hémoglobinoses C : étude de la cohorte réalisée au laboratoire de biochimie et de toxicologie de l'hôpital militaire Mohamad v-Rabat. Thèse de pharmacie.

**Cheng, S.H., R.J. Gregory, J. Marshall, S. Paul, D.W. Souza, G.A. White, C.R. O'Riordan, and A.E. Smith. 1990.** Defective intracellular transport and processing of CFTR is the molecular basis of most cystic fibrosis. *Cell*. 63:827-834.

**Cheung, M., et MH Akabas, (1996).** «Identification of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator channel-lining residues in and flanking the M6 membrane-spanning segment.» *Biophysical journal* 70: 2688-2695.

**Chevet, E. (2015).** Nouvelle piste thérapeutique dans la  $\beta$ -thalassémie. UFR sciences pharmaceutiques et ingénierie de la santé, université Angers.

**claustres, m, (1998).** « Génétique, dépistage et épidémiologie de la mucoviscidose.» *hum molgenet*: 1209-1213.

**Coiffier, B., Germain, D., Gentilhomme, O., Bryon, P.A. (1981).** Physiologie humaine. Paris : ED. SIMEP. P. 28-105.

**Collen, MJ., MR. Knowles, JT. Gatzky, et RC. et Boucher, (1987).** «Abnormal apical cell membran in cf respiratory epithelium.» *J Clin Invest.* , n° 79: 80-85.

**Corvol, H., C. Vallet C. Flamant, A. Clement, et and J. Brouard, (2006).** «Modifier genes and cystic fibrosis.» *Arch Pediatr.* 13: 57-63.

**Couque, N. et De Montalenbert, M. b(2013).** Diagnostic d'une hémoglobinopathie. *feuillet de biologie*, 311 : 5-18.

**Crawford, I, Zeitlin PL, Maloney PC, Guggino WB, Hyde SC, Gatter KC, Turley H, et Higgins CF Harris A, (1991).** «Immunocytochemical localization of the cystic fibrosis gene product.» Édité par 88. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* : 9262-9266

**Cutting, G.R, (2005).** «Modifier genetics: cystic fibrosis.» *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 6 :237-260.

### -D-

**Dalemans, W., P. Barbry, G. Champigny, S. Jallat, K. Dott, D. Dreyer, R.G. Crystal, A. Pavirani, J.P. Lecocq, and M. Lazdunski. (1991)** Altered chloride

## Références bibliographiques

---

ion channel kinetics associated with the delta F508 cystic fibrosis mutation. *Nature*. 354:526-528.

**Denning, GM, Ostedgaard LS, Cheng SH, Smith AE, et Welsh MJ, (1992)** «Localization of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in chloride secretory epithelia.» *The Journal of clinical investigation* 89: 339-349.

**Der Kaloustian, V.M., Naffah, J., and Loiselet, J. (1980).** Genetic diseases in Lebanon. *Am. J. Med. Genet.* 7, 187–203.

**Drumm, M.L., et al, (2005)** «Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis.» *N Engl J Med.* 353 : 1443-1453.

### -F-

**Fleury, F.** Systèmes de croisements non panmictiques-Cours de Génétique des Populations.

### -G-

**Gaillarda., D., Clavel. C, Bessaci.-KabouyaM., et Abély, (2009)** «Les formes atténuées de la mucoviscidose:» *génétique -suivi prolongé nécessaire, Archives de pédiatrie:* 387–390.

**Gazal, Steven, (2014)** «La consanguinité à l'ère du génome haut-débit : estimations et applications.» *Thèse de doctorat en Génétique statistique.* Paris: École doctorale Santé publique.

**Gong, J., F. Wang,, et al, (2019)** «Genetic association and transcriptome integration identify contributing genes and tissues at cystic fibrosis modifier loci.» *PLoS Genet.* 15: e1008007.

**Gouya L, Pascaud O, Munck A, Elion J, Denamur E (1997)** Novel mutation (A141D) in exon 4 of the CFTR gene identified in an Algerian patient. *Human mutation* 10: 86-87

### -H-

**Has, A. (2008).** Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaire. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. [http : //www.hassanté.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/pnds-thalassemiees-finalweb.pdf](http://www.hassanté.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/pnds-thalassemiees-finalweb.pdf).

**Hatton, Aurélie, AnneNguyen-Khoa, Agnès Mogenet, Frédérique Chedevergne, et Isabelle Sermet-Gaudelus, Aleksander Edelman, (2013)** «Mucoviscidose.» *vers une stratégie thérapeutique personnalisée* 16 (: 333-340.

**Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G, 2012.**« Thalassaemia » *Lancet*; 379:373-83.

### -I-

## Références bibliographiques

---

**Ideozu, J.E., X. Zhang, S. McColley, et H. Levy, (2019)** «Transcriptome Profiling and Molecular Therapeutic Advances in Cystic Fibrosis.» *Recent Insights. Genes (Basel)*. 10.

### -J-

**Jeff., 2018.** « Thalassémie - Symptômes et traitement » Le Journal des Femmes Santé.

**Joly P, Pondarre C, 2014.** Cathérine Badens. Les bêta-thalassémies : aspects moléculaires, épidémiologiques, diagnostiques et cliniques. *Ann Biol Clin.* ; 72(6):639-68.

### -K-

**Kazazian, H.H.et Antonarakis, S. (1997).** Moléculair genetics of the hémoglobin gènes. In : singer, M. et Berg, P(EDS). Exploring genetic mechanisms. cali-fornia : University science book. S ausalio. P.301-336.

**Kerem B, et al, (1989)** «Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis» *Science*, 1989: 1073-1080.

**45. Kim, S.J., et W.R. Skach, (2012)** «Mechanisms of CFTR Folding at the Endoplasmic Reticulum.» *Frontiers in pharmacology*. 3: 201.

**Khlat, M. (1988).** Consanguineous marriages in Beirut: time trends, spatial distribution. *Soc. Biol.* 35, 324–330.

**Khlat, M. (1988).** Consanguineous marriage and reproduction in Beirut, Lebanon. *Am. J. Hum. Genet.* 43, 188–196.

**Khlat, M. (1989).** Inbreeding effects on fetal growth in Beirut, Lebanon. *Am. J. Phys. Anthropol.* 80, 481–484.

**Khoury, S.A., et Massad, D. (1992).** Consanguineous marriage in Jordan. *Am. J. Med. Genet.* 43, 769– 775

**Knowles, MR., JL. Carson, AM. Collier, JT. Gatzky, et RC. Boucher, (1983)** «Measurement of nasal transepithelial electric potential differences in normal.» 5:274-278.

### -L-

**Labie, D. et Elion, J. (2005).** Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine. EMC. Hématologie 2 : 220-239.

**Lebecque P., Baran D,(2002)** *la maladie, le traitement, les perspectives.* Louvain-la-Neuve : Academia.

**Libbey John, 2014.** Les bêta-thalassémies : aspects moléculaires, épidémiologiques diagnostiques et cliniques, Volume 72, numéro 6.

*librairiedemolecules.education.fr.*

**s.d.**

<http://librairiedemolecules.education.fr/index.php>.

## Références bibliographiques

---

**Linsdell, P, A Evagelidis, et JW Hanrahan, (2000)** «Molecular determinants of anion selectivity in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator chloride channel pore.» *Biophysical journal* 78: 2973-2982.

**Linsdell, P, (2006)** «Mechanism of chloride permeation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator chloride channel.» *Experimental physiology* 91: 123-129.

**Lopes-Pacheco, M, (2016)** «CFTR Modulators: Shedding Light on Precision Medicine for Cystic Fibrosis.» *Frontiers in pharmacology.* 7: 275.

Loumi O, Ferec C, Mercier B, Creff J, Fercot B, Denine R, et al. CFTR mutation in Algerian population. *J cyst fibros.* 2008 Jan ; 7(1) :54-9.

**La plaine, S.D. (2008).** Syndrome thalassémiques majeurs et intermédiaires : protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. *Haute autorité de santé.*

### -M-

**Mehawej. Cybl, (2013)** «Identification de gènes impliqués dans des dysplasies osseuses rares dans des familles libanaises consanguines». docteur de l'université saint-joseph Ecole doctorale : Sciences et Santé Discipline : Génétique et Biologie Moléculaire.

**Mendoza, J.L., A. Schmidt, Q. Li, E. Nuvaga, T. Barrett, R.J. Bridges, A.P. Feranchak, C.A. Brautigam, and P.J. Thomas. 2012.** Requirements for efficient correction of DeltaF508 CFTR revealed by analyses of evolved sequences. *Cell.* 148:164-174.

