

À destination
des enseignants

**Aborder la mucoviscidose
dans le cadre des programmes
de SVT et de biochimie-biologie
au lycée**

Sommaire

Partie A

Parties des programmes permettant d'aborder la mucoviscidose	3
1 En classe de seconde : SVT	3
2 En classe de première générale : enseignement scientifique	4
3 En classe de première générale : spécialité SVT	4
4 En classe de première STL : biochimie-biologie	4
5 En classe de terminale générale : spécialité SVT	5

Partie B

Quelques données scientifiques sur la mucoviscidose	5
1 La mucoviscidose aux différentes échelles	5
2 Gène <i>CFTR</i> et mucoviscidose	7
3 Relations génotype-phénotype dans le cas de la mucoviscidose	8
4 Soins et traitements de la mucoviscidose	8

Rédaction : Bénédicte Hare et Emmanuelle Colas-Micheli

Comité de rédaction de *Vaincre la Mucoviscidose* : David Fiant, Thierry Nouvel,
Elodie Audonnet, Lucie Jeunot, Laure Brogliolo.

Direction éditoriale : Stéphane Frey

Direction artistique : Audrey Hette

Conception graphique et mise en page : Alain Bénéteau

Illustrations : Thomas Haessig

Partie A

Parties des programmes permettant d'aborder la mucoviscidose

Plusieurs programmes du lycée général et technologique donnent l'occasion d'aborder le thème de la mucoviscidose avec les élèves : SVT seconde ; enseignement scientifique 1^{er}, SVT spécialité 1^{er}, SVT spécialité terminale au lycée général ; biochimie-biologie en 1^{er} STL au lycée technologique.

Les liens suggérés dans les tableaux ci-dessous peuvent être le point de départ d'activités pour construire des notions, des exercices, des évaluations sommatives, des projets ou bien encore des sujets pour le grand oral du baccalauréat.

En effet, on peut ainsi :

- utiliser l'exemple de la mucoviscidose à l'occasion d'une notion biologique du programme, ou bien en évaluation si, pendant le cours, un autre exemple de maladie génétique est proposé (exemple 1^{er} spécialité SVT : mutations de l'ADN et variabilité génétique) ;
- saisir l'occasion, lorsque seront abordés les traitements et prises en charge, de développer la compétence des programmes « fonder ses choix de comportement responsable vis-à-vis de sa santé ou de l'environnement en prenant en compte des arguments scientifiques » ;
- compléter les notions scientifiques acquises et développer le *parcours avenir* à l'occasion de la journée nationale du don d'organe qui a lieu chaque année ;
- construire un projet en lien dans le *parcours citoyen* lors de la journée des « Virades de l'espoir » qui a lieu également chaque année ;
- s'appuyer sur des arguments et connaissances scientifiques afin d'ouvrir la discussion sur la bioéthique en grand oral.

Des actions de sensibilisation peuvent être menées en établissement par des bénévoles de *Vaincre la Mucoviscidose*.
Pour tout renseignement :
sensibilisation.vlm@vaincrelamuco.org

1 En classe de seconde : SVT

Thème	Sous-thème	Connaissances	Liens avec la mucoviscidose
La Terre, la vie et l'organisation du vivant	L'organisation fonctionnelle du vivant	Notion de cellules spécialisées	Les cellules épithéliales qui expriment le canal <i>CFTR</i> sont un bon exemple de cellules spécialisées
		Les différentes échelles du vivant	Un organe (poumon) > des cellules (cellules épithéliales) > des molécules (canal <i>CFTR</i>)
	La biodiversité, résultat et étape de l'évolution	Les échelles de la biodiversité	Mutations et diversité allélique pour le gène <i>CFTR</i>

2 En classe de première générale : enseignement scientifique

Thème	Sous-thème	Connaissances	Liens avec la mucoviscidose
Une longue histoire de la matière	Une structure complexe : la cellule vivante	Mettre en évidence des échanges au travers de la membrane plasmique.	Échanges ioniques médiés par le canal <i>CFTR</i>

