

Renseignements sur la fibrose kystique

Objectifs

FK : fibrose kystique; CFTR : régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique.

Objectifs

1

Reconnaître que le CFTR défectueux est la cause sous-jacente de la FK

2

Établir le lien entre le gène CFTR défectueux et les manifestations cliniques générales, multi-organiques, de la FK

3

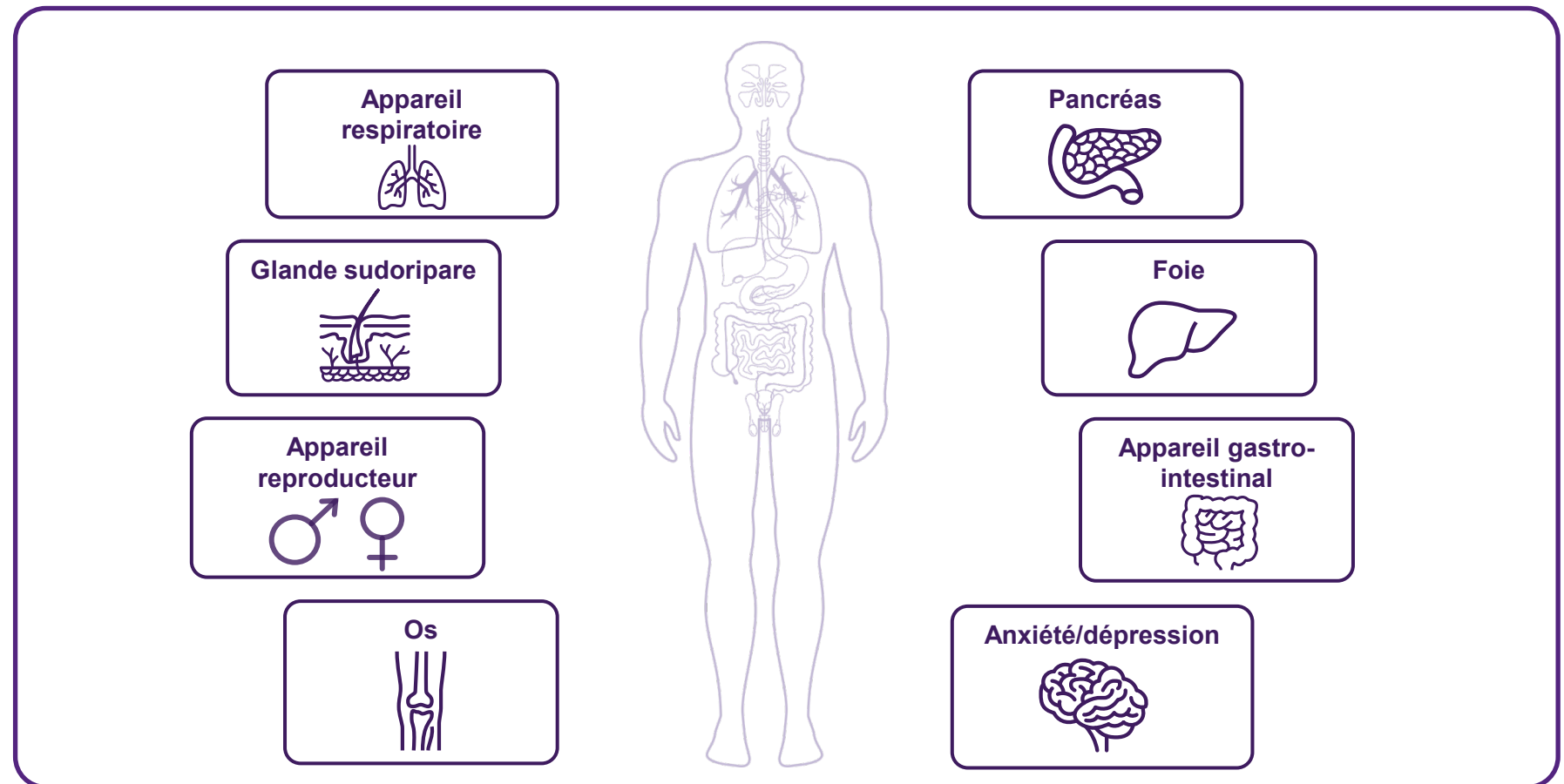
Passer en revue les résultats cliniques liés à la morbidité et à la mortalité des patients atteints de FK

Aperçu et épidémiologie de la FK

FK : fibrose kystique; CFTR : régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique.

La FK est une maladie qui abrège la vie et dont les manifestations cliniques se produisent partout dans l'organisme¹⁻³

- L'âge médian de survie prédit pour les personnes atteintes de FK au Canada entre 2017 et 2021 était de 57,3 ans¹
- L'âge médian au décès chez les personnes décédées en 2021 était de 38,7 ans¹



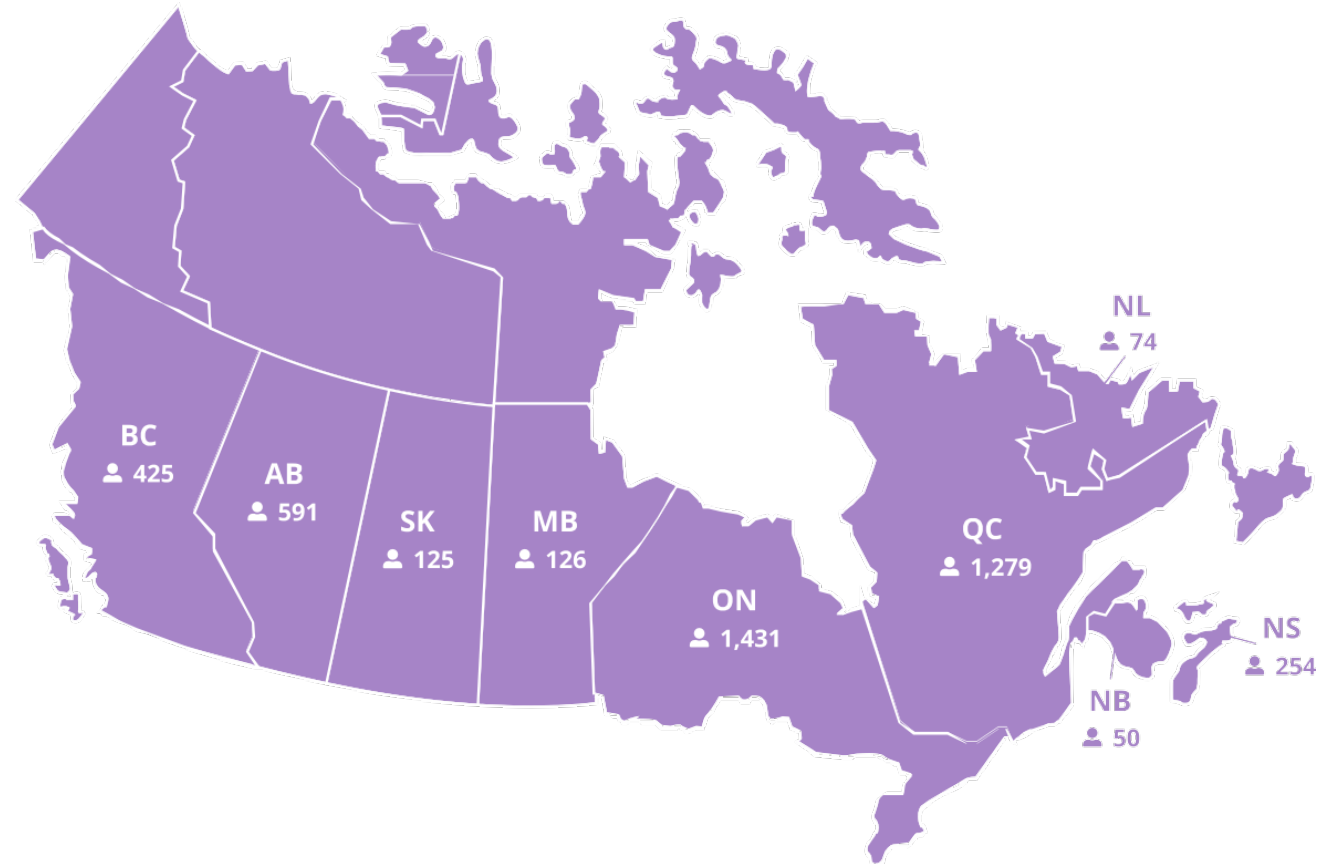
FK : fibrose kystique; CFTR : régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique.

1. Fibrose kystique Canada. (2023). Le registre canadien sur la fibrose kystique : rapport de données annuelles 2021. <https://www.cysticfibrosis.ca/registry/RapportsDeDonneesAnnuel2021.pdf> Consulté en mars 2023

2. O'Sullivan, B. P. et Freedman, S. D. *Lancet*. 2009;373(9678):1891-1904. 3. Shteinberg, M. et coll. *Lancet*. 2021;397:2195-2211.

Nombre de personnes atteintes de FK par province canadienne

4 338 personnes atteintes de FK sont incluses dans le registre de patients canadiens atteints de FK 2021

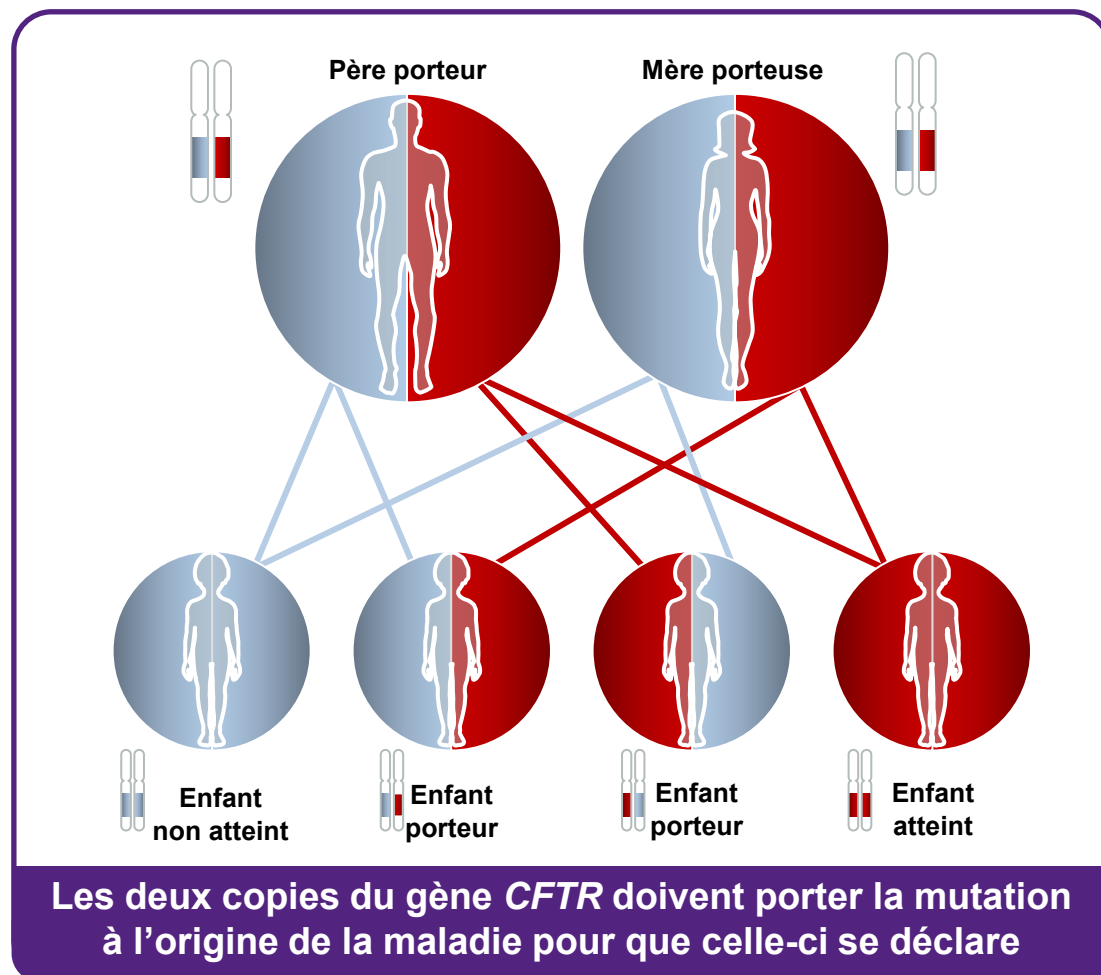


FK, fibrose kystique; CFF, Cystic Fibrosis Foundation; CFTR, régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique, Fibrose kystique Canada. (2023). Le registre canadien sur la fibrose kystique : rapport de données annuelles 2021. <https://www.cysticfibrosis.ca/registry/RapportsDeDonneesAnnuel2021.pdf> Consulté en mars 2023.

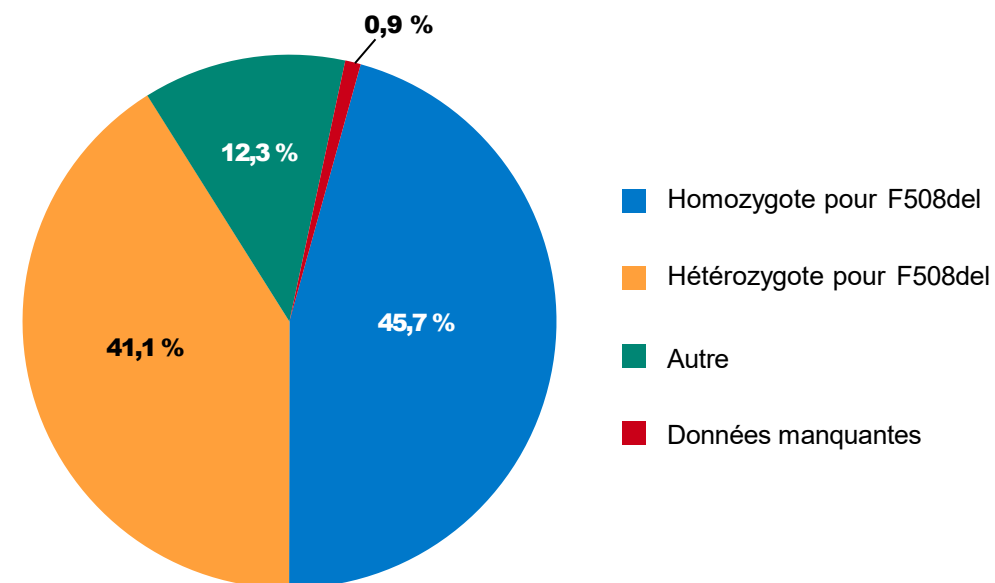
Génétique et rôle du gène CFTR défectueux dans la FK

FK : fibrose kystique; CFTR : régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique.

La FK présente un mode de transmission récessif autosomique



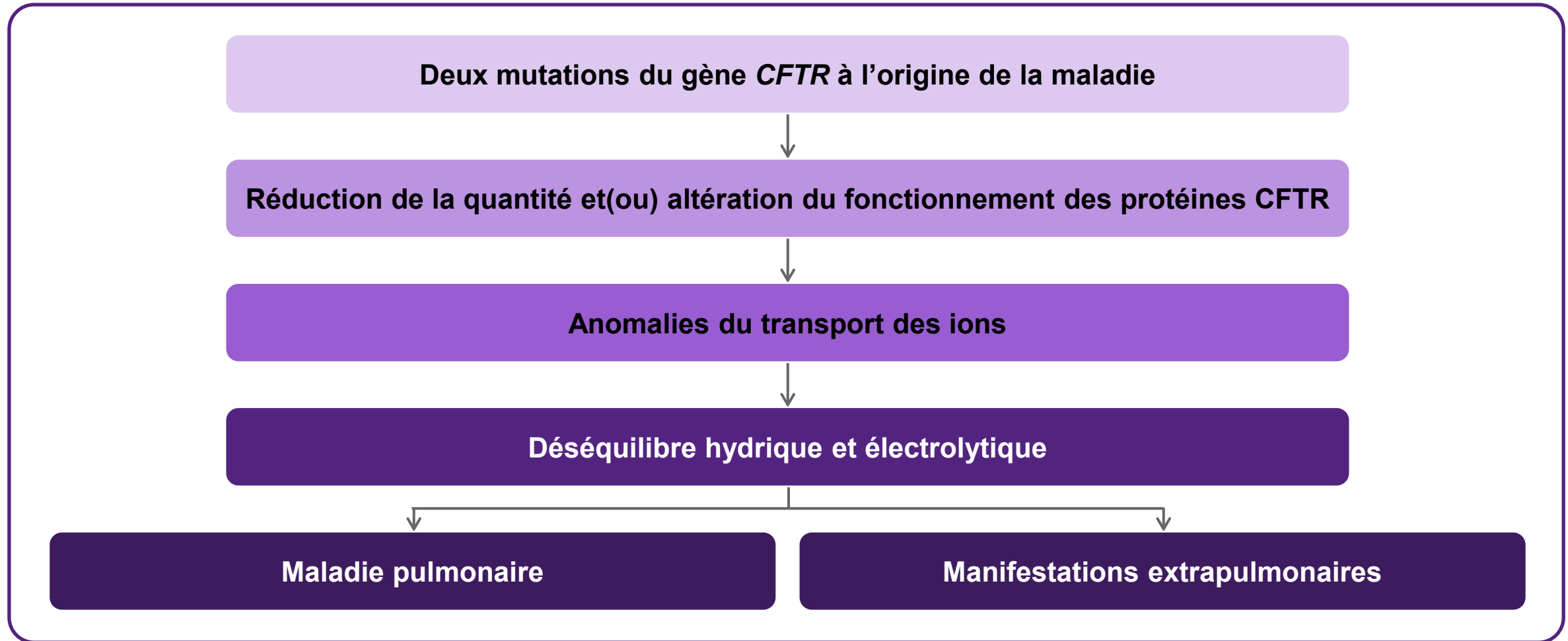
Distribution des génotypes au Canada, 2021. [N = 4 338]²



FK : fibrose kystique; CFTR : régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique.