Messaoud, T., Fredj, S. B. H., Bibi, A., Elion, J., Férec, C., & Fattoum, S. (2005, November). Épidémiologie moléculaire de la mucoviscidose en Tunisie. In *Annales de Biologie Clinique* (Vol. 63, No. 6, pp. 627-630).

**Mouloud, Y., et Ch. Benlatche, (2007)** « diagnostic, physiopathologie et génétique de la mucoviscidose dans la population de l'est et sud algerien. constantine, université mentouri constantine» Département des Sciences de la Nature et de la Vie.

**Munck A, Roussey M (2008)** The French nationwide cystic fibrosis newborn screening program: strategy and results. *Archives de pédiatrie : organe officiel de la Société française de pédiatrie* 15: S1-6

### -N-

**Navarro J., al., Bellon G, (2001)** La mucoviscidose. Montpellier: éditions espaces 34.

### -O-

## Références bibliographiques

---

**Observatoire national de la mucoviscidose, 2001.**

**Okiyoneda, T., et al, (2010)** «Peripheral protein quality control removes unfolded CFTR from the plasma membrane» *Science*. 329: 805-810.

**-P-**

**Pellen N, (2015).** La mucoviscidose en héritage. Paris.

Perra, L. (2018). *Étude du rôle de CHAC1 dans la modulation de la réponse des cellules épithéliales bronchiques infectées par Pseudomonas aeruginosa dans le contexte de la mucoviscidose* (Thèse de doctorat, Sorbonne université).

**-Q-**

**Quinton, pm, (1983)** «chloride in permeability in cystic fibrosis.» *am j resper cell mol biol* 20: 880-90.

**Quinton, PM, (1983)** «Chloride impermeability in Cystic Fibrosis.» *Nature*. 301: 421.

**Quon, B.S., and S.M. Rowe. 2016.** New and emerging targeted therapies for cystic fibrosis. *BMJ*. 352:i859.

**-R-**

**Rab, A., R. Bartoszewski, A. Jurkuvenaite, J. Wakefield, J.F. Collawn, and Z. Bebok. 2007.** Endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response regulate genomic cystic fibrosis transmembrane conductance regulator expression. *Am J Physiol Cell Physiol*. 292:C756-766.

**Radoui. A.K, R. Boukari, et al, (2015)** «Mucoviscidose, une maladie révélée en Algérie. Retour d'expérience sur la mise en place du diagnostic.» (1) Hôpital d'enfants d'Oran «radouikarim@yahoo.fr» (2) CHU Mustapha Bacha Alger.

**Rani, P.S. et Vijayakumar, S. (2013).** Beta thalassemia, mini review. *International journal of pharmacology research*, 3(12) : 71-79

Ratbi I, Genin E, Legendre M, Le Flosch A, Costa C, Cherkaoui Deqqaqi S, et al. Cystic fibrosis carrier frequency and estimated prevalence of the disease in Morocco. *J Cyst Fibros*. 2008 sep ; 7(5) :440-3.

**Ratjen F., Döring G, (2003).** «Cystic fibrosis.» *The lancet*: 361(9358), 681-689.

**Reynolds, V. (1988).** Religious rules, mating patterns and fertility. *Human Mating Patterns*.

**Riordan, JR., JM. Rommens, B. Kerem, N. Alon, R. Rozmahel, et et al, (1989)** «Identification of the cystic fibrosis gene : cloning and characterization of.» *J Biol drem.*: 268: 20259-20267.

## Références bibliographiques

---

**Romey MC.2006.**Caractérisation fonctionnelle de mutants CFTR naturels : intérêt pour la mucoviscidose. *Ann Biol Clin.*64(5) :429-38.

**Rommens et Riordan et al, (1989).** Kerem et al. «Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome g and jumping.» *Science.*: 245: 1066-1072.

**Rommens, JM., et al, (1989)** «Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome g and jumping. Clinical and genetic comparaison of patient with cystic fibrosis, with or without.» *Science* 245:1066-1072 245: 1073-1080.

**Rosenstein BJ , Cutting GR.(2008)** The diagnosis of cystis fibrosis in new borns through other adults : A consensus statement, cystis fibrosis fondation report. *J pediatri* 153(2) :S4-14).

**Roussey, M. (2011).** Association française pour le Qdépistage et la prévention des handicaps de l'enfant. Paris.

**Rowntree, R.K., et and A. Harris, (2003)** «The phenotypic consequences of CFTR mutations.» *Ann Hum Genet.* 67: 471-485.