3 En classe de première générale : spécialité SVT

Thème	Sous-thème	Connaissances	Liens avec la mucoviscidose
La Terre, la vie et l'organisation du vivant	Transmission, variation et expression du patrimoine génétique	Mutations de l'ADN et variabilité génétique	Mutations et diversité allélique pour le gène <i>CFTR</i>
		Du gène au phénotype	Exemple de la mucoviscidose pour caractériser les différentes échelles d'un phénotype : moléculaire, cellulaire, organisme
		L'expression du patrimoine génétique : du gène à ses produits (ARN et protéines)	<ul style="list-style-type: none"> Exemple de l'expression du gène <i>CFTR</i> Les conséquences des différentes classes de mutations sur l'expression du gène <i>CFTR</i>
Corps humain et santé	Variation génétique et santé	Cas d'une maladie génétique monogénique à transmission autosomique récessive	L'exemple de la mucoviscidose permet d'aborder les causes, le mode de transmission (arbres généalogiques - risques génétiques - probabilité - conseil génétique), les effets phénotypiques (relation génotype - phénotype) et les traitements possibles

4 En classe de première STL : biochimie-biologie

Modules thématiques	Liens avec la mucoviscidose
<p>02-Mécanismes physiologiques et moléculaires de la reproduction et de la transmission des caractères héréditaires</p> <p>Partie D- Génétique moléculaire</p> <p>Savoir-faire. Mettre en relation génotype et phénotype à l'échelle moléculaire à l'aide d'un exemple</p> <p>Activités. Analyse comparée d'arbres généalogiques. Construction d'un tableau de croisement de gamètes</p>	Analyse comparée d'arbres généalogiques et construction de tableaux de croisement dans des familles touchées par la mucoviscidose
Modules thématiques	Liens avec la mucoviscidose
<p>D – Information et communication</p> <p>Savoir-faire. Déterminer la conséquence d'une mutation d'une séquence nucléotidique d'ADN sur la séquence peptidique.</p> <p>Activités. Exercices de transcription et de traduction comparées de portions d'allèles sauvages et mutés pour différents types de mutations ponctuelles. Analyse des conséquences phénotypiques d'une mutation ponctuelle dans différentes situations.</p>	Exercices de transcription et traduction de différents allèles du gène <i>CFTR</i>

5 En classe de terminale générale : spécialité SVT

Thème	Sous-thème	Connaissances	Liens avec la mucoviscidose
La Terre, la vie et l'organisation du vivant	Génétique et évolution	L'origine du génotype des individus : brassage génétique, analyse génétique, techniques de séquençage	Les différentes classes de mutations du gène <i>CFTR</i> et leurs conséquences Calcul de risque et conseil génétique dans une famille dont certains membres ont la mucoviscidose

Partie B

Quelques données scientifiques sur la mucoviscidose

1 La mucoviscidose aux différentes échelles

À l'échelle moléculaire : une modification de la protéine CFTR

La protéine *CFTR* (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) est présente dans la membrane des cellules de différentes muqueuses : respiratoire, digestive, etc. Elle fonctionne comme un canal qui permet l'échange d'ions chlorures entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule. Chez les patients atteints de mucoviscidose, la protéine *CFTR* est anormale. Cette anomalie a une origine génétique.

Le site internet de l'association Vaincre la Mucoviscidose propose diverses fiches d'information qui peuvent être utiles à vos élèves. Elles sont accessibles à l'adresse suivante : www.vaincrelamuco.org