1. National Institutes of Health. Fibrose kystique. <https://medlineplus.gov/genetics/condition/cystic-fibrosis/#inheritance>. Consulté en mars 2023. 2. Adaptation d'une image de Fibrose kystique Canada. (2023). Le registre canadien sur la fibrose kystique : rapport de données annuelles 2021. <https://www.cysticfibrosis.ca/registry/RapportsDeDonneesAnnuel2021.pdf> Consulté en mars 2023.

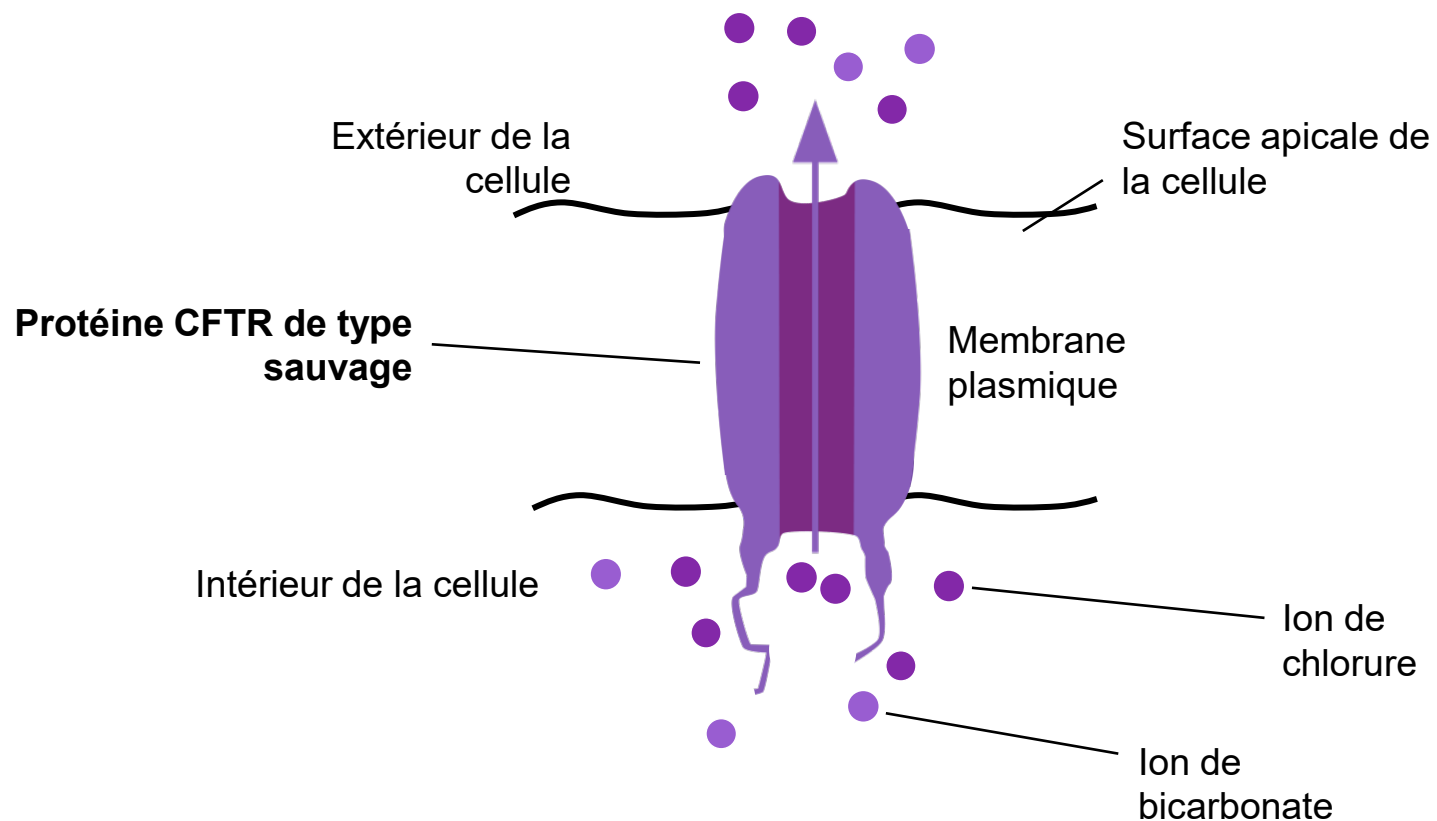
Cascade physiopathologique de la FK^{1,2}



FK : fibrose kystique; CFTR : régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique.

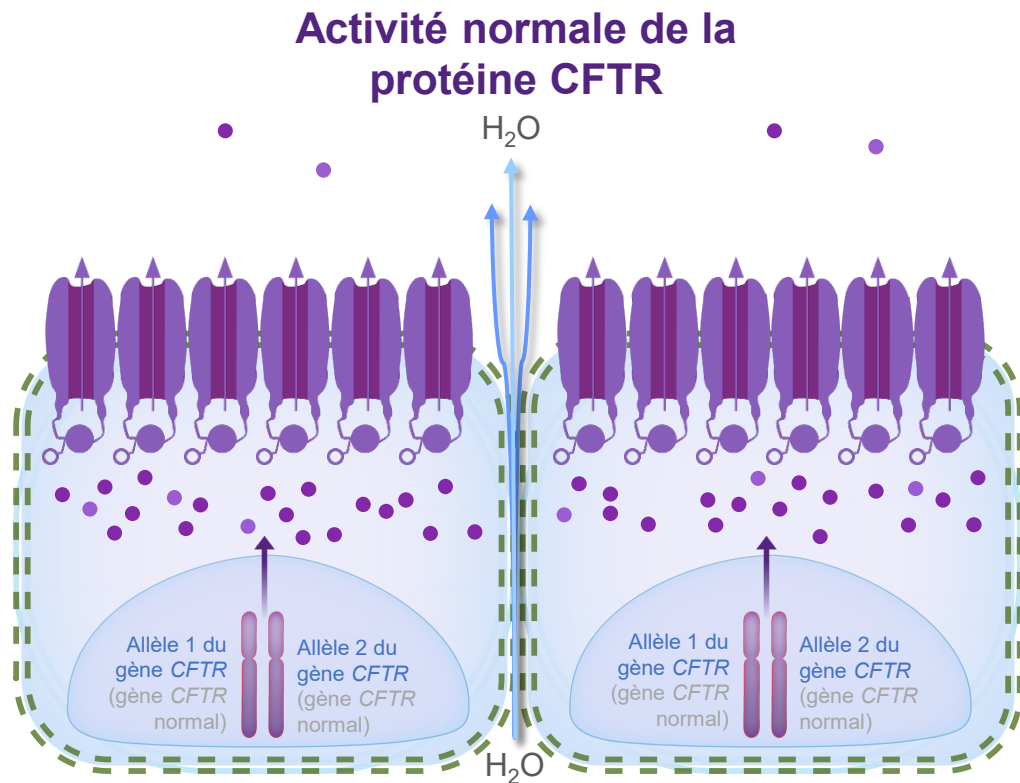
1. Ratjen, F. A. *Respir Care*. 2009;54(5):595-605. 2. O'Sullivan, B. P. et Freedman, S. D. *Lancet*. 2009;373(9678):1891-1904.

La protéine CFTR agit à la surface des cellules épithéliales comme canal de transport d'ions



La protéine CFTR se trouve à la surface apicale des cellules épithéliales et agit essentiellement comme canal de transport en assurant le mouvement approprié des ions de chlorure et de bicarbonate dans la cellule et hors de celle-ci

L'activité CFTR totale est déterminée par la quantité et la fonction des protéines CFTR à la surface des cellules



- Le transport des ions médié par la protéine CFTR aide à maintenir un équilibre entre eau et sel¹
- Le maintien de l'équilibre entre l'eau et le sel requiert à la fois une **quantité** et une **fonction** adéquates des protéines CFTR à la surface des cellules^{1,2}

Quantité de
protéine CFTR

X

Fonction des
protéines CFTR

=

Activité totale de
la protéine CFTR³

FK : fibrose kystique; CFTR : régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique.

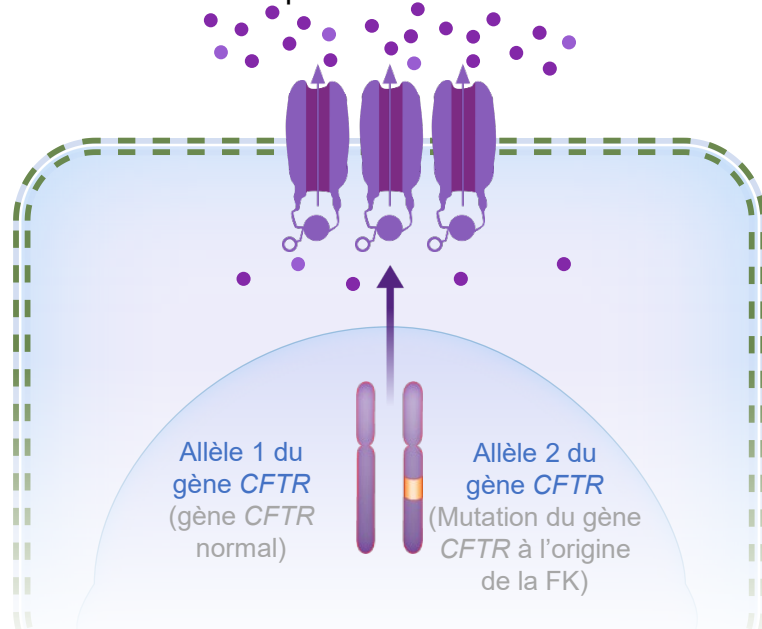
1. MacDonald, K. D. et coll. *Paediatr Drugs*. 2007;9(1):1-10. 2. Derichs, N. *Eur Respir Rev*. 2013;22(127):58-65. 3. Clancy, J. P. *Pediatr Pulmonol*. 2018; 53(S3): S4-S11.

Résultats de la FK attribuables à une activité insuffisante de la protéine CFTR

Porteur de la FK

Allèle normal du gène *CFTR* + allèle variant du gène *CFTR*

Activité **suffisante** de la protéine CFTR¹

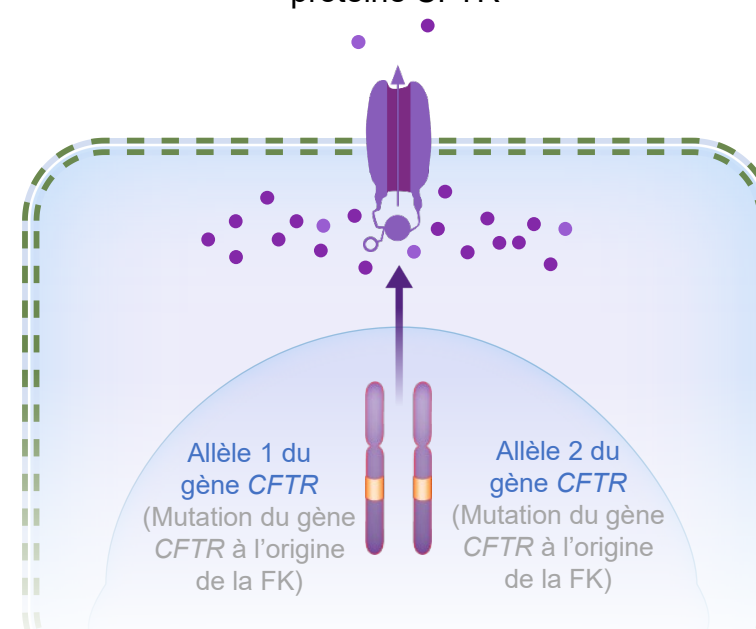


Même si les porteurs de la FK ne sont pas tous atteints de la maladie, ils courent quand même un risque accru d'affections liées à la FK touchant plusieurs systèmes d'organes¹⁻³

Maladie FK

CFTR Allele Mutation + *CFTR* Allele Mutation

Activité **insuffisante** de la protéine CFTR⁴

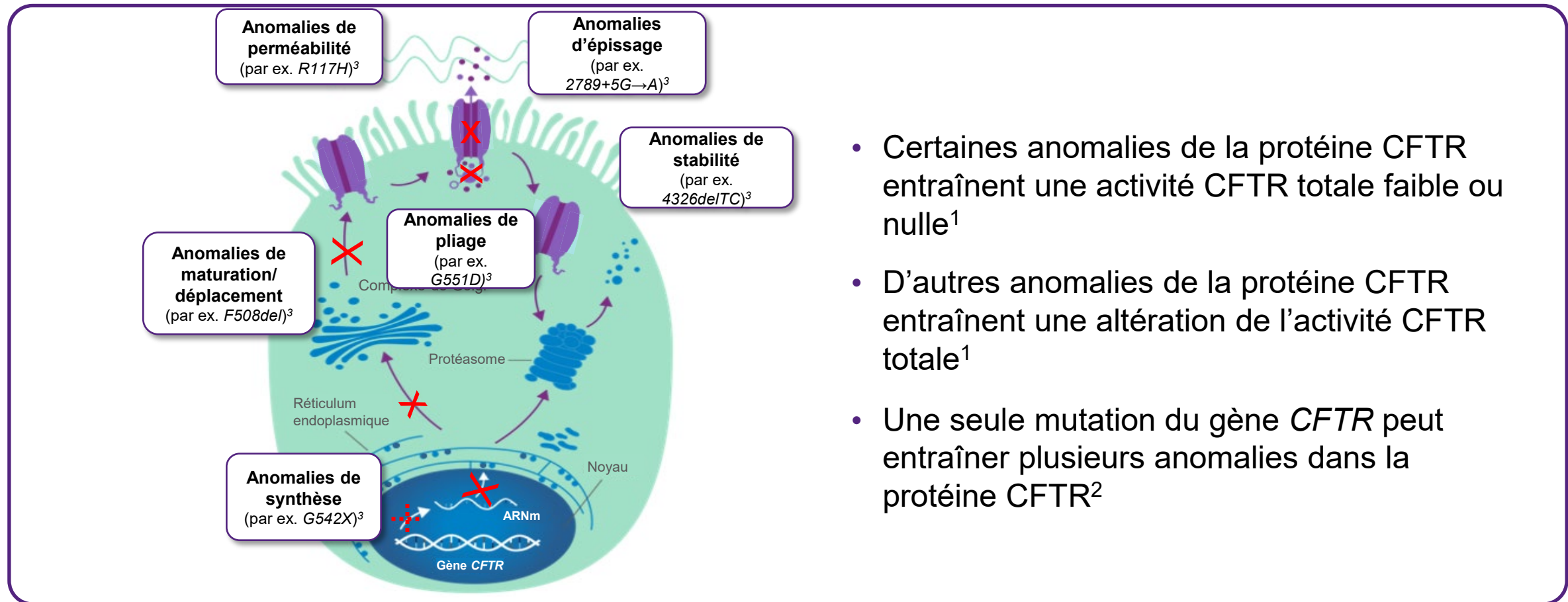


La présence de mutations du gène *CFTR* sur deux allèles influence sur la quantité et/ou la fonction des protéines CFTR, entraînant ainsi une activité CFTR totale insuffisante⁴⁻⁶

FK : fibrose kystique; CFTR : régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique.

1. Claustres, M. *Reprod Biomed Online*. 2005;10(1):14-41. 2. Miller, A. C. et coll. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(3):1621-1627. 3. Çolak, Y. et coll. *Eur Respir J*. 2020;56(3):2000558. 4. Boyle, M. P. et Boeck, K.D. *Lancet Respir Med*. 2013;1(2):158-163. 5. Rogan, M. P. et coll. *Chest*. 2011;139(6):1480-1490. 6. Derichs, N. *Eur Respir Rev*. 2013;22(127):58-65.