### -S-

**Schmidt, M. (2012).** Complémentarité des techniques d'électrophorèse capillaire et de CLHP dans le diagnostic des hémoglobinopathies. mémoire pour le diplôme d'études spécialisées de biologie médicale, faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de lille, université de lille 2.

**Schwiebert EM, Benos DJ, Egan ME, Stutts MJ, et Guggino WB, (1999)** «CFTR is a conductance regulator as well as a chloride channel.» *Physiological reviews* 79 : S145-166.

**Scotet V, Dugueperoux I, Audrezet M, Audebert-Bellanger S, Muller M, Blayau M, C. F (2010).** Focus on cystic fibrosis and other disorders evidenced in fetuses with sonographic finding of echogenic bowel: 16-year report from Brittany, France. *Am J Obstet Gynecol* 203.: 592 e591-596

**Sediki, Fatima zohra, (2015)** «Etude génétique de la mucoviscidose dans un échantillon de.» Diplôme de doctorat, d'Oran.

**Sermet-Gaudelus, I., J.C. Souberbielle, J.C. Ruiz, S. Vrielynck, B. Heuillon, I. Azhar, A. Cazenave, E. LawsonBody, F. Chedeveigne, and G. Lenoir. 2007.** Low bone mineral density in young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 175:951-957.

**Serre R.-J.-L., 1997.** Génétique des populations. ED. Nathan, Paris, p15.

Shah, G.H., Toney, M.B., and Pitcher, B.L. (1998). Consanguinity and child mortality: The risk faced by families. In *Population Research and Policy Review*, (Kluwer Academic Publishers.), pp. 275–283.

## Références bibliographiques

---

**Sharma, M., et al, (2004).** «Misfolding diverts CFTR from recycling to degradation: quality control at early endosomes.» *J Cell Biol.* 164: 923-933.

Shawky, R.M., Elsayed, S.M., Zaki, M.E., Nour El-Din, S.M., and Kamal, F.M. (2013). Consanguinity and its relevance to clinical genetics. *Egypt. J. Med. Hum. Genet.* 14, 157–164.

**Smith, SS, et al, (2001)** «CFTR: covalent and noncovalent modification suggests a role for fixed charges in anion conduction.» *The Journal of general physiology* 118: 407-431.

**Smith Yolanda, 2015.**Pathophysiologie de Thalassémie.

**Stern, C. (1943).** The Hardy-Weinberg Law. *Science* 97, 137–138.

Storni. v, M Claustres , T. Chinet S. Ravilly. (2001) : Diagnostic de la mucoviscidose. *Archives de pédiatrie* :Volume 8, supplement 5, , Pages 818-832, December 2001.

**Sun, L., et al, (2012).** «Multiple apical plasma membrane constituents are associated with susceptibility to meconium ileus in individuals with cystic fibrosis.» *Nat Genet.* 44: 562-569.

**Swiatecka-Urban, et al, (2005)** «Flotte, M. Fukuda, G.M. Langford, and B.A. Stanton. rescued {Delta}F508-cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) results from accelerated endocytosis of {Delta}F508-CFTR in polarized human airway epithelial cells.» *J Biol Chem.* 280: 36762-36772.

### -T-

**Tabcharani, JA, Rommens JM, Hou YX, Chang XB, Riordan JR, Tsui LC, et Hanrahan JW, (1993)** «Multi-ion pore behaviour in the CFTR chloride channel.» *Nature* 366: 79-82.

**Teebi, A.S., and El-Shanti, H.I. (2006).** Consanguinity: implications for practice, research, and policy. *Lancet* 367, 970–971.

**Thein, S. L. (2013).** The molecular basis of  $\beta$ -thalassemia. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 3(5), a011700.

**Tillion, G. (1966).** Le Harem et les cousins (Paris: ditions du Seuil).

**Thuret, I. (2014).** Prise en charge actuelle des thalassémies intermédiaire. *Transfusion clinique et biologique*, 21(14-5) : 143-149.

**Tsui, LC., M. Buchwald, D. Barker, et et al, (1985)** «Cystic fibrosis locus defined by a genetically polymorphic DNA marker.» *Bailliere's Clin Gastroenterol* : 12:505.22.

### -V-

## Références bibliographiques

---

**Vanscoy, L.L. S.M. Blackman, et al, (2007)** «Heritability of lung disease severity in cystic fibrosis.» *Am J Respir Crit Care Med.* 175 : 1036-1043.