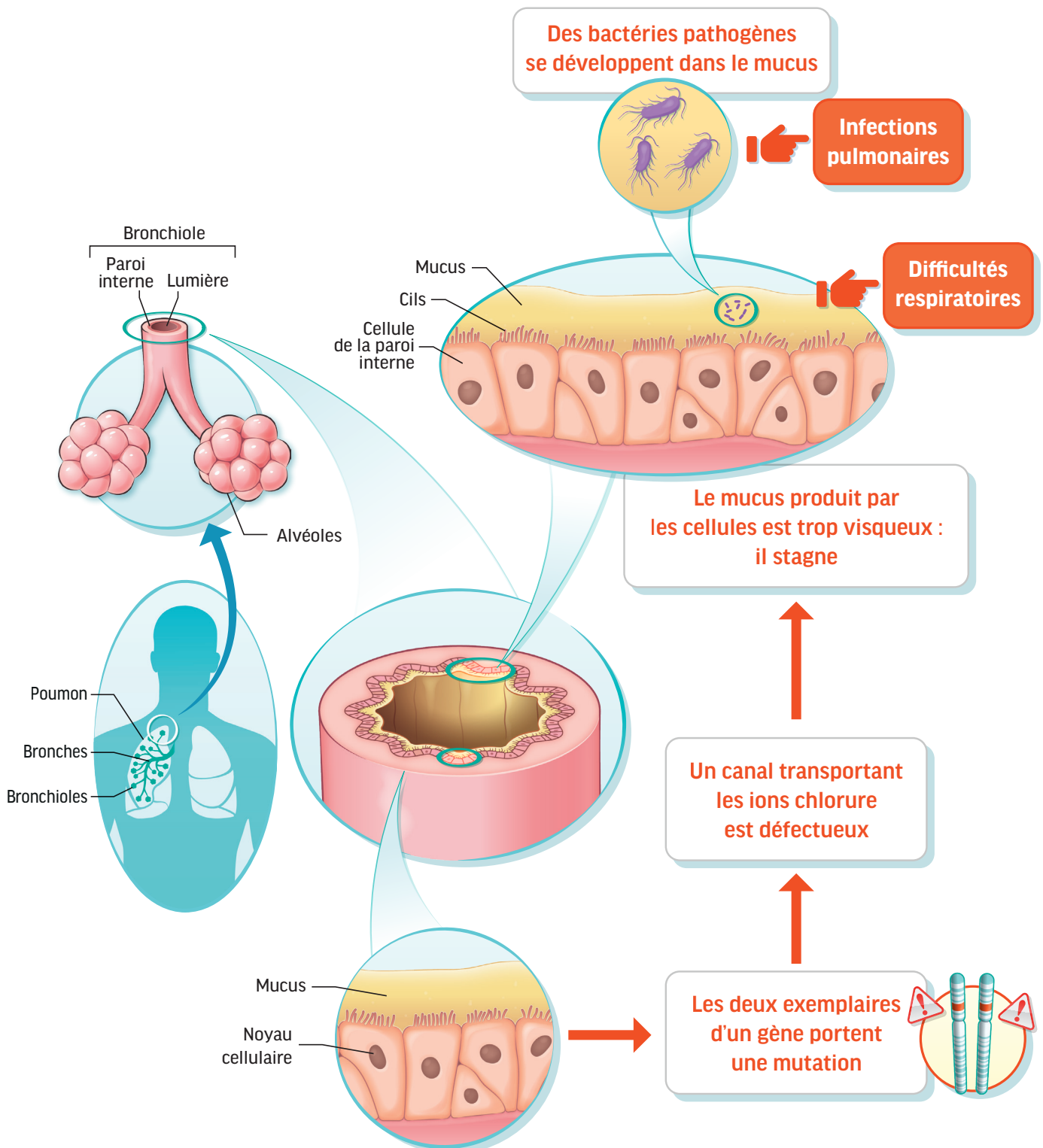
À l'échelle cellulaire : un mucus plus ou moins hydraté

Un canal *CFTR* fonctionnel est à l'origine d'un mucus hydraté et donc fluide, à la surface extérieure de la cellule correspondante. Lorsque le canal dysfonctionne, à cause d'une anomalie de la protéine *CFTR*, on observe une diminution de l'eau excrétée au niveau des muqueuses. Cela a pour conséquence un épaissement du mucus recouvrant la cellule ainsi qu'une inflammation associée.

À l'échelle de l'organisme

Chez les personnes atteintes de mucoviscidose, les sécrétions des muqueuses bronchiques, digestives et génitales s'évacuent difficilement, à l'origine des symptômes respiratoires, digestifs et sur l'appareil reproducteur.

Gros plan sur les bronches d'une personne ayant la mucoviscidose



Les différentes classes de mutations du gène *CFTR*

Les mutations du gène *CFTR* se répartissent en différentes classes :

- Les mutations de classe 1 conduisent à la non-expression de la protéine *CFTR*, liée à une absence de transcription ou de traduction.
- Les mutations de classe 2 provoquent un repliement ou un adressage intracellulaire anormal de la protéine *CFTR*. C'est par exemple le cas de la mutation $\Delta F508$.
- Dans les mutations de classe 3, l'ouverture du canal est perturbée.
- Dans les mutations de classe 4, la fonction canal est perturbée.
- Les mutations de classe 5 se traduisent par une moindre abondance de la protéine *CFTR* au niveau de la membrane plasmique.

2 Gène *CFTR* et mucoviscidose

Le gène *CFTR*

La protéine *CFTR*, à l'origine de la maladie, est fabriquée à partir du gène *CFTR* situé sur le chromosome 7. Chaque individu possède deux exemplaires de ce chromosome et donc deux exemplaires du gène *CFTR*. Ces exemplaires peuvent être identiques ou bien différer par leur séquence de nucléotides.

Les mutations

Il existe près de 2 000 mutations du gène *CFTR*. Chaque mutation est à l'origine d'une version du gène *CFTR*. Ces versions sont appelées des allèles. On peut donc observer, dans la population, de nombreux allèles différents du gène *CFTR*.