Les protéines CFTR défectueuses peuvent réduire l'activité CFTR totale, entraînant ainsi la FK¹⁻³



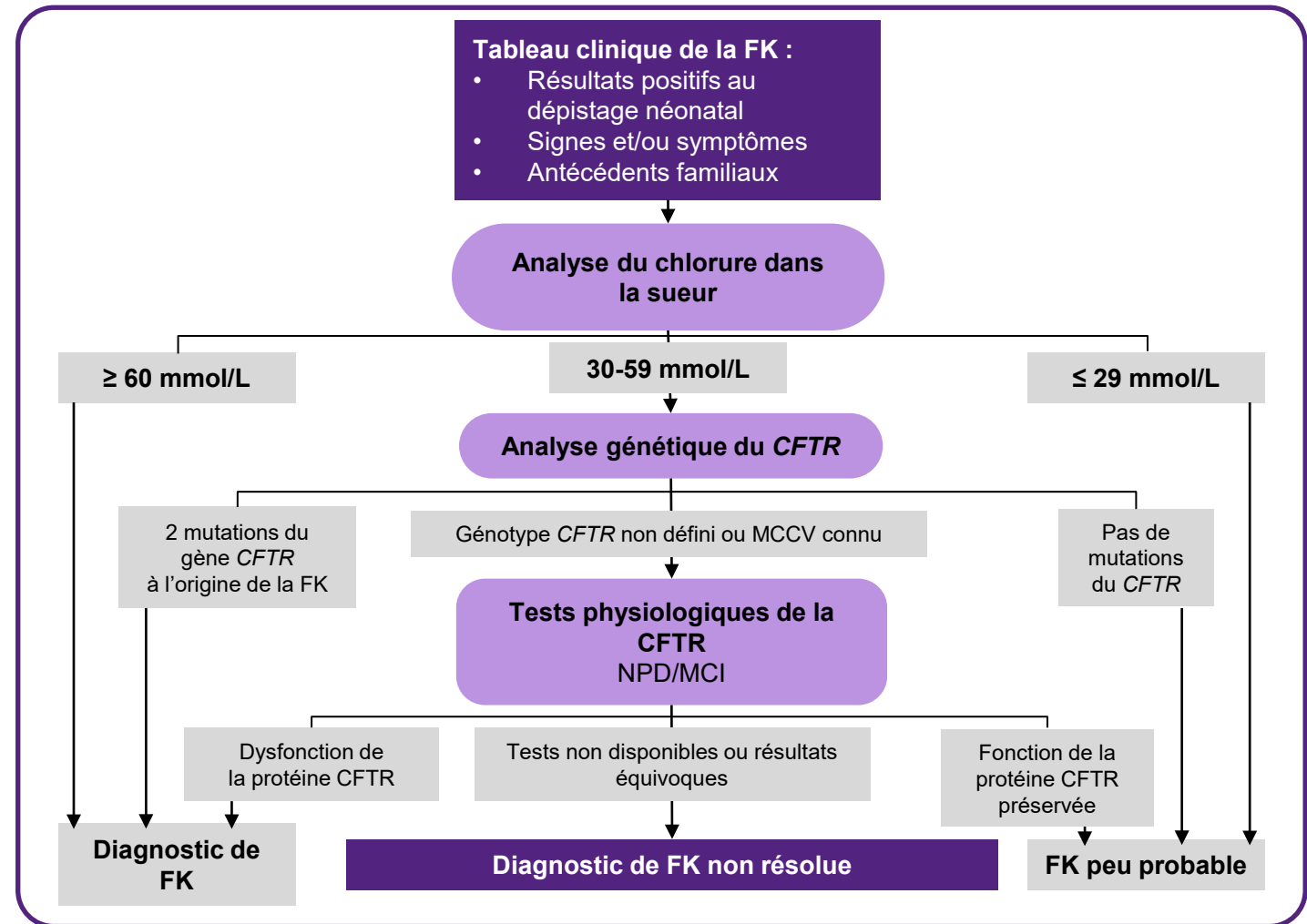
- Certaines anomalies de la protéine CFTR entraînent une activité CFTR totale faible ou nulle¹
- D'autres anomalies de la protéine CFTR entraînent une altération de l'activité CFTR totale¹
- Une seule mutation du gène *CFTR* peut entraîner plusieurs anomalies dans la protéine CFTR²

FK : fibrose kystique; CFTR : régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique.

1. Derichs, N. *Eur Respir Rev.* 2013;22(127):58-65. 2. Ratjen, F. et coll. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15010. 3. Boyle, M. P. et Boeck, K.D. *Lancet Respir Med.* 2013;1(2):158-163.

Diagnostic de FK

- Le diagnostic précoce par le dépistage néonatal permet un accès précoce aux soins et facilite l'obtention de meilleurs résultats¹
- En 2021, le dépistage néonatal a permis de détecter :
 - **68,4 %** de tous les nouveaux diagnostics¹
 - **60,5 %** ont reçu un diagnostic avant l'âge d'un an¹
- En présence d'un résultat positif au dépistage néonatal, le diagnostic de FK repose principalement sur la démonstration d'une fonction anormale de la CFTR par la mesure de la concentration de chlorure dans la sueur²



FK : fibrose kystique; CFTR : régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique; MCI : mesure du courant intestinal; MCCV : mutations de conséquences cliniques variables; DPN : différence de potentiel nasal.

1. Fibrose kystique Canada. (2023). Le registre canadien sur la fibrose kystique : rapport de données annuelles 2021. <https://www.cysticfibrosis.ca/registry/RapportsDeDonneesAnnuel2021.pdf> Consulté en mars 2023. 2. Farrell, P. M. et coll. *J Pediatr.* 2017;181S:S4-S15.e1.

Plusieurs facteurs influent sur le phénotype clinique

Le génotype du gène *CFTR* et la quantité d'activité CFTR totale^{1,2}

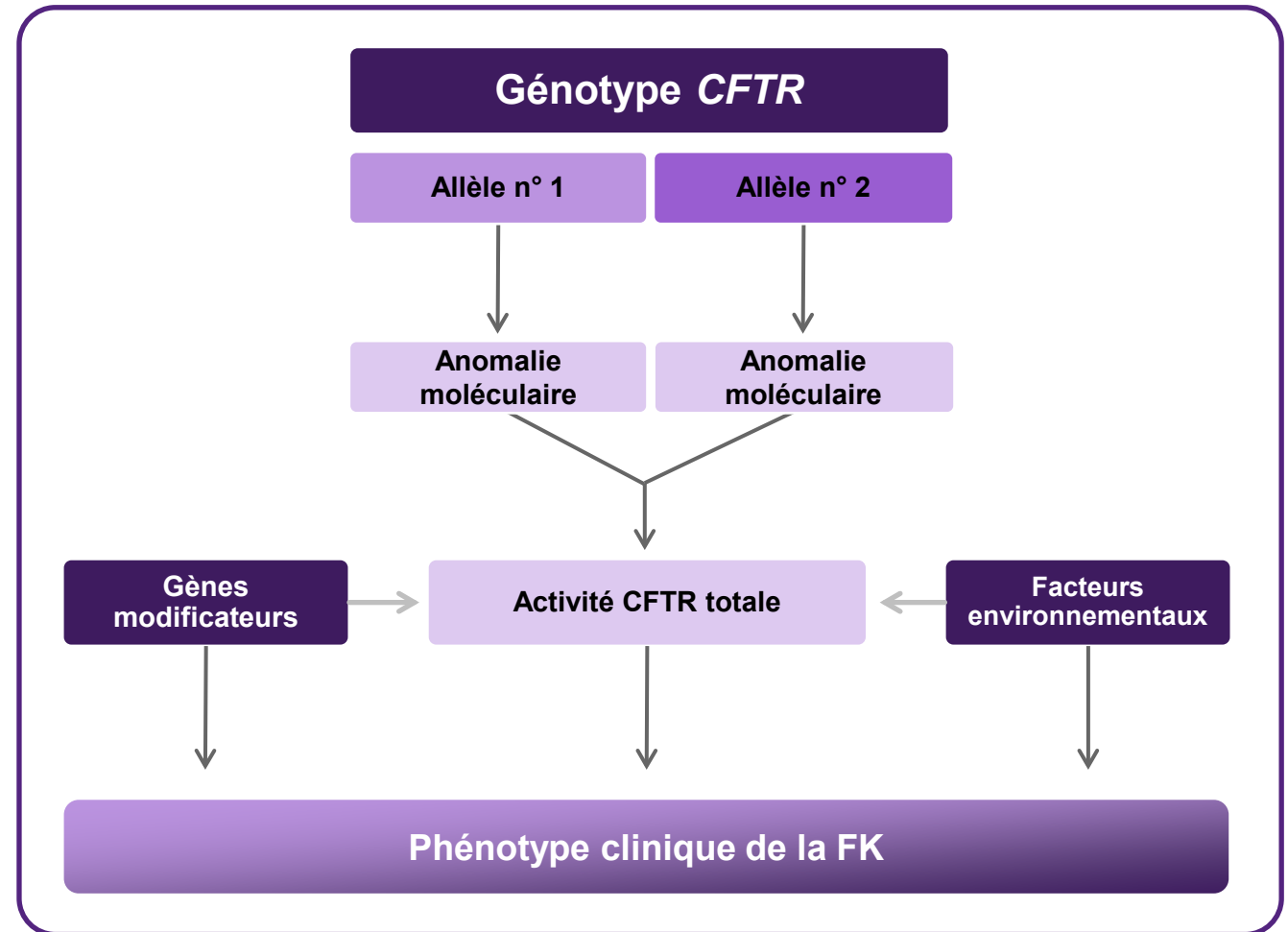
- La quantité d'activité du gène CFTR résultant de mutations sur les deux allèles aura une incidence sur le phénotype clinique global de la FK
- La présence d'un allèle complexe (plus d'une mutation du gène *CFTR* sur un seul allèle) peut également contribuer à la réduction de l'activité de la protéine CFTR

Gènes modificateurs^{2,3}

- De nombreux gènes modificateurs ayant une incidence sur le fonctionnement de divers organes et sur les manifestations de la FK ont été identifiés

Facteurs environnementaux⁴

- L'exposition à la fumée de cigarette et à d'autres toxines, de même que la colonisation et l'infection bactériennes dans les poumons peuvent influencer sur le phénotype et d'autres résultats



FK : fibrose kystique; CFTR : régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique.

1. Rogan, M. P. et coll. *Chest*. 2011;139(6):1480-1490. 2. Castellani, C. et coll. *J Cyst Fibros*. 2008;7(3):179-196. 3. Cutting, G. R. et coll. *Nat Rev Genet*. 2015;16(1):45-56. 4. Cutting, G. R. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2005;6:237-260.

Les premiers symptômes de la FK peuvent se manifester à un jeune âge et entraîner des complications de plus en plus importantes*

Petite enfance



Iléus méconial (jusqu'à 20 %)¹
Insuffisance pancréatique (85 %)¹

Infection des poumons²
Changements de la structure des poumons (par ex. bronchiectasie)³

Enfance/ adolescence



Infection pulmonaire chronique²
Changements de la structure
des poumons
(prévalence accrue avec l'âge)³
Atteinte des sinus (~ 19 %)²

Diabète lié à la FK (~ 5 %)²
Maladie hépatique liée à la FK²,⁴
Reflux gastro-œsophagien pathologique (~ 30 %)²
Trouble anxieux (~ 13 %)/dépression (~ 10 %)²

Âge adulte



Infection pulmonaire chronique²
Changements de la structure
des poumons⁵
Atteinte des sinus (~ 52 %)²
Diabète lié à la FK (~ 29 %)²
Maladie hépatique liée à la FK¹

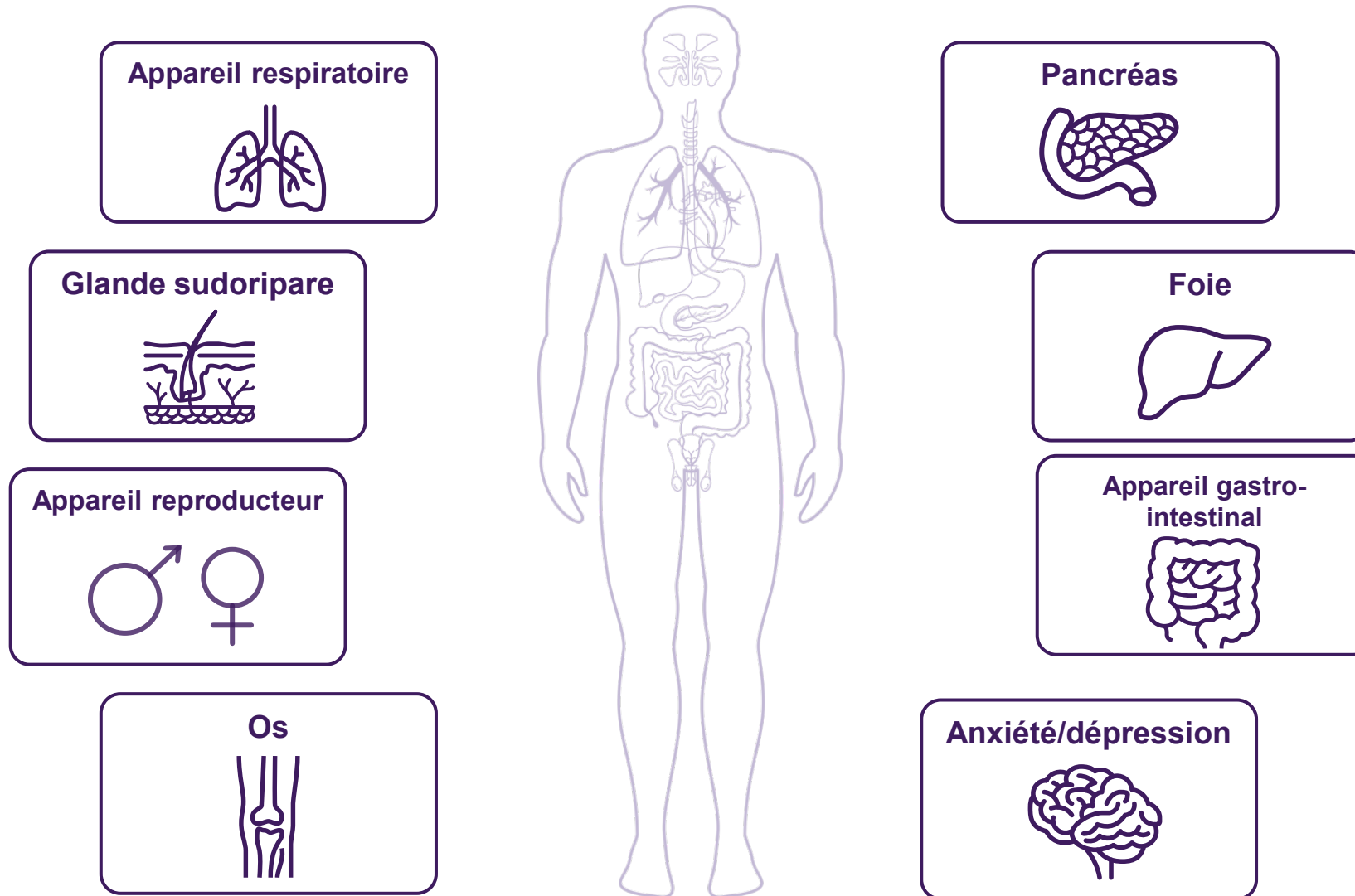
Reflux gastro-œsophagien pathologique (~ 42 %)²
Syndrome d'obstruction intestinale distale (~ 2 %)²
Ostéopénie (18 %)²
Trouble anxieux (~ 28 %)/dépression (~ 30 %)²
Infertilité⁶

FK : fibrose kystique; CFTR : régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique.

* Ces renseignements proviennent de sources américaines mentionnées ci-dessous.

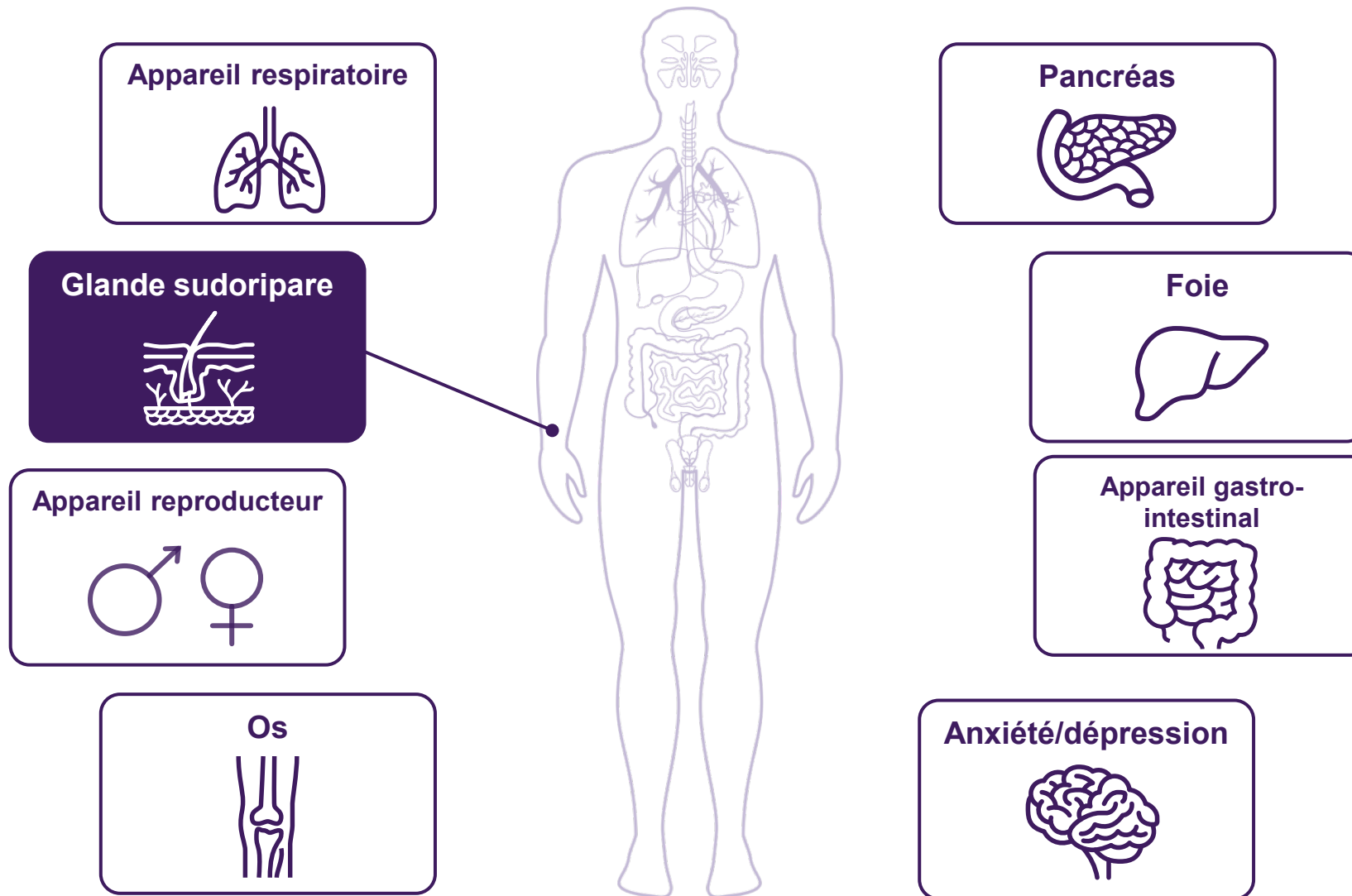
1. Slae, M. et Wilschanski, M. *Frontline Gastroenterol.* 2021;21(7):622-628. 2. Cystic Fibrosis Foundation. Rapport de données annuelles du registre des patients 2021, 2022. <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-11/Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>. Consulté en mars 2023. 3. Stick, S. M. et coll. *J Pediatr.* 2009;155(5):623-628. 4. Ledder, O. et coll. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(12):1954-1962. 5. De Jong, P. A. et coll. *Thorax.* 2006;61(1):80-85. 6. O'Sullivan, B. P. et Freedman, S. D. *Lancet.* 2009;373(9678):1891-1904.