**Varela, T.A., Aínsua, R.L., and Fariña, J. (2001).** Evolution of consanguinity in the Bishopric of Lugo (Spain) from 1900 to 1979. *Ann. Hum. Biol.* 28, 575–588.

**Veit, G., et al, (2016)** «From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations.» *Mol Biol Cell.* 27 : 424-433.

**Vichinsky, E., Macklin, E. et Wayne, J. (2005).** Changes in the epidemiology of thalassemia in north America : a new minority disease. *Pediatrics*, 116(6) : 818-825.

### -Y-

**Yameogo P, 2009.** Contribution à l'étude des paramètres hématologiques chez les femmes enceintes atteintes d'une Alpha thalassémie au centre médical SAINT CAMILLE DE OUAGADOUGOU. Mémoire de l'école doctorale régionale du RABiotech en Biotechnologie Microbienne et Cellulaire. pp10-11.

### -Z-

**Zielenski J, Bozon D, Kerem B, Markiewicz D, Durie P, Rommens JM, Tsui LC (1991)** Identification of mutations in exons 1 through 8 of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. *Genomics* 10: 229-235

## Glossaire

- **L'érythropoïèse** : formation des globules rouges dans la moelle osseuse à partir de cellule souches indifférenciées.
- **L'embryogenèse** : Processus de développement d'un organisme pluricellulaire, qu'il soit végétal ou animal, en partant de la cellule jusqu'à formation d'un être vivant autonome.
- **L'hème** : est un cofacteur contenant un atome de métal, souvent du fer, servant à accueillir un gaz diatomique (par exemple du dioxygène O<sub>2</sub>) au centre d'un large anneau organique appelé porphyrine.
- **L'anémie de Cooley** : est la forme homozygote qui associe une splénomégalie à une **anémie** hypochrome microcytaire résultant d'une dysérythropoïèse et d'une hémolyse se révélant le plus souvent entre les 6ème et 24ème mois de vie.
- **La microcytose** : est une anomalie du sang qui se caractérise par la présence de microcytes, c'est-à-dire des globules rouges de petite taille.
- **La maladie de Rietti-Greppi-Micheli** : c'est la forme de la bêta-thalassémie hétérozygote ou thalassémie mineure.
- **La splénomégalie** : est une augmentation anormale du volume de la rate.
- **Hyperplasie erythroïde** : diminution médullaire (moelle osseuse) de cellule précurseur des globules rouges.
- **Hémochromatoses** : groupe de maladies héréditaires autosomiques récessives, caractérisées par une surcharge en fer dans l'organisme.
- **Pneumonie** : infection des poumons causée le plus souvent par un virus ou une bactérie.
- **Méningite** : Maladie caractérisée par une inflammation des méninges, causée par une infection par un virus ou une bactérie.
- **Septicémie** : infection généralisée de l'organisme d'origine bactérienne.
- **Hypersplénisme** : syndrome caractérisé par une nette diminution du nombre des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes dans le sang, causée par une activité trop importante de la rate.
- **Haptoglobine** : est une mucoprotéine, existant dans le plasma et qui se combine facilement avec l'hémoglobine extra-globulaire,

## Glossaire

---

l'effondrement de son taux est un critère pour affirmer l'origine hémolytique d'une anémie.

- **Une glande sudoripare** : est une glande située sous la peau qui sécrète la sueur. Il en existe deux types différents chez l'Homme en fonction de sa localisation et du type de sueur qu'elle sécrète.
- **Clathrine** : complexe protéique constitué de trois grandes et trois petites chaînes polypeptidiques qui s'associe à d'autres complexes de même nature pour former la couche externe du manteau recouvrant temporairement les vésicules de transport intracellulaire et les puits de la membrane plasmique.
- **Paléolithique** : période la plus ancienne des temps préhistoriques, située en majeure partie d'âge des glaciations, et caractérisée par l'invention et le développement d l'industrie lithique ainsi que par une économie de prédation.
- **Panmixie** : principe considérant que les individus sont répartis de manière homogène au sein de la population et participent, en matière reproductive, à la formation de la génération suivante. Est l'une des hypothèses e travail du principe de Hardy-Weinberg.
- **L'homme de Néandertal** : est une espèce éteinte du genre Homo, que vécu en Europe, orient et Asie centrale, jusqu'à environ 30000 ans avant le présente.
- **Néolithique** : est une période pendant laquelle l'homme n'accède à une économie productive.