La mutation la plus fréquente, $\Delta F508$ (Delta F508), est en cause dans, en moyenne, 70 % des cas de mucoviscidose de la population mondiale. C'est une délétion de trois nucléotides aboutissant à l'élimination de la phénylalanine en position 508 (F508).

Dans quelles conditions est-on malade, porteur sain ou non malade ?

Commençons par rappeler quelques éléments de vocabulaire. On dit qu'un individu est homozygote pour un gène donné lorsqu'il possède deux allèles identiques pour ce gène et qu'un individu est hétérozygote pour un gène donné lorsqu'il possède deux allèles différents pour ce gène.

Les personnes homozygotes pour l'allèle non muté du gène *CFTR* ne sont pas malades.

Les personnes hétérozygotes possédant un allèle muté et un allèle non muté du gène *CFTR* ne sont pas malades, mais elles sont dites « porteurs sains » de la mucoviscidose. Environ 4 % de la population générale occidentale et 2 millions de personnes en France sont dans ce cas de figure.

Les personnes possédant deux allèles mutés du gène *CFTR* ont la mucoviscidose :

- environ la moitié des patients atteints de la mucoviscidose sont homozygotes pour l'allèle ayant la mutation $\Delta F508$. Ils présentent une forme classique de la maladie avec une augmentation des électrolytes dans la sueur, une insuffisance pancréatique et une atteinte des poumons le plus souvent sévère ;
- environ 40 % des patients atteints de la mucoviscidose possèdent un allèle présentant la mutation $\Delta F508$ et un allèle présentant une autre mutation. Selon la nature de cette dernière, la mucoviscidose sera plus ou moins sévère.

3 Relations génotype-phénotype dans le cas de la mucoviscidose

La mucoviscidose est une maladie autosomique récessive. Par conséquent, on peut associer les différents génotypes aux phénotypes [non malade] ou [malade] :

- le phénotype [non malade] peut être associé à deux génotypes : homozygote allèle non muté//allèle non muté ou hétérozygote allèle non muté//allèle muté ;
- phénotype [malade] est associé à un génotype : homozygote allèle muté//allèle muté.

Sachant que chaque parent transmet un seul de ses deux allèles à son enfant (par méiose puis fécondation), on peut en déduire que seuls les couples suivants sont susceptibles d'avoir un enfant présentant le phénotype [malade] :

- les couples dont les deux individus sont de phénotype [non malade] et hétérozygotes, allèle non muté//allèle muté ;
- les couples dont un individu est de phénotype [non malade] hétérozygote, allèle non muté//allèle muté et dont l'autre individu est de phénotype [malade] homozygote allèle muté//allèle muté.

On peut calculer les probabilités des différents génotypes.

• **Exemple 1** : couple dont les deux parents sont de phénotype [non malade] mais dont on sait qu'ils sont hétérozygotes allèle non muté//allèle muté.

Gamètes des parents	Allèle muté - probabilité $\frac{1}{2}$	Allèle non muté - probabilité $\frac{1}{2}$
Allèle muté - probabilité $\frac{1}{2}$	Allèle muté//allèle muté [malade] probabilité $\frac{1}{4}$	Allèle non muté//allèle non muté [non malade] probabilité $\frac{3}{4}$
Allèle non muté - probabilité $\frac{1}{2}$	Allèle muté//allèle non muté [non malade] probabilité $\frac{3}{4}$	Allèle non muté//allèle non muté [non malade] probabilité $\frac{3}{4}$

Ce couple a une probabilité de $\frac{1}{4}$ d'avoir un enfant de phénotype [malade] et une probabilité de $\frac{3}{4} + \frac{3}{4} = \frac{3}{2}$ d'avoir un enfant de phénotype [non malade]. La probabilité du génotype « porteur sain » (Allèle muté//allèle non muté) est de $\frac{1}{2}$.

• **Exemple 2** : couple dont un des deux parents est de phénotype [malade] et l'autre de phénotype [non malade] mais dont on sait qu'il est hétérozygote allèle non muté//allèle muté.

Gamètes des parents	Allèle muté - probabilité $\frac{1}{2}$	Allèle non muté - probabilité $\frac{1}{2}$
Allèle muté - probabilité 1	Allèle muté//allèle muté [malade] probabilité $\frac{1}{2}$	Allèle non muté//allèle muté [non malade] probabilité $\frac{1}{2}$

Ce couple a une probabilité de $\frac{1}{2}$ d'avoir un enfant de phénotype [malade] et une probabilité $\frac{1}{2}$ d'avoir un enfant [non malade] qui sera « porteur sain ».