Manifestations cliniques de la FK



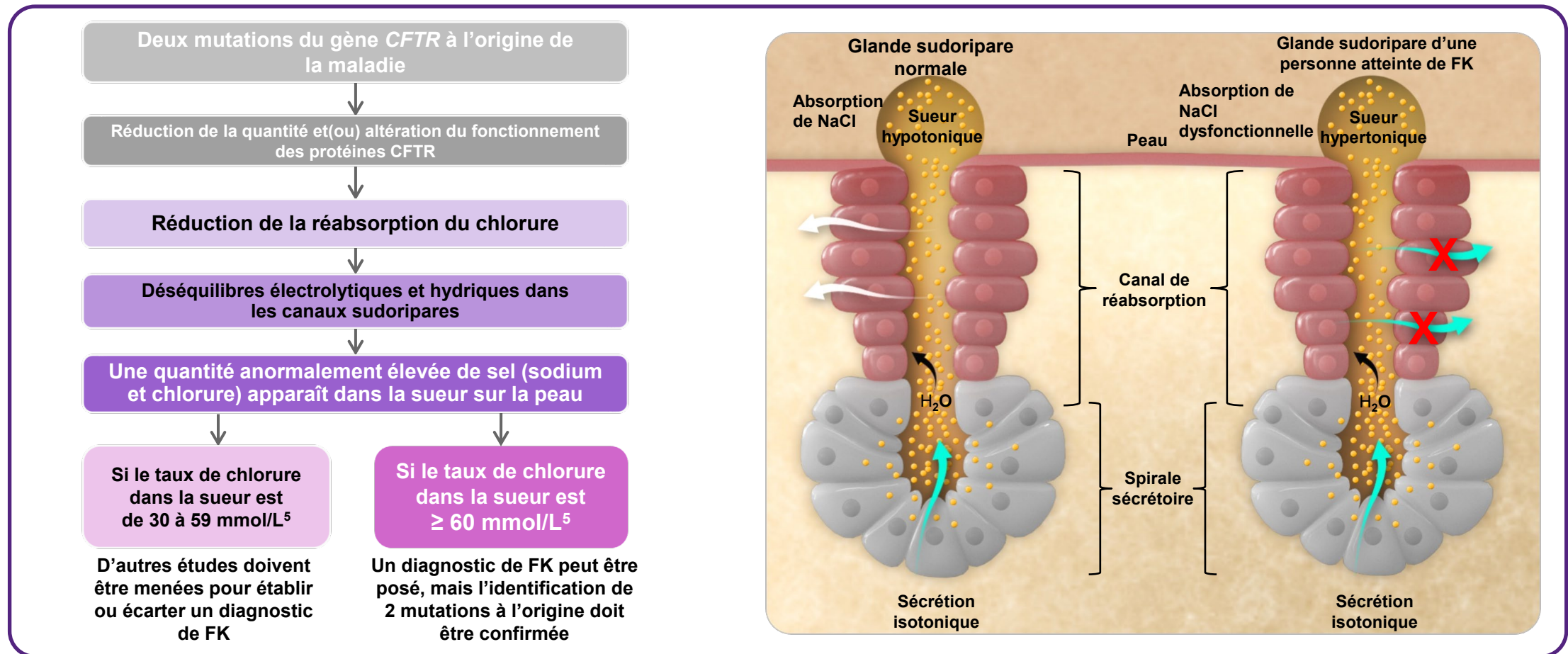
FK : fibrose kystique; CFTR : régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique.

Manifestations cliniques de la FK



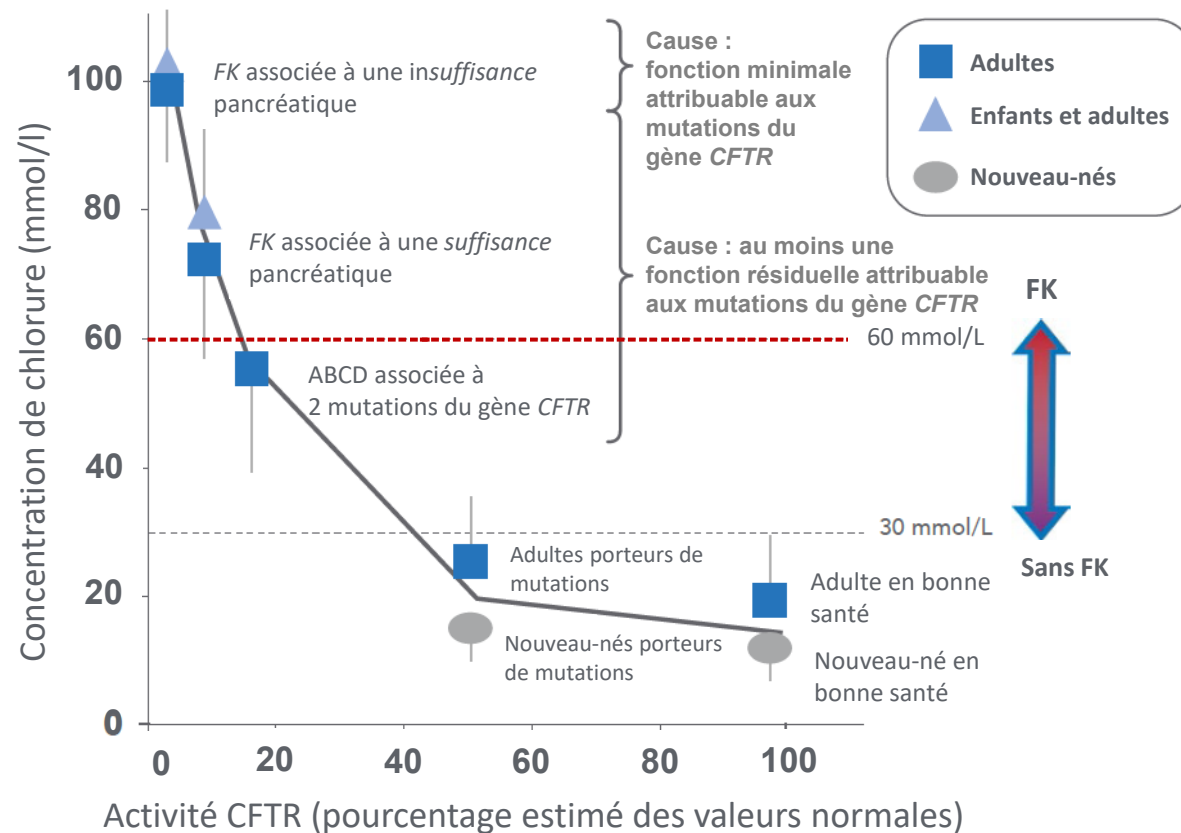
FK : fibrose kystique; CFTR : régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique.

Un taux de chlorure élevé dans la sueur est un signe distinctif de la FK et un critère diagnostique de la maladie¹⁻⁴



FK : fibrose kystique; CFTR : régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique.
 1. Quinton, P. M. *Acta Physiologica Sinica*. 2007;59:397-415. 2. Rowe, S. M. et coll. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4(4):387-398. 3. O'Sullivan, B. P. et Freedman, S. D. *Lancet*. 2009;373(9678):1891-1904. 4. Derichs, N. *Eur Respir Rev*. 2013;22(127):58-65. 5. Farrell, P. M. et coll. *J Pediatr*. 2017;181S:S4-S15.

La concentration de chlorure dans la sueur est associée au phénotype clinique au niveau de la population^{1,2}

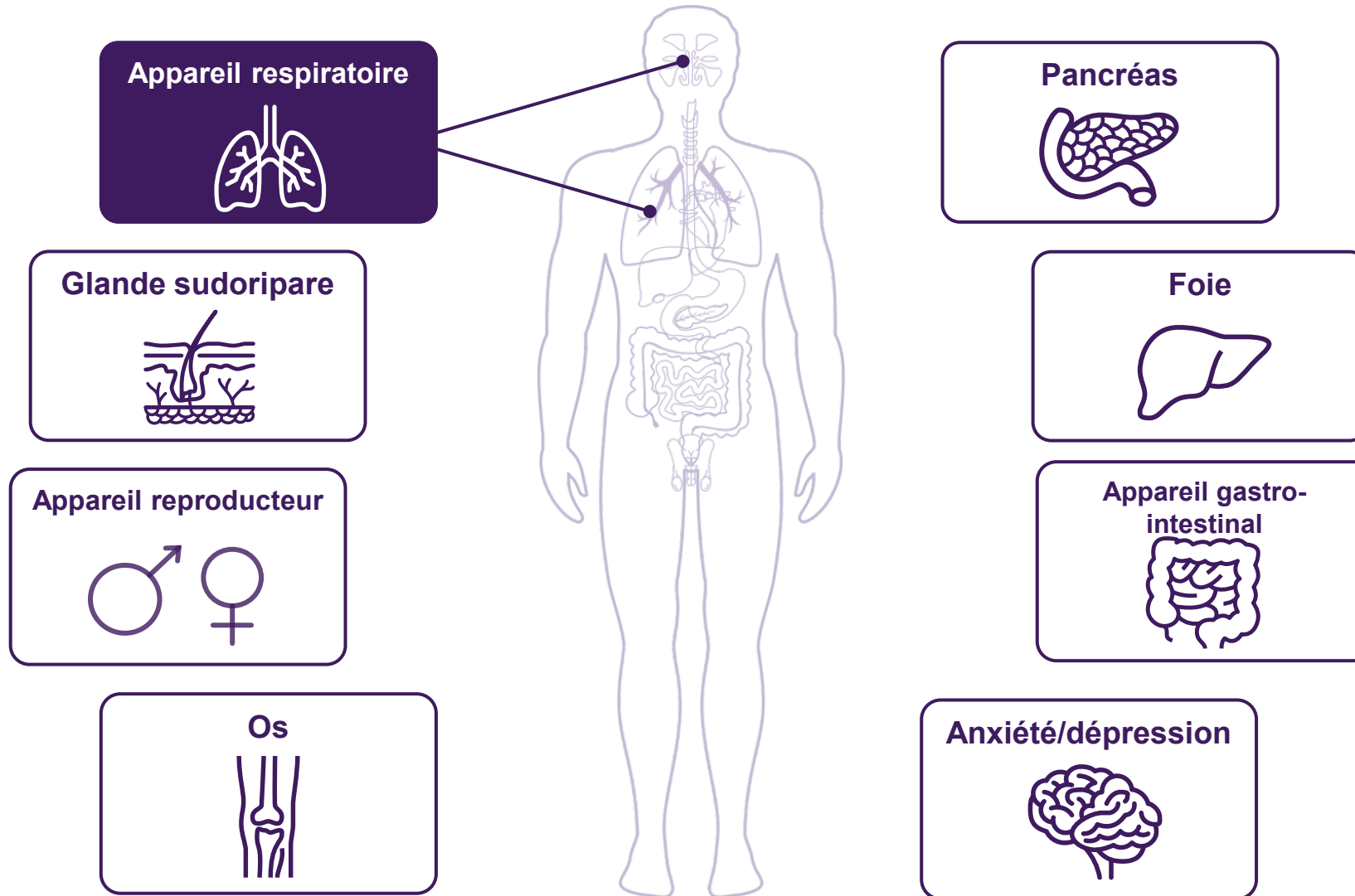


ABCD, absence congénitale bilatérale des canaux déferents; FK, fibrose kystique; CFTR, régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique.

Hypothèses : (A) On établit un lien entre les taux de chlorure dans la sueur et l'activité CFTR prévue; (B) Les personnes en bonne santé devraient présenter une activité CFTR de 100 %; (C) Les porteurs de mutations devraient présenter une activité CFTR de 50 %.

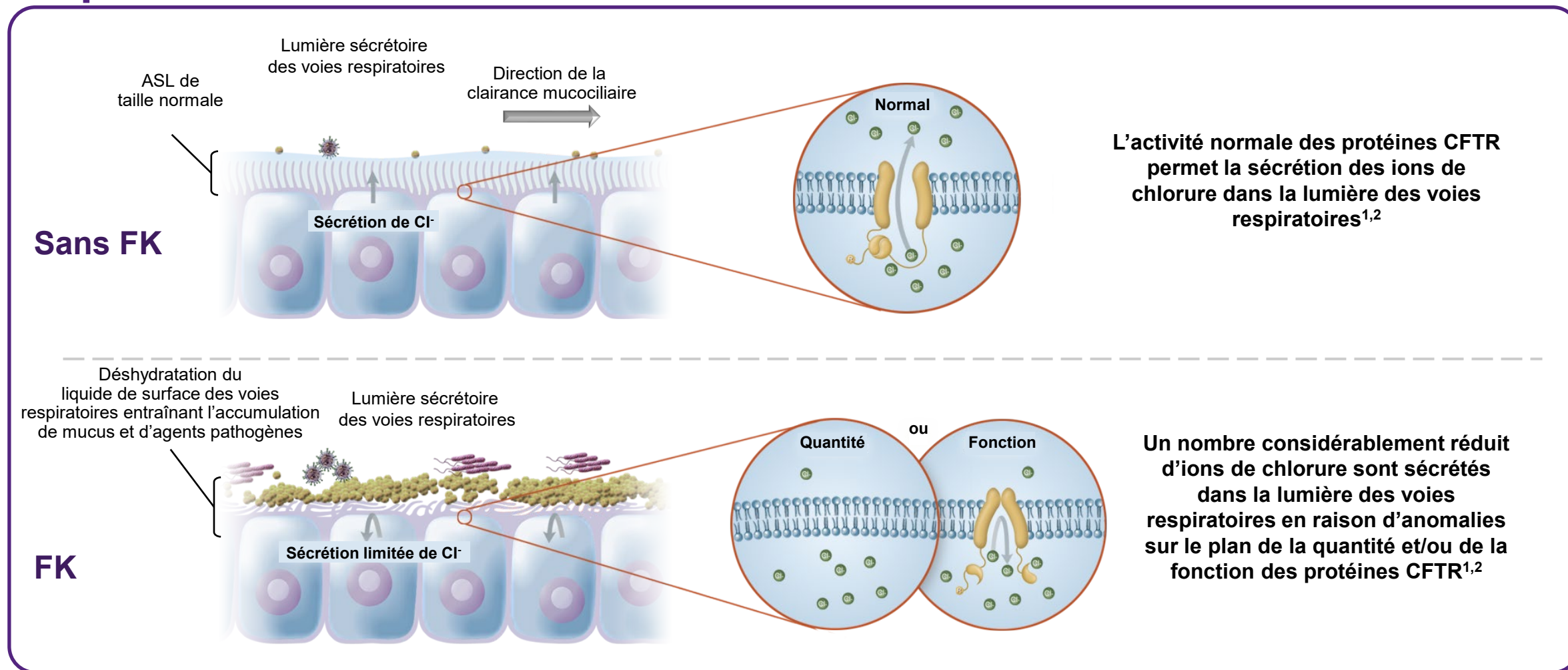
1. Rowe, S. M. et coll. *Proc Am Thorac Soc.* 2007;4(4):387-398. 2. Farrell, P. M. et coll. *J Pediatr.* 2017;181S:S4-S15.