# Glossaire

---

## Annexe I

### **Procédure de teste de sueure :**

Stimulation de la sudation :

La sueur est obtenue après une stimulation chimique (iontophorèse), par une drogue cholinergique (la pilocarpine). Cette dernière ne traverse pas la barrière cutanée, l'iontophorèse va permettre sa pénétration de la peau vers les glandes sudoripares. Elle est réalisée à l'aide d'un ampèremètre à ionisation muni de deux électrodes.

La jonction électrique est réalisée par des compresses imprégnées d'une solution d'acide sulfurique pour la cathode et d'une solution de sulfate de pilocarpine à l'anode. Les électrodes sont fixées à l'aide de bande de caoutchouc (le parafilm) sur la face antérieure de l'avant-bras (l'endroit utilisé dans notre étude), cette face doit être saine sans écorchure ni eczéma, et bien nettoyée afin d'éliminer les chlorures physiologiques résiduels ou les films lipidiques laissés par les crèmes ou le lait de toilette.

Le courant appliqué est de 1.5 à 4 mA. Quand l'intensité de 4 mA est atteinte, on maintient l'application pendant 6 minutes 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 peau est ensuite lavée à l'eau distillée et séchée.

Recueil de la sueur :

On utilise un papier filtre Whatman sans cendre préalablement pesé au 0.1 mg près. Celui-ci sera appliqué sur la surface stimulée, recouvert d'un film plastique qui colle hermétiquement à la peau pour éviter tout risque d'évaporation.

Après 30 à 60 minutes de sudation, le papier filtre est retiré à l'aide d'une pince et pesé immédiatement. Le poids de sueur minimal pour que le test soit fiable doit être de 100 mg et plus. Si plusieurs échantillons sont récupérés, ceux-ci seront traités séparément.

Dosage des chlorures sudoraux :

Dans notre étude nous avons dosé les ions chlorures par la technique titrimétrique de Schales. Elle est quantitative puisqu'elle tient compte du volume de la sueur.

Après extraction des chlorures du papier filtre avec 10 ml d'eau distillée, le dosage se fait par titrimétrie avec une solution de nitrate mercurique et en

## Annexe

---

présence de diphénylcarbazonne comme indicateur coloré. Le virage est marqué par l'apparition d'une coloration violette stable.

Les précautions doivent être nombreuses pour éviter toute erreur : la pesée doit être extrêmement précise, le risque de contamination chlorée par la verrerie doit être évité, de même que la contamination de l'échantillon par les mains de l'opérateur.

## Annexe II

### Protocole d'extraction d'ADN à partir du sang total par la technique NaCl « Salting- Out ».

#### • Solutions et Réactifs

- TE10/10
- TE10/1
- Protéinase K (20mg /ml)
- Solution de lyse des globules blancs « SLB »
- NaCl à 5M
- Ethanol absolu,
- ethanol 70%;

Préparation de TE10/10 (1L)	Préparation de TE10/1 (1L)	Préparation de la solution de lyse des globules blancs (200ml)	Préparation de NaCl 5M (1L)
10ml Tris-HCl (1M, pH=8) 20ml EDTA (0.5M, pH=8) qsp 1L Eau distillée.	10ml Tris-HCl (1M, pH=8) 2 ml EDTA (0.5M, pH=8) qsp 1L Eau distillée.	2ml tris-HCl (1M, pH=8) 40ml EDTA (0.5M, pH=8) 10ml SDS (10%) qsp 200ml Eau distillée.	292,25g dans 1000ml d'eau distillée.

#### • Méthode

Décongeler 20 ou 30 ml de sang à 37°C.

- Compléter le tube avec du TE10/10 jusqu'à 45ml, agiter doucement et mettre dans la glace pendant 30min. Centrifuger à 2500 tours pendant 15min.
- Eliminer le surnageant, Ajouter 15ml de TE10/10, un retournement du tube suffit pour resuspendre le culot, puis compléter le tube à 45ml de TE10/10.
- Mettre le tube dans la glace pendant 10min et centrifuger à 2500 tours pendant 15min.
- Reprendre cette étape jusqu'à obtention d'un culot blanchâtre (culot de globules blancs).
- Au culot de lymphocytes, ajouter 5 ml de solution de lyse des globules blancs et 125µl de protéinase K à 20mg/ml et homogénéiser le culot.