On peut recommencer le même raisonnement dans les deux cas en faisant l'hypothèse que l'on ne connaît pas le génotype des parents de phénotype [non malade]. Les résultats précédents sont à pondérer avec la probabilité d'être hétérozygote, allèle non muté//allèle muté, dans la population. En France, 1 personne sur 34 est hétérozygote.

4 Soins et traitements de la mucoviscidose

Vue d'ensemble des soins

Les soins sont contraignants : en moyenne 20 médicaments à prendre chaque jour, des soins qui peuvent aller jusqu'à 6 heures par jour en cas d'infection sévère. Le traitement sera principalement ciblé sur les atteintes respiratoires et digestives, avec également une prise en charge nutritionnelle importante.

Afin de diminuer l'obstruction des bronches par les sécrétions, on utilise :

- des **fluidifiants bronchiques** qui rendent plus fluides les sécrétions, favorisant leur élimination et le désencombrement des poumons. Ils sont administrés sous forme d'aérosols. Ils doivent être associés à des séances de kinésithérapie respiratoire ;
- des **bronchodilatateurs en aérosols**, qui agissent en relaxant les muscles des bronches pour augmenter leur diamètre et faciliter la respiration. Ces médicaments sont identiques à ceux qu'on utilise pour le traitement de l'asthme.

Lorsque les voies aériennes sont colonisées par les bactéries, l'infection doit alors être traitée par la **prise d'antibiotiques** qui peuvent être sous plusieurs formes en même temps (en comprimé, en aérosol après le bronchodilatateur et en intraveineux) .

Afin d'améliorer le fonctionnement de l'appareil digestif, on peut utiliser des compléments nutritionnels oraux (en particulier des vitamines), des extraits pancréatiques, de l'insuline, et des médicaments agissant sur le foie et la vésicule biliaire. Si ces traitements ne suffisent pas, on peut avoir recours à une alimentation par sonde.

Depuis une dizaine d'années, de nouveaux traitements appelés « **modulateurs** » ciblent la protéine CFTR. Parmi ces traitements, Kaftrio (une trithérapie mise sur le marché, en 2021, en France) pallie les défauts de fonctionnalité de la protéine CFTR chez plus de 70 % des patients. Toutefois, certains patients ne peuvent pas recevoir ce traitement en raison du type de mutations qu'ils portent sur leurs deux gènes *CFTR* ou s'ils ont été transplantés. Ces nouveaux traitements permettent l'amélioration de l'état de santé des patients et aussi de ralentir la progression de la maladie, sans toutefois la guérir.

Lorsque la maladie est très avancée au niveau des poumons et que le patient a de grandes difficultés à respirer, il est alors question de greffe pulmonaire. L'arrivée du Kaftrio a fait baisser le nombre de greffes pulmonaires.

L'organisation des soins

La prise en charge des patients est pluridisciplinaire, associée à de l'éducation thérapeutique à tous les stades de la maladie. Elle nécessite de nombreux spécialistes. Leur action doit être coordonnée. C'est le rôle des centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM). Dans un tel centre, situé dans un hôpital, l'infirmière coordinatrice organise les soins, notamment avec les professionnels libéraux (que le patient consulte en dehors du CRCM) : infirmières, kinésithérapeutes, pharmaciens, prestataires de santé, etc. Elle organise également les consultations avec les différents spécialistes du CRCM :

- **médecin pneumologue**, qui prescrit des examens pour contrôler l'état de santé du patient et des médicaments qui peuvent améliorer le fonctionnement de la protéine CFTR ;
- **kinésithérapeute**, qui a un rôle de référent vis-à-vis du kinésithérapeute libéral que voit régulièrement le patient en dehors du CRCM. Il réalise une séance de kinésithérapie à chaque visite au CRCM ;
- **médecins spécialistes** : gastro-entérologue, hépatologue, ORL, endocrinologue, etc. ;
- **diététicienne/diététicien**, qui adapte le régime alimentaire pour tenir compte des problèmes nutritionnels et digestifs ;
- **enseignant en activité physique adaptée (EAPA)**, qui propose des activités physiques adaptées, pour renforcer les muscles, augmenter les capacités cardio-respiratoires et s'assouplir ;
- **psychologue**, qui accompagne les patients et leurs proches afin de faire face le mieux possible aux contraintes de la maladie aux différentes étapes de la vie ;
- **assistante/assistant social(e)**, qui conseille et oriente les patients et proches sur l'accès aux droits sociaux et administratifs.