Manifestations cliniques de la FK



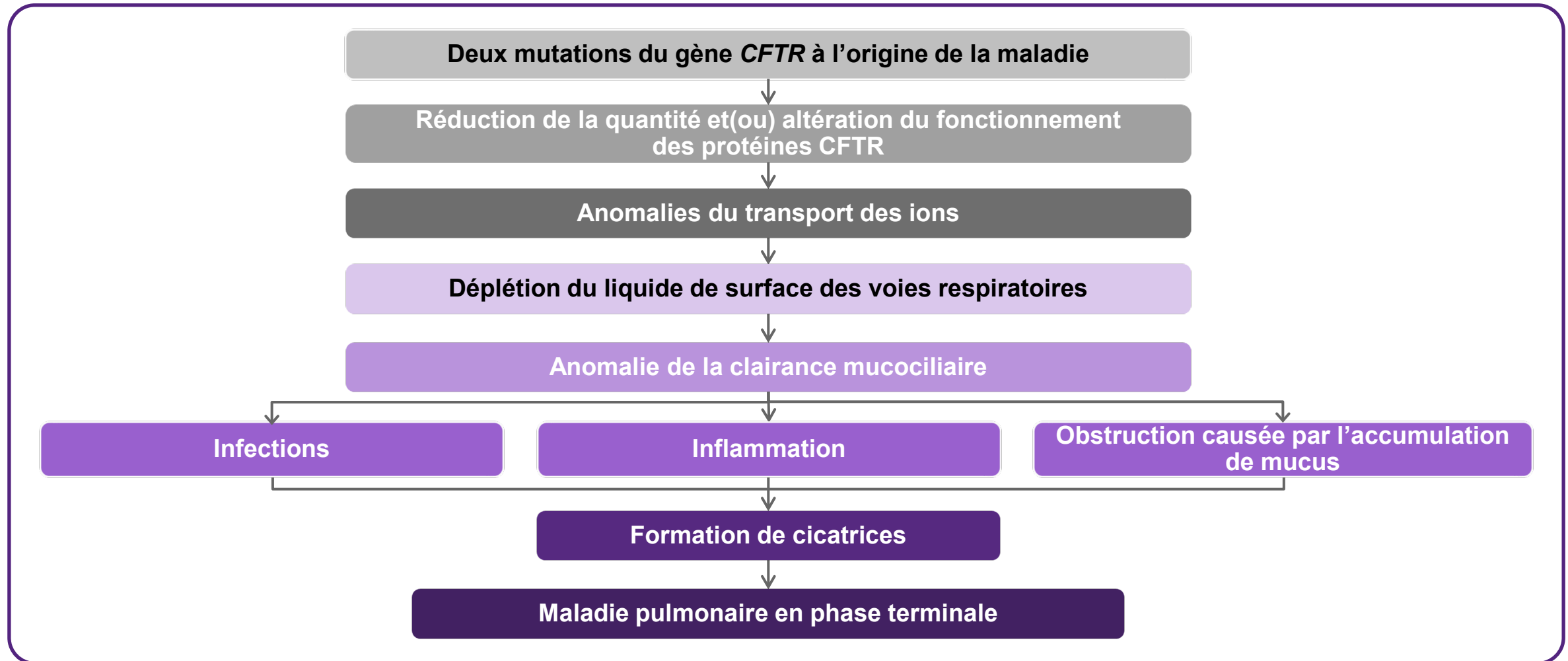
FK : fibrose kystique; CFTR : régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique.

Effet de la réduction de l'activité de la protéine CFTR sur les voies respiratoires



ASL, liquide de surface des voies respiratoires; FK, fibrose kystique; CFTR, régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique; Cl⁻, chlorure.
1. Rowe, S. M. et coll. *N Engl J Med.* 2005;352(19):1992-2001. 2. Proesmans, M. et coll. *Eur J Pediatr.* 2008;167(8):839-849.

Cascade physiopathologique de la maladie pulmonaire liée à la FK^{1,2}

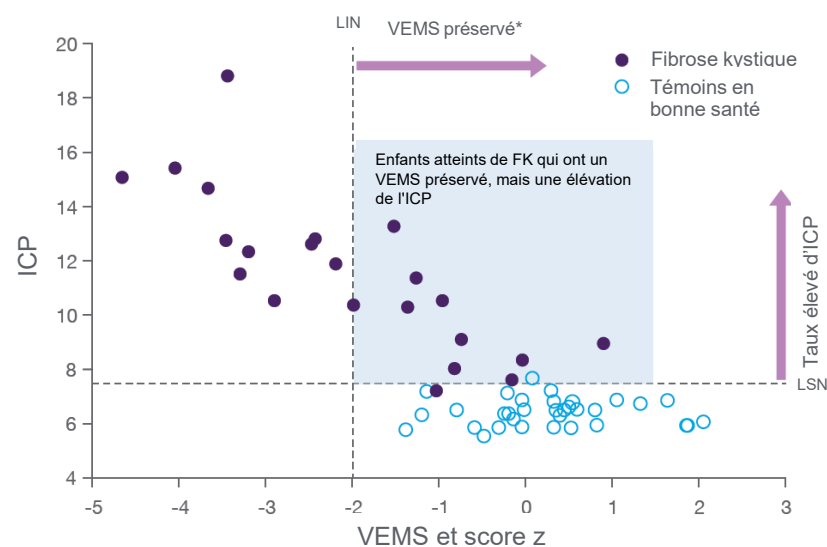


FK : fibrose kystique; CFTR : régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique.
1. Ratjen, F. A. *Respir Care*. 2009;54(5):595-605. 2. Derichs, N. *Eur Respir Rev*. 2013;22(127):58-65.

Une maladie pulmonaire évolutive à un jeune âge peut être manifeste, même en présence d'un VEMS normal

- Le VEMS est un indicateur efficace de l'évolution de la maladie pulmonaire au stade avancé, mais ce test est relativement insensible aux obstructions précoces localisées ou situées dans les petites voies respiratoires¹⁻³
- Des signes d'anomalies souvent irréversibles de la structure des poumons peuvent être observés chez les personnes atteintes de FK avant l'apparition d'un déclin ou de changements du VEMS³⁻⁷

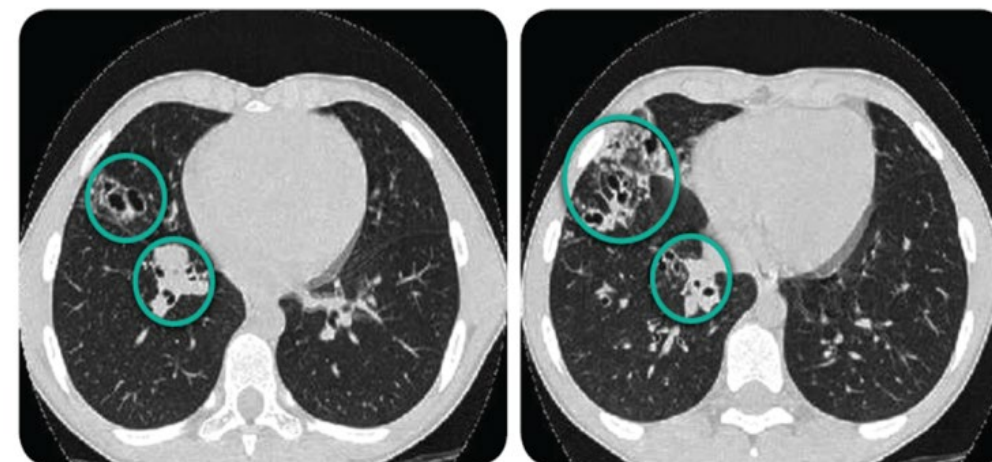
Indice de clairance pulmonaire (ICP)



95 % (21/22) des enfants atteints de FK (âgés de 6 à 16 ans) présentaient un ICP anormal, alors que le VEMS s'était maintenu chez 50 % (11/22) d'entre eux⁶

Figure adaptée avec la permission d'Aurora, P. et coll. 2004⁶

Tomodensitométrie (TDM)



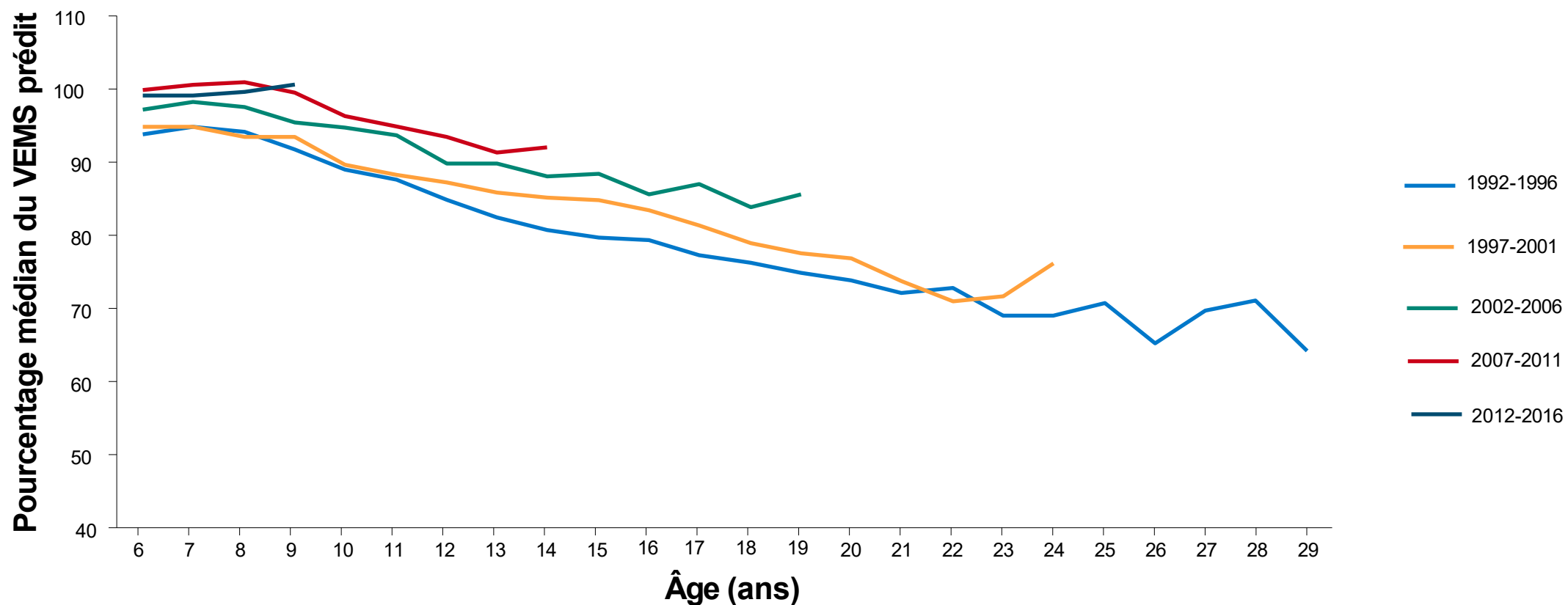
TDM de lésions périphériques et focales en phase terminale dans le lobe moyen droit et le lobe inférieur droit chez un patient de 13 ans atteint de FK dont le pourcentage du VEMS prédit est de 96 %⁷

Images reproduites avec la permission de De Jong, P. A. et coll. 2004⁷

FK : fibrose kystique; CFTR : régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique; VEMS : volume expiratoire maximal par seconde; LIN : limite inférieure de la normale; LSN : limite supérieure de la normale.

1. Tiddens, H. A. *Pediatr Pulmonol.* 2002;34(3):228-231. 2. Horsley, A. *Respir Med.* 2009;103(6):793-799. 3. Gustafsson, P. M. et coll. *Thorax.* 2008;63(2):129-134. 4. Owens, C. M. et coll. *Thorax.* 2011;66(6):481-488. 5. Ellemunter, H. et coll. *Respir Med.* 2010;104(12):1834-1842. 6. Aurora, P. et coll. *Thorax.* 2004;59(12):1068-1073. 7. De Jong, P. A. et coll. *Eur Respir J.* 2004;23(1):93-97.

ppVEMS médian par cohorte d'âge et de naissance¹



Le VEMS est un facteur prédictif indépendant du risque de mortalité².

FK, fibrose kystique; CFTR, régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique; VEMS, volume expiratoire maximal par seconde; ppVEMS, pourcentage du volume expiratoire maximal par seconde prédit.

1. Fibrose kystique Canada. (2023). Le registre canadien sur la fibrose kystique : rapport de données annuelles 2021. <https://www.cysticfibrosis.ca/registry/RapportsDeDonneesAnnuel2021.pdf> Consulté en mars 2023

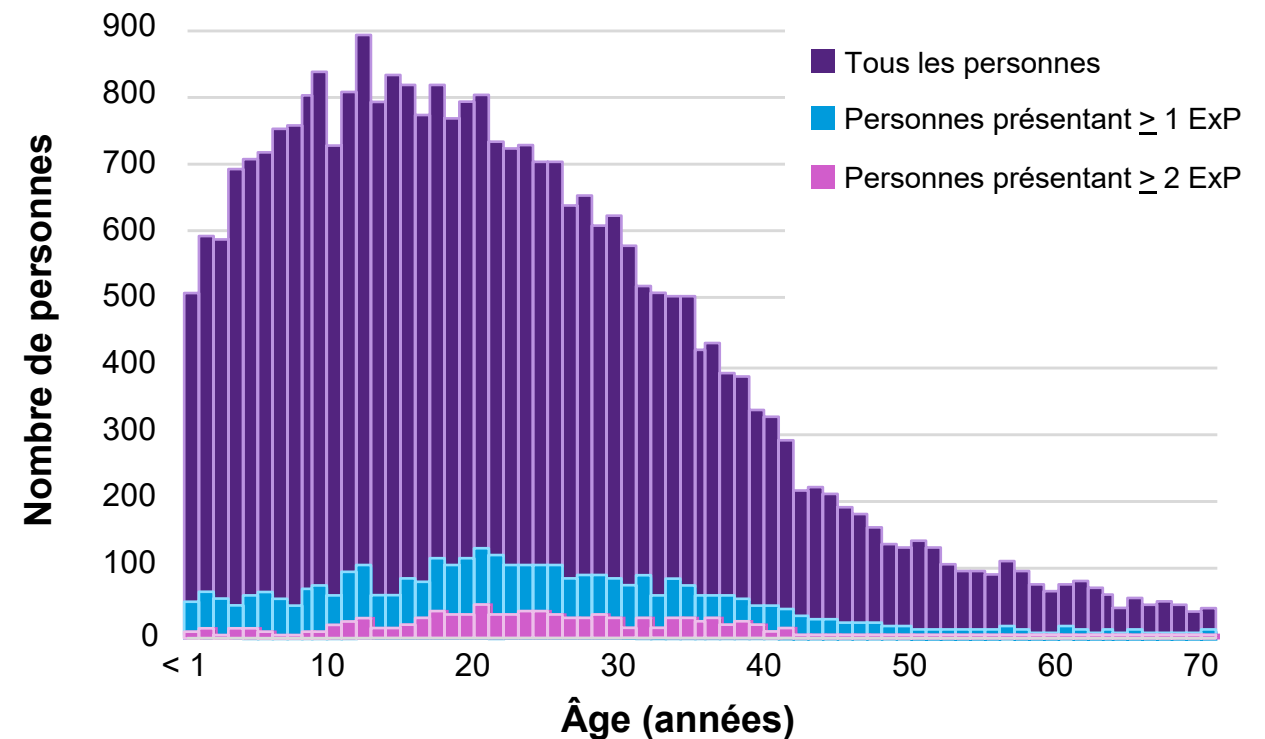
2. Kerem, E. et coll. *N Engl J Med.* 1992;326(18):1187-1191.