## Annexe

---

- Incuber à 37°C toute la nuit dans un bain marie, sous agitation douce.
- Ajouter 2 ml de NaCl, agiter vigoureusement et centrifuger à 4000 tours/min pendant 10 min.
- Récupérer le surnageant dans un autre tube, ajouter 2 volumes d'éthanol absolu froid, laisser précipiter l'ADN par retournement du tube (Formation de la méduse)
- Récupérer la méduse par une pipette pasteur scellée, la rincer une fois à l'éthanol à 70%, la placer soit dans un tube eppendorf et la laisser sécher à l'air libre
- Dissoudre la méduse dans 200-500µl de TE10/1. Pour une totale dissolution, laisser les tubes sur agitation lente à température ambiante pendant au moins 24 heures.

---

---

## Annexes III

### Formulaire d'enquête sur la beta thalassémie :

N° du dossier :

Wilaya :

Sexe :

1. Masculin :

2. Féminin :

L'âge :

L'âge de moment de diagnostic la maladie :

Résultat du test de fns :

Nombre de frères :

Suivi d'autres maladies :

Nombre de frères et sœurs du patient :  
(Atteints de beta thalassémie)

Les parents sont t-ils apparentés ?

Oui :

Non :

Si oui préciser le degré :

L'arbre généalogique :

## Formulaire d'enquête sur la mucoviscidose :

N° du dossier :

Wilaya :

Sexe :

3. Masculin :

4. Féminin :

L'âge :

L'âge de moment de diagnostic la maladie :

Résultat du test de la sueur (mmol de Cl/l) :

Nombre de frères :

Suivi d'autres maladies :

Nombre de frères et sœurs du patient :  
(Atteints de mucoviscidose)

Les parents sont -ils apparentés ?

Oui :

Non :

Si oui préciser le degré :

L'arbre généalogique :

## Annexes IV

Tableaux des cas de beta thalassémie :

N <sup>0</sup>	Sexe	Age	Age/ découverte	Nmb d'enfants	d'enfants malades	Les parents consanguins	Le degré	Autre malades
01	F	22	4ans	4	2	OUI	3	NON
02	F	23	2ans	4	2	OUI	3	NON
03	F	26	3ans	7	5	OUI	2	NON
04	F	16	1ans	7	5	OUI	2	NON
05	M	30	4ans	7	5	OUI	2	NON
06	M	35	5ans	7	5	QUI	2	NON
07	M	32	5ans	7	5	QUI	2	NON
08	F	21	1ans	4	2	OUI	3	NON
09	F	28	3mois	4	2	OUI	3	DIABETE
10	F	18	1ans	4	2	OUI	2	NON
11	F	15	1ans	4	2	OUI	2	NON
12	M	20	6mois	4	2	NON	/	NON
13	F	4	1mois	4	2	NON	/	NON
14	M	6	1 ans	3	1	NON	/	NON
15	M	22	2 ans	3	1	Oui	2	NON
16	F	15	1 ans	4	2	Oui	2	NON
17	F	19	1 ans	4	2	oui	2	NON
18	F	16	3 mois	3	2	oui	2	NON
19	F	27	6 mois	5	2	Oui	2	NON
20	F	22	1 ans	5	2	Oui	2	NON

## Annexe

**Tableaux des cas de mucoviscidose :**

N°	Sexe	Age	Age/ découverte	Nmbr d'enfants	Enfants malade	Les parents consanguins	Le degré	Autre maladies
1	M	4	1	2	1	NON	/	NON
2	M	9	1	2	1	OUI	2	NON
3	M	26	2	1	1	NON	/	NON
4	F	4	2	4	2	OUI	2	NON
5	F	16	1	2	1	NON	/	NON
6	F	5	1	7	5	OUI	3	NON
7	M	6	1	3	1	NON	/	NON
8	M	8	6moins	2	2	NON	/	NON
9	M	10	1	2	2	NON	/	NON
10	F	5	6moins	3	3	OUI	3	NON
11	M	6moins	1moins	3	1	NON	/	NON
12	F	1	6moins	2	2	NON	/	NON
13	M	3	6moins	2	1	OUI	2	NON
14	F	4	1	3	2	NON	/	NON
15	M	6	1	2	1	NON	/	NON
16	F	2	2	3	1	NON	/	NON
17	M	11	1	4	1	OUI	3	NON
18	M	2	6moins	1	1	OUI	2	NON
19	M	2	6moins	4	1	NON	/	NON
20	M	4	3	2	2	NON	/	NON