Les exacerbations pulmonaires (ExP) altèrent la fonction et la qualité de vie

- Les ExP sont caractérisées par l'aggravation aiguë des symptômes respiratoires (toux, production d'expectorations, essoufflement)¹
- Conséquences cliniques majeures :
 - Entraînent souvent l'hospitalisation (médiane : 8 jours/année par adulte)²
 - Détérioration irréversible et évolutive de la fonction pulmonaire³⁻⁶
 - Risque accru d'ExP ultérieures⁷
 - Réduction de la qualité de vie liée à la santé⁸
 - Augmentation du risque de décès⁹⁻¹²

Le Canada a observé une diminution de 41,6 % des hospitalisations en raison d'une exacerbation pulmonaire entre 2017 et 2021¹³

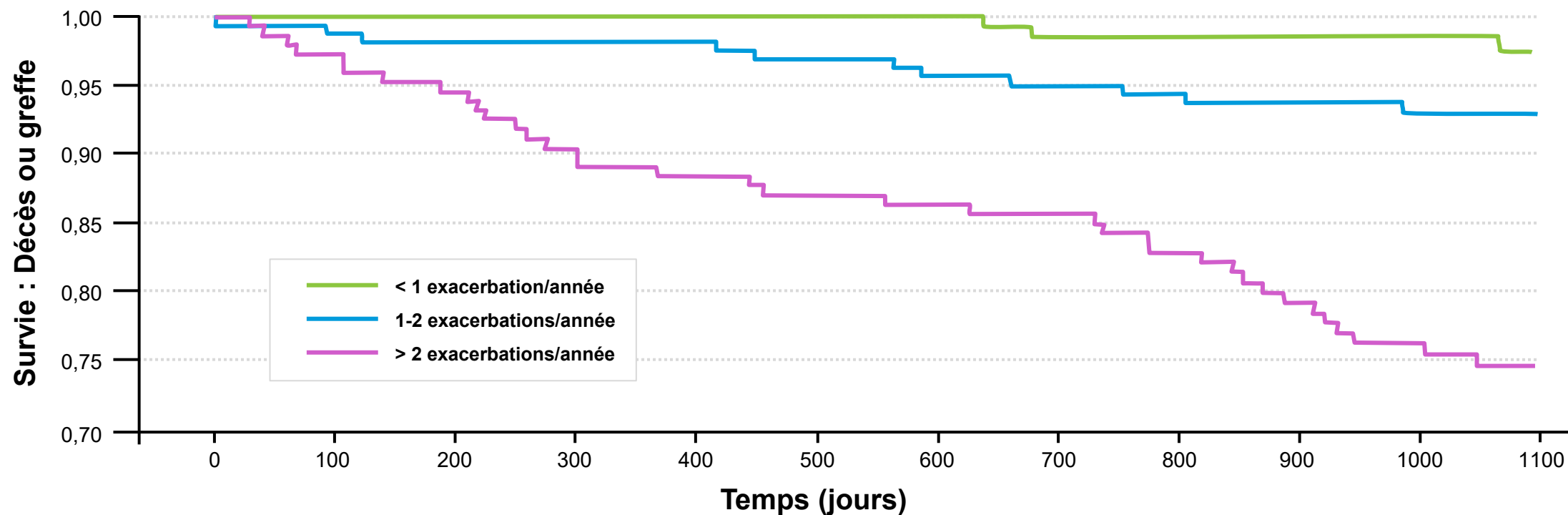
Nombre d'ExP par âge (données américaines de 2021)²



FK : fibrose kystique; CFTR : régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique.

1. Goss, C. H. et Burns, J. L. *Thorax*. 2007;62(4):360-367. 2. Cystic Fibrosis Foundation. Rapport de données annuelles du registre des patients 2021, 2022. <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-11/Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>. Consulté en mars 2023. 3. Sanders, D. B. et coll. *Am J Resp Crit Care Med*. 2010;182(5):627-632. 4. Collaco, J. M. et coll. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(9):1137-1143. 5. Sanders, D. B. et coll. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(4):393-400. 6. Waters, V. et coll. *Eur Respir J*. 2012;40(1):61-66. 7. Vandevanter, D. R. et coll. *J Cyst Fibros*. 2015;14:763-769. 8. Britto, M. T. et coll. *Chest*. 2002;121(1):64-72. 9. Liou, T. G. et coll. *Am J Epidemiol*. 2001;153(4):345-352. 10. de Boer, K. et coll. *Thorax*. 2011;66(8):680-685. 11. Buzzetti, R. *J Cyst Fibros*. 2012;11(1):24-29. 12. Stephenson, A. L. et coll. *Eur Respir J*. 2015;45(3):670-679. 13. Fibrose Kystique Canada. (2023). Le registre canadien sur la fibrose kystique : rapport de données annuelles 2021. <https://www.cysticfibrosis.ca/registry/RapportsDeDonneesAnnuel2021.pdf> Consulté en mars 2023.

Les personnes atteintes de FK avec > 2 ExP par année présentent un risque accru de greffe pulmonaire et/ou de mortalité



Graphique de Kaplan-Meier comparant le temps précédant un décès ou une greffe de poumon sur une période de 3 ans, par groupe d'exacerbation.

Les analyses ont été ajustées en fonction de l'âge, du sexe, de l'IMC, de l'infection à *Burkholderia cepacia*, de l'infection transmissible à *P. aeruginosa* transmissible, du VEMS initial, des comorbidités associées à la FK et des traitements d'entretien.

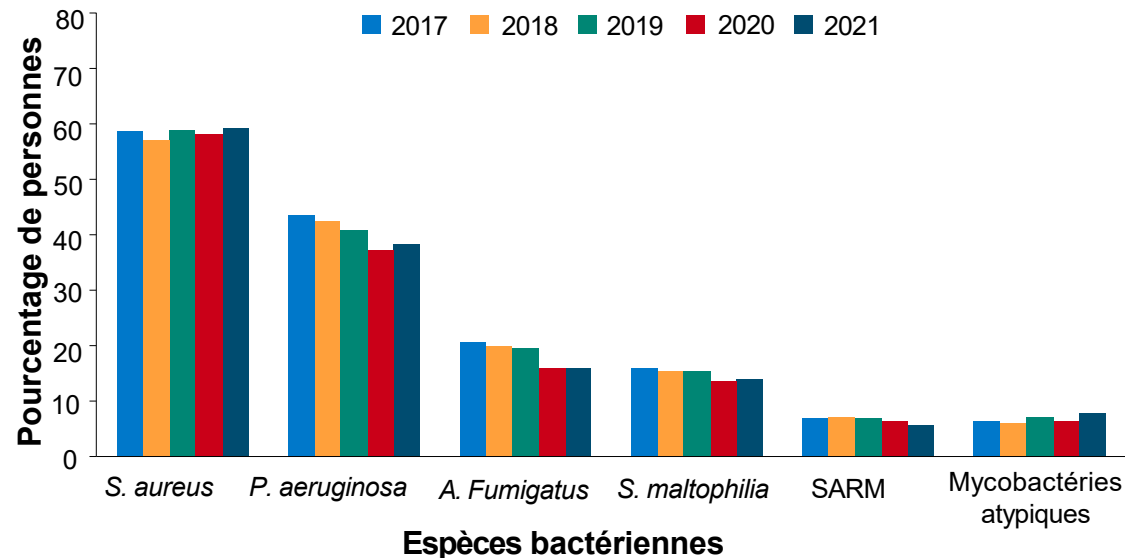
Image adaptée avec la permission de de Boer, K. et coll. 2011¹.

IMC, indice de masse corporelle; FK, fibrose kystique; CFTR, régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique; VEMS₁, volume expiratoire maximal par seconde; ExP, exacerbations pulmonaires; É.-U., États-Unis. de Boer, K. et coll. *Thorax*. 2011;66(8):680-685.

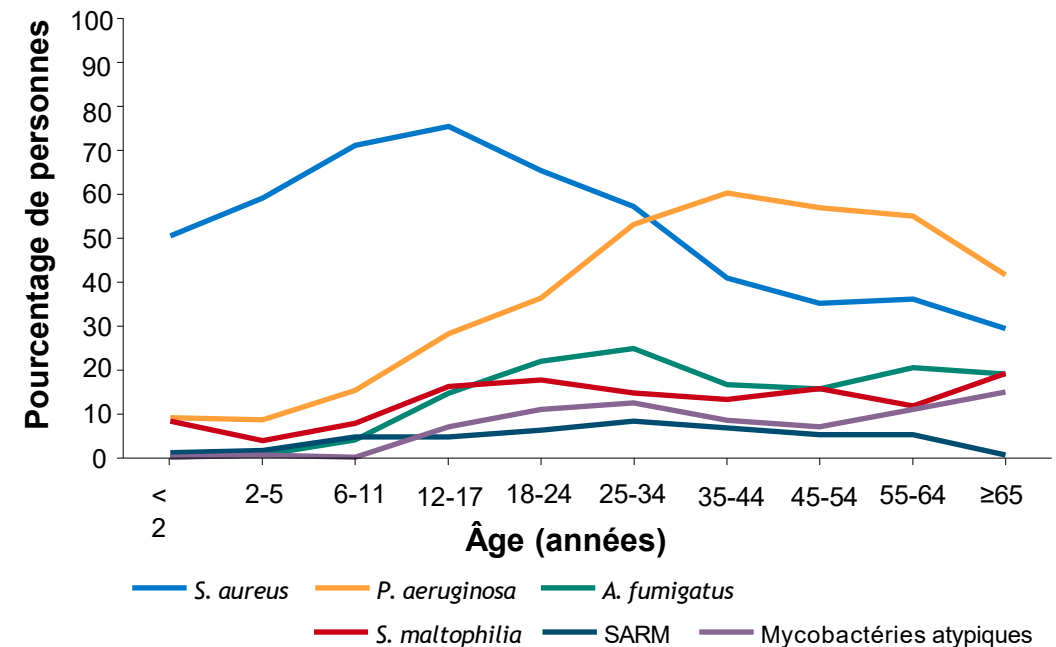
Les infections chroniques des voies respiratoires entraînent des lésions pulmonaires chez les personnes atteintes de FK

Les bactéries établissent une présence chronique dans les voies respiratoires et sont associées à une inflammation chronique. Elles entraînent des lésions tissulaires respiratoires et une perte subséquente de fonction pulmonaire¹

Prévalence des micro-organismes respiratoires, 2017-2021²



Prévalence des micro-organismes respiratoires par cohorte d'âge, 2021²



FK : fibrose kystique; CFTR : régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique; SARM, *S. aureus*. résistant à la méthicilline.

1. Doring, G. et coll. *J Cyst Fibros.* 2012;11(6):461-479. 2. Fibrose kystique Canada. (2023). Le registre canadien sur la fibrose kystique : rapport de données annuelles 2021. <https://www.cysticfibrosis.ca/registry/RapportsDeDonneesAnnuel2021.pdf> Consulté en mars 2023.

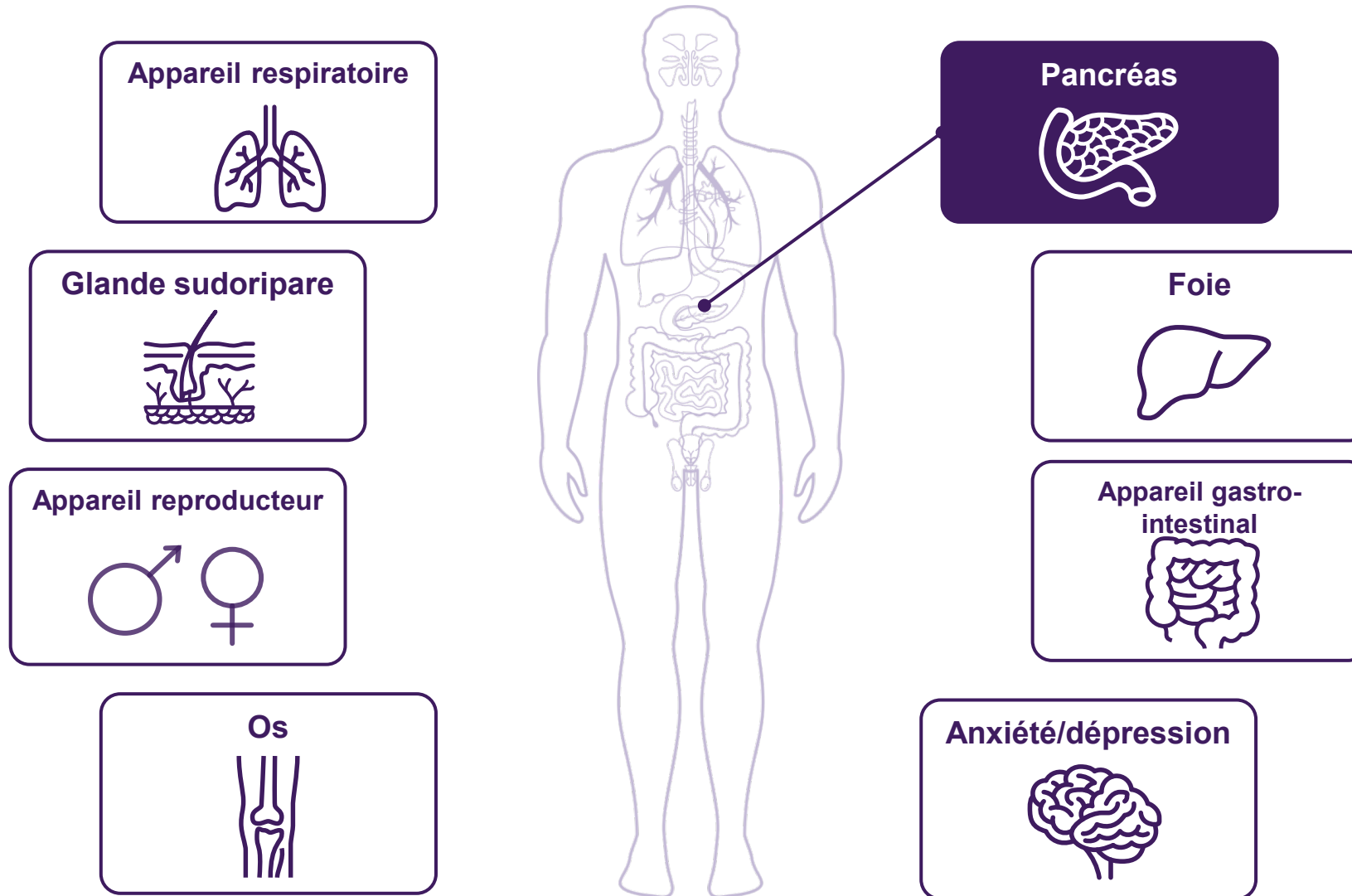
Sinonasal Manifestations

- Les symptômes courants de la maladie des sinus comprennent¹ :
 - Congestion nasale et écoulement nasal
 - Maux de tête
 - Respiration par la bouche
 - Anosmie
 - Hyposmie
- La présence de polypes nasaux est également souvent observée¹
- Le fait que les voies respiratoires sont toutes liées les unes aux autres porte à croire que les processus morbides des voies supérieures pourraient influencer ceux des voies inférieures, et vice versa^{2,3}

FK : fibrose kystique; CFTR : régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique.

1. Oomen, K. P. et coll. *Int J Otolaryngol.* 2012;2012:789572. 2. Chang, E. H. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4(2):132-137. 3. Okafor, S. et coll. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2020;40(2):371-383.

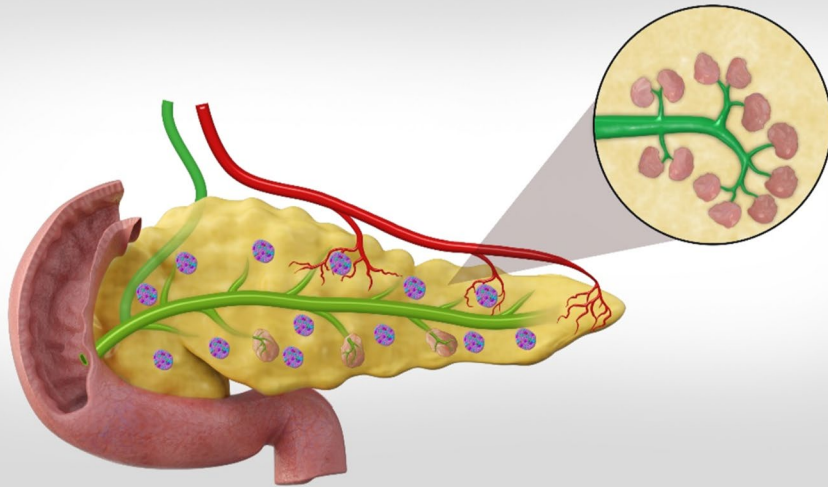
Manifestations cliniques de la FK



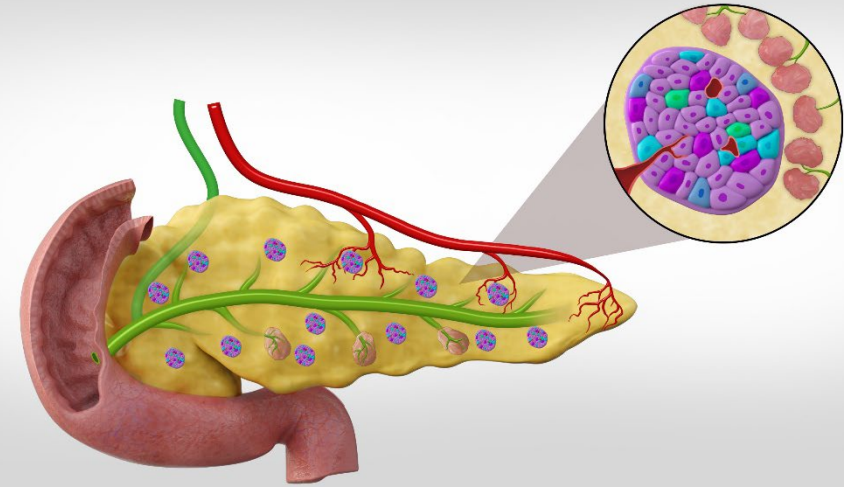
FK : fibrose kystique; CFTR : régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique.

Maladie pancréatique associée à la FK

Exocrine



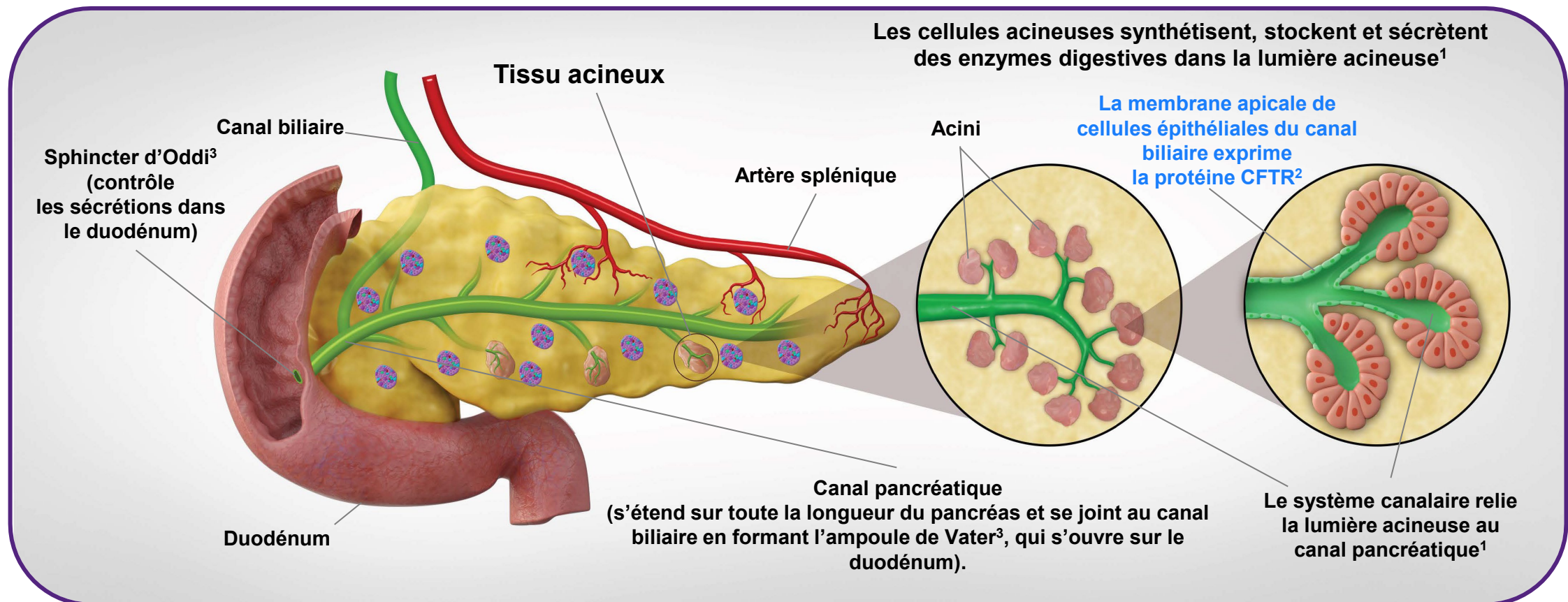
Endocrinine



FK : fibrose kystique; CFTR : régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique.

Pancréas exocrine : Structure et fonction

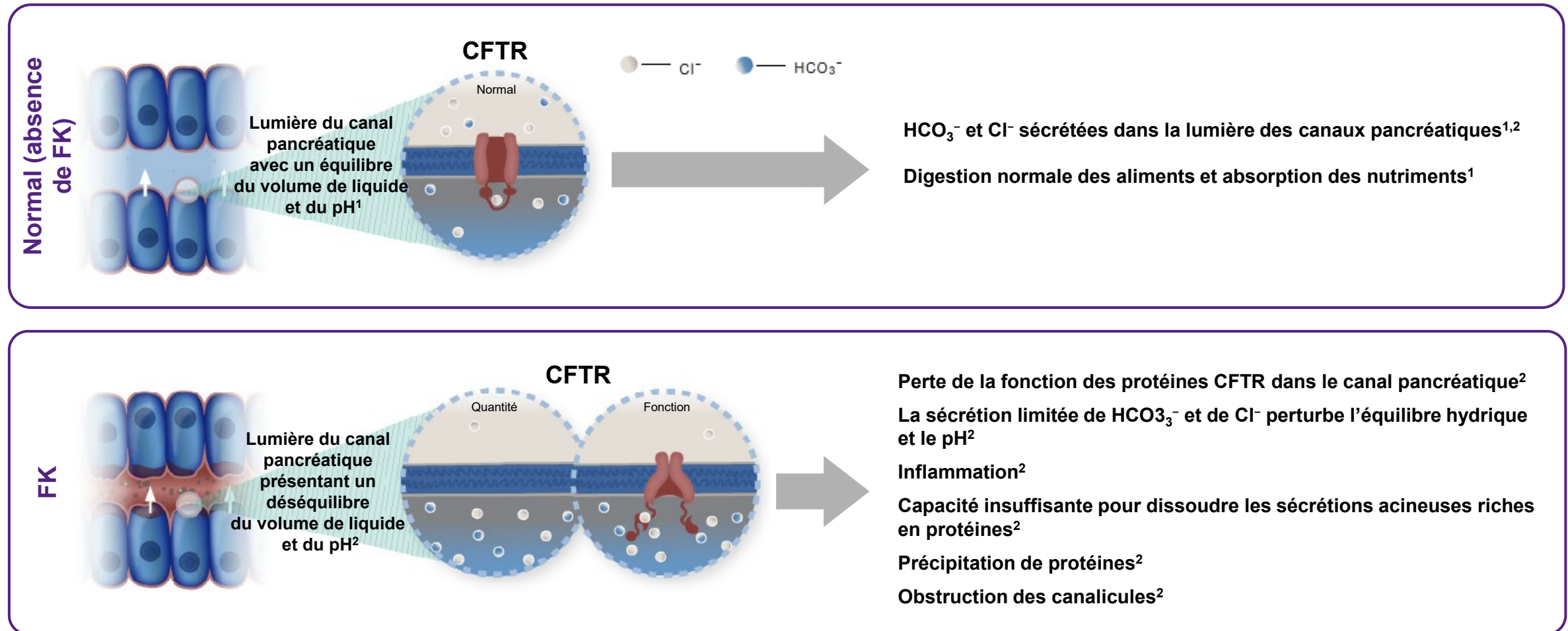
- La fonction exocrine du pancréas est de produire des enzymes digestives, de l'eau et du bicarbonate et de les sécréter dans le duodénum¹
- Environ 85 % de la masse pancréatique est exocrine¹



CFTR = régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator).

1. Pandol, S. J. *The Exocrine Pancreas*. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2010. 2. Ishiguro, H. et coll. *J Gen Physiol*. 2009;133(3):315-326. 3. Avisse, C. et coll. *Surg Clin North Am*. 2000;80(1):201-212.

Pancréas exocrine : Physiopathologie



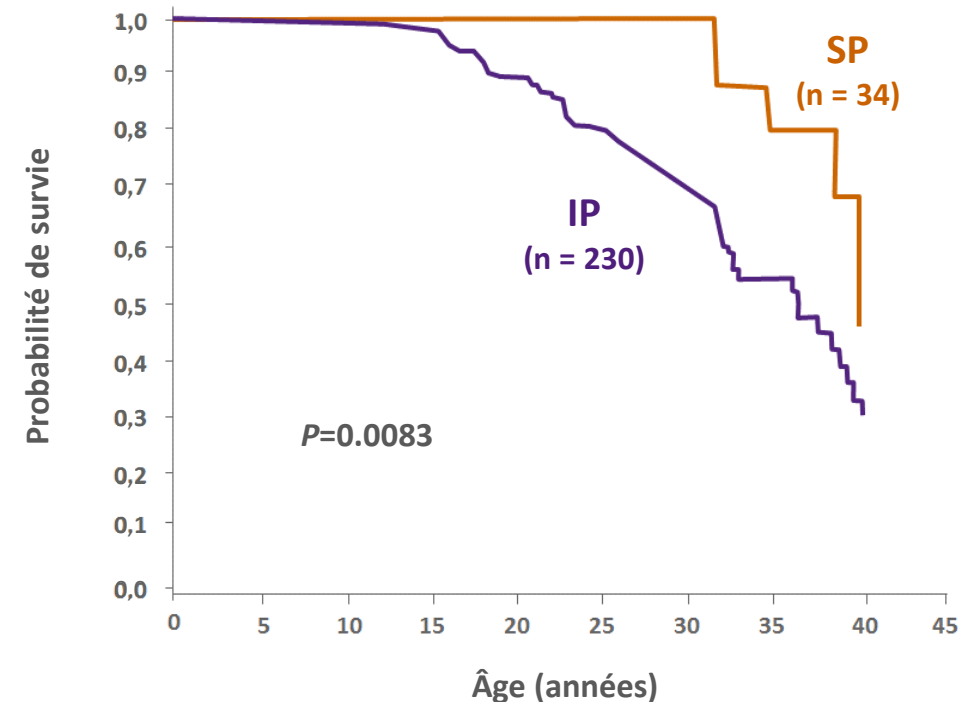
FK : fibrose kystique; CFTR : régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique; Cl⁻, chloride; HCO₃⁻, bicarbonate.

1. Pandol, S. J. *The Exocrine Pancreas*. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2010. 2. Wilschanski, M. et coll. *Gut*. 2007;56:1153-1163.

Manifestations de l'insuffisance pancréatique exocrine associée à la FK

- Les atteintes pancréatiques se produisent tôt dans la vie; on trouve notamment des atteintes chez les nouveau-nés et les fœtus à 17 semaines de gestation¹
- Une insuffisance pancréatique (IP) apparaîtra chez environ 85 % à 90 % des nourrissons atteints de FK au cours de la première année de vie²
- Chez certains patients présentant une suffisance pancréatique, une IP peut apparaître plus tard dans la vie³
- La diminution de la fonction pancréatique exocrine est une cause importante de malnutrition attribuable à la malabsorption⁴
- La stéatorrhée, un indicateur de l'IP, se manifeste quand la sécrétion de lipase par le pancréas exocrine atteint des valeurs inférieures à 4 % des valeurs les plus faibles observées chez les sujets dont la fonction pancréatique est normale⁵

Courbes de survie de Kaplan-Meier pour les personnes atteintes de suffisance pancréatique vs insuffisance^{6,*}



Un mauvais état nutritionnel lié à la FK est fortement corrélé à une détérioration de la fonction pulmonaire et est un important facteur prédictif de mortalité⁴

* État pancréatique fondé sur le génotype : *homozygote F508del* = IP; mutations associées à une atteinte « légère » = SP.

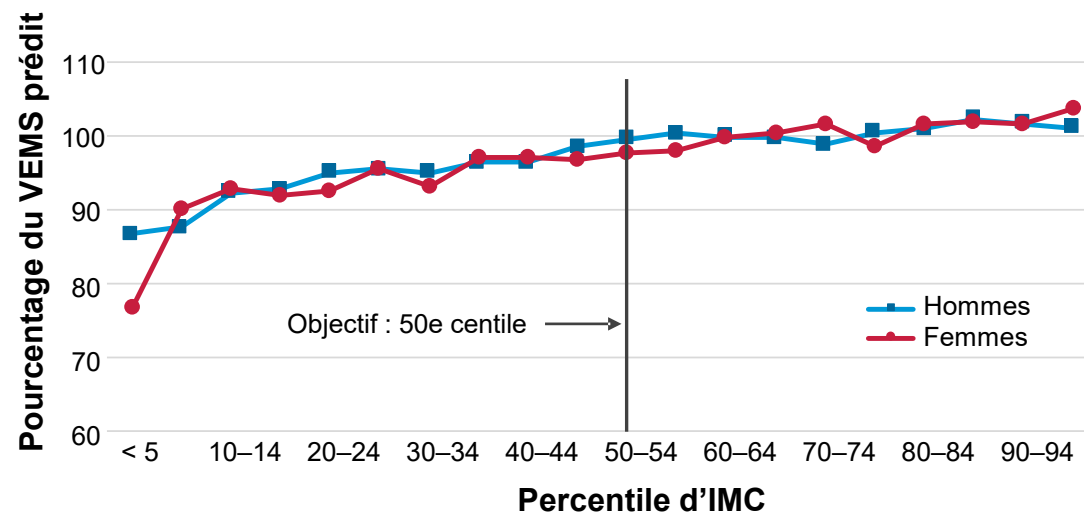
FK : fibrose kystique; CFTR : régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique; IP : insuffisance pancréatique; SP : suffisant sur le plan du pancréas.

1. Ledder, O. et coll. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(12):1954-1962. 2. O'Sullivan, B. P. et Freedman, S. D. *Lancet.* 2009;373(9678):1891-1904. 3. Durno, C. et coll. *Gastroenterology.* 2002;123(6):1857-1864.

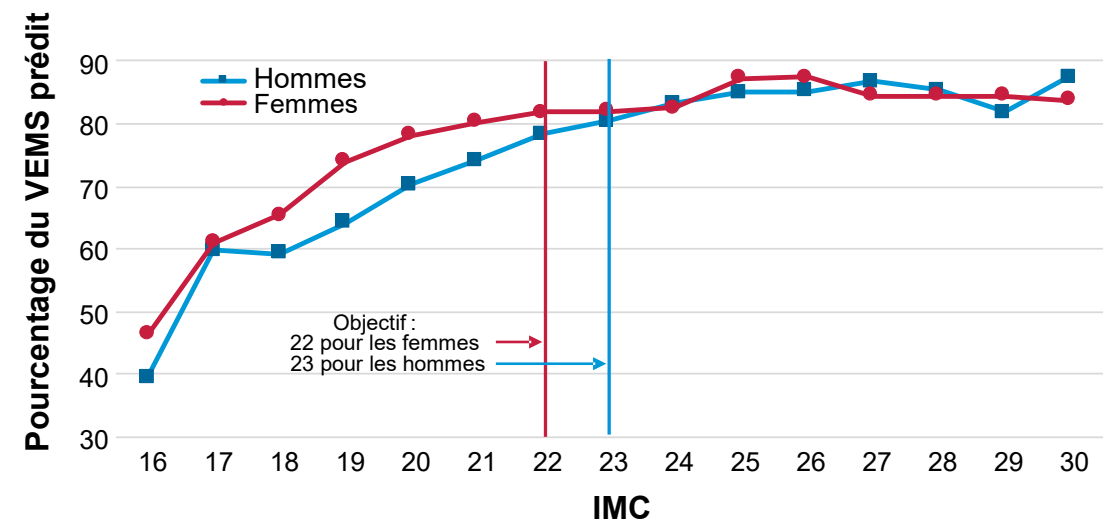
4. De Lisle, R. C. et Borowitz, D. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013;3(9):a009753. 5. Gaskin, K. J. et coll. *Gastroenterology.* 1984;86(1):1-7. 6. Davis, P. B. et coll. *Pediatr Pulmonol.* 2004;38:204-209.

La croissance et l'état nutritionnel sont associés à la fonction pulmonaire des patients américains atteints de FK

ppVEMS par rapport au centile de l'IMC chez les enfants âgés de 6 à 19 ans (données américaines de 2021)



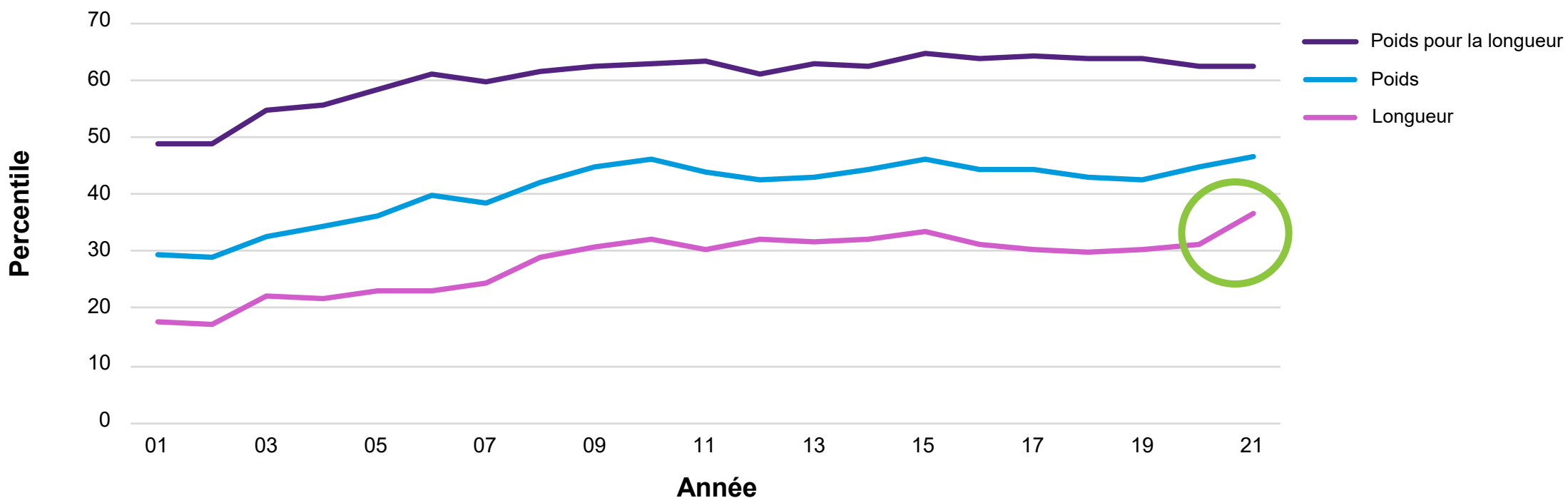
ppVEMS par rapport à l'IMC chez les adultes âgés de 20 à 40 ans (données américaines de 2021)



Percentiles de la longueur pour les nourrissons atteints de FK aux États-Unis

Pour les nourrissons atteints de FK, les centiles de la longueur ont augmenté pour la première fois depuis 2010, mais demeurent en dessous des attentes pour la population américaine.

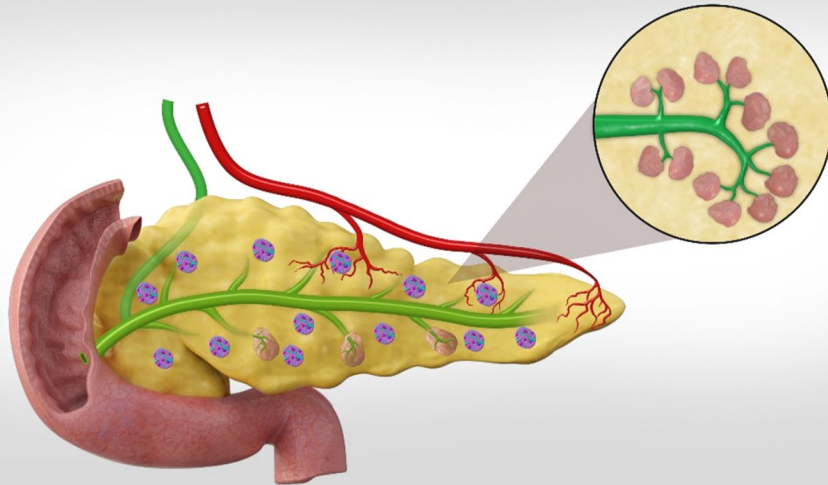
Résultat nutritionnel médian de l'OMS pour les nourrissons âgés de < 24 mois, 2001 à 2021



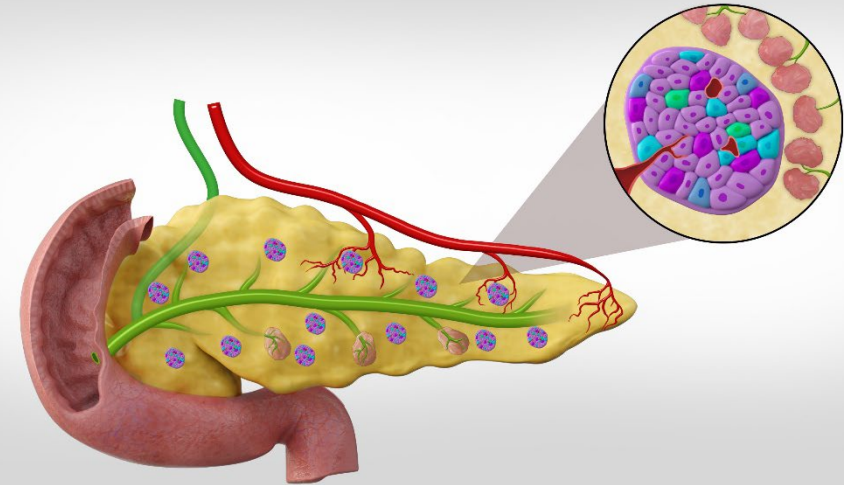
FK : fibrose kystique; CFTR : régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique; É.-U. : États-Unis; OMS : Organisation mondiale de la Santé.
Cystic Fibrosis Foundation. Rapport de données annuelles du registre des patients 2021, 2022. <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-11/Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>. Consulté en mars 2023.

Maladie pancréatique associée à la FK

Exocrine



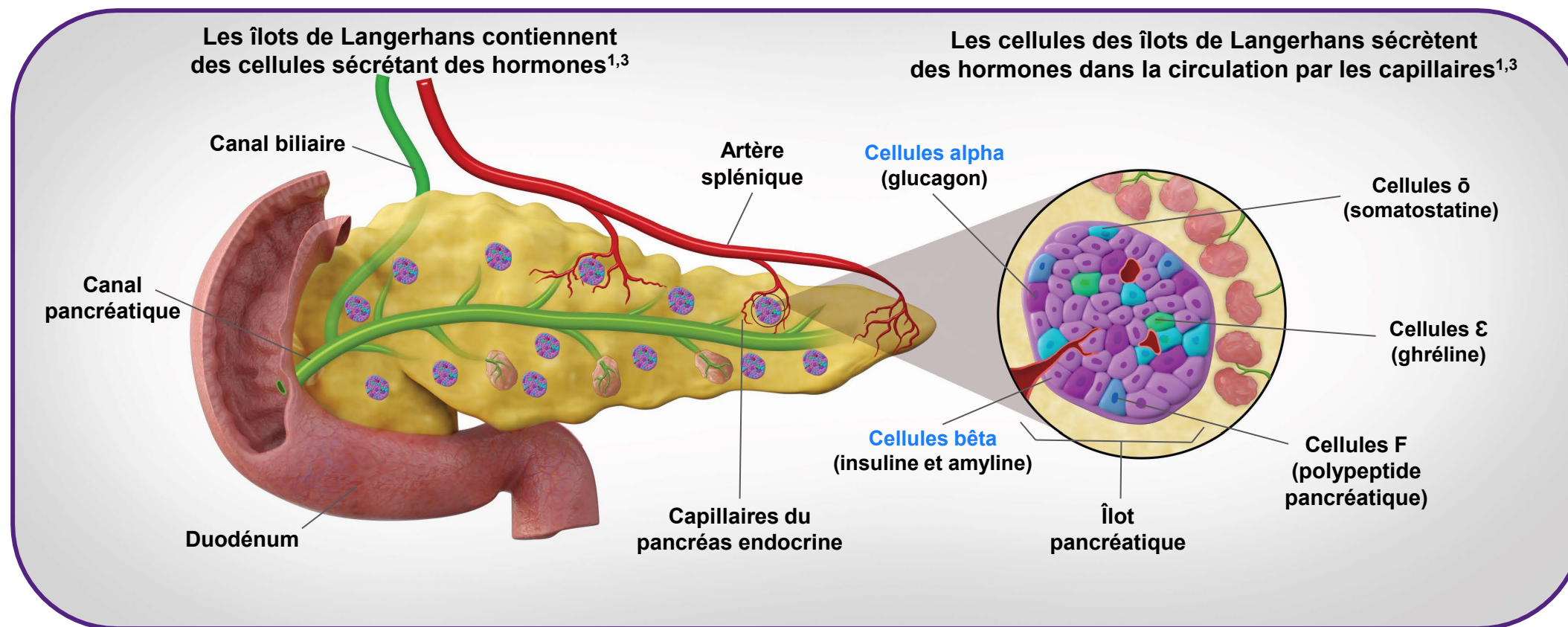
Endocrinine



FK : fibrose kystique; CFTR : régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique.

Pancréas endocrine : Structure et fonction

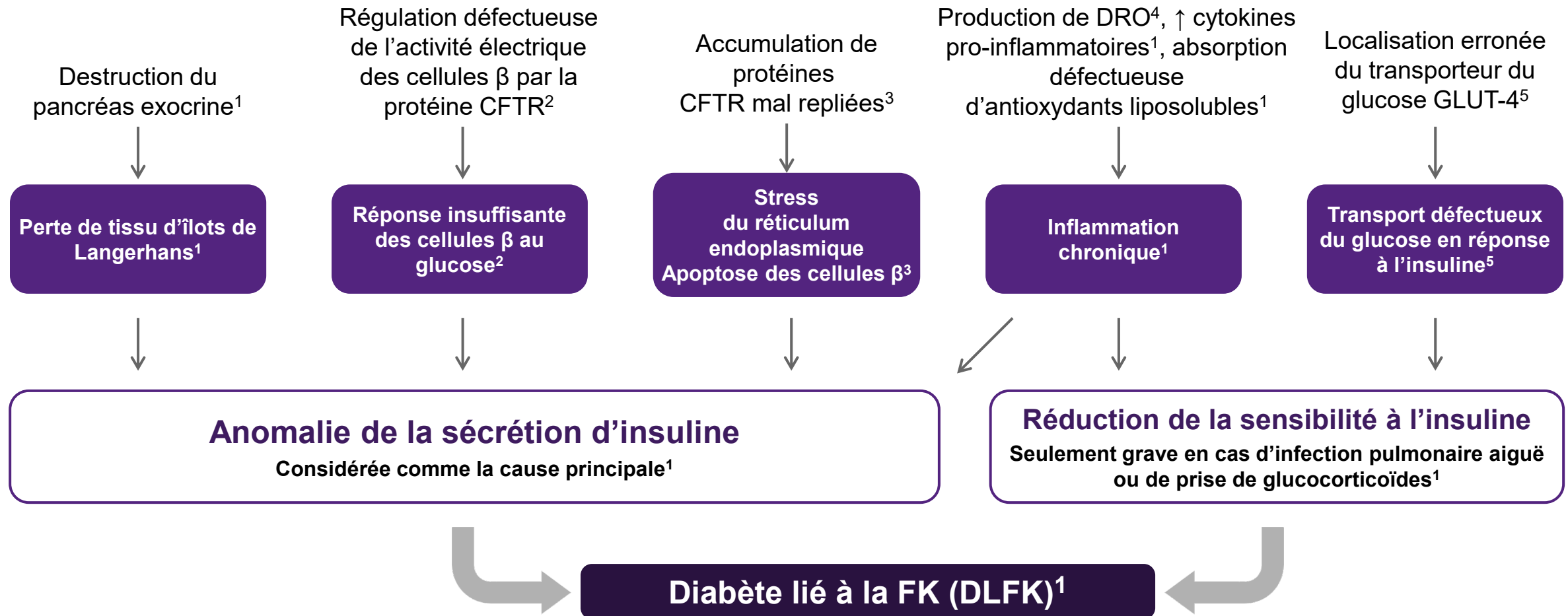
- La fonction endocrine du pancréas est de produire des hormones (par ex. l'insuline, le glucagon) et de les sécréter dans la circulation sanguine^{1,2}
- Les cellules des îlots de Langerhans constituent de 1 % à 2 % de la masse du pancréas¹



FK : fibrose kystique; CFTR : régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique.

1. Begg, D. P. et coll. *Adv Physiol Educ.* 2013;37(1):53-60. 2. Pandol, S. J. *The Exocrine Pancreas*. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2010. 3. Nussey, S. et coll. *The Endocrine Pancreas*. Dans : *Endocrinology: An Integrated Approach*. Oxford: BIOS Scientific Publishers; 2001.

Mécanismes possibles de la physiopathologie du pancréas endocrine dans les cas de FK



FK, fibrose kystique; CFTR, régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique; GLUT-4, transporteur de glucose-4; ROS, espèces réactives d'oxygène.

1. Barrio, R. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(4):R131-R141. 2. Guo, J. H. et coll. *Nat Commun.* 2014;5:4420. 3. Ali, B. R. *Med Hypotheses.* 2009;72(1):55-57. 4. Galli, F. et coll. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1822(5):690-713. 5. Hardin, D. S. et coll. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;281(5):E1022-E1028.

Comparaison du DLFK avec le diabète de type 1 et le diabète de type 2

Malgré quelques caractéristiques communes avec le diabète de type 1 et le diabète de type 2, le DLFK est une entité clinique distincte.

Paramètre	DLFK	Diabète de type 1	Diabète de type 2
Prévalence	35 % (de la population atteinte de FK)*	0,2 %	11 %
Âge le plus fréquent de déclaration de la maladie	Entre 18 et 24 ans	Enfance, jeunes	Adultes
Poids corporel habituel	Normal à insuffisant	Normal	Obésité
Carence en insuline	Grave, mais pas totale	Presque complète	Partielle, variable
Sensibilité à l'insuline	Quelque peu diminuée	Quelque peu diminuée	Gravement diminuée
Étiologie auto-immune	Non	Oui	Non
Complications microvasculaires	Oui	Oui	Oui
Complications macrovasculaires	Non	Oui	Oui
Syndrome métabolique	Non	Non	Oui
Principale cause de décès	Pulmonaire	Cardiovasculaire	Cardiovasculaire

* Dans le Registre canadien des patients atteints de FK 2021, un DLFK est signalé chez 2,8 % des enfants et chez 32,6 % des adultes¹.

FK, fibrose kystique; CFF, Cystic Fibrosis Foundation; DLFK, diabète lié à la fibrose kystique; CFTR, régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique; tableau adapté avec la permission de Moran, A. et coll. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(Suppl 27):64-74.

1. Fibrose kystique Canada. (2023). Le registre canadien sur la fibrose kystique : rapport de données annuelles 2021. <https://www.cysticfibrosis.ca/registry/RapportsDeDonneesAnnuel2021.pdf> Consulté en mars 2023.

Séquelles cliniques de la maladie pancréatique dans la FK

Insuffisance pancréatique exocrine

Stéatorrhée¹

Carence en vitamines liposolubles¹

Malabsorption → Malnutrition¹

Perte de poids/retard de croissance²

Déclin de la fonction pulmonaire³

Augmentation de la mortalité⁵

Insuffisance pancréatique endocrine

DLFK^{1,5}

Catabolisme des protéines⁵

Perte de poids/retard de croissance⁵

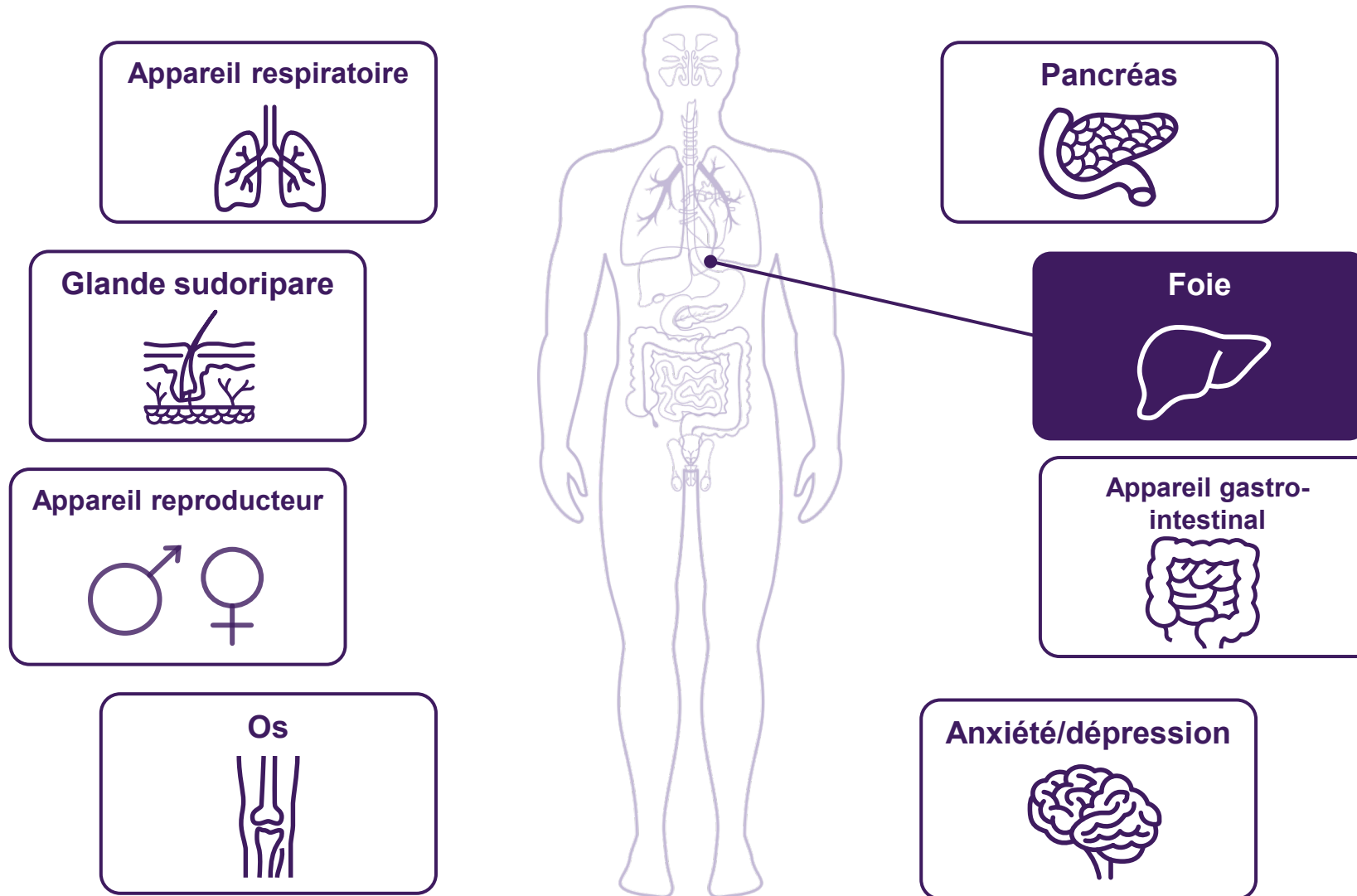
Déclin de la fonction pulmonaire⁵

Augmentation de la mortalité⁵

CF, fibrose kystique; DLFK, diabète lié à la fibrose kystique; CFTR, régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique.

1. O'Sullivan, B. P. et Freedman, S. D. *Lancet*. 2009;373(9678):1891-1904. 2. Cystic Fibrosis Foundation. Rapport de données annuelles du registre des patients 2021, 2022. <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-11/Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>. Consulté en mars 2023. 3. Schaedel, C. et coll. *Pediatr Pulmonol*. 2002;33(6):483-491. 4. Davis, P. B. et coll. *Pediatr Pulmonol*. 2004;38:204-209. 5. Moran, A. et coll. *Diabetes Care*. 2010;33(12):2697-2708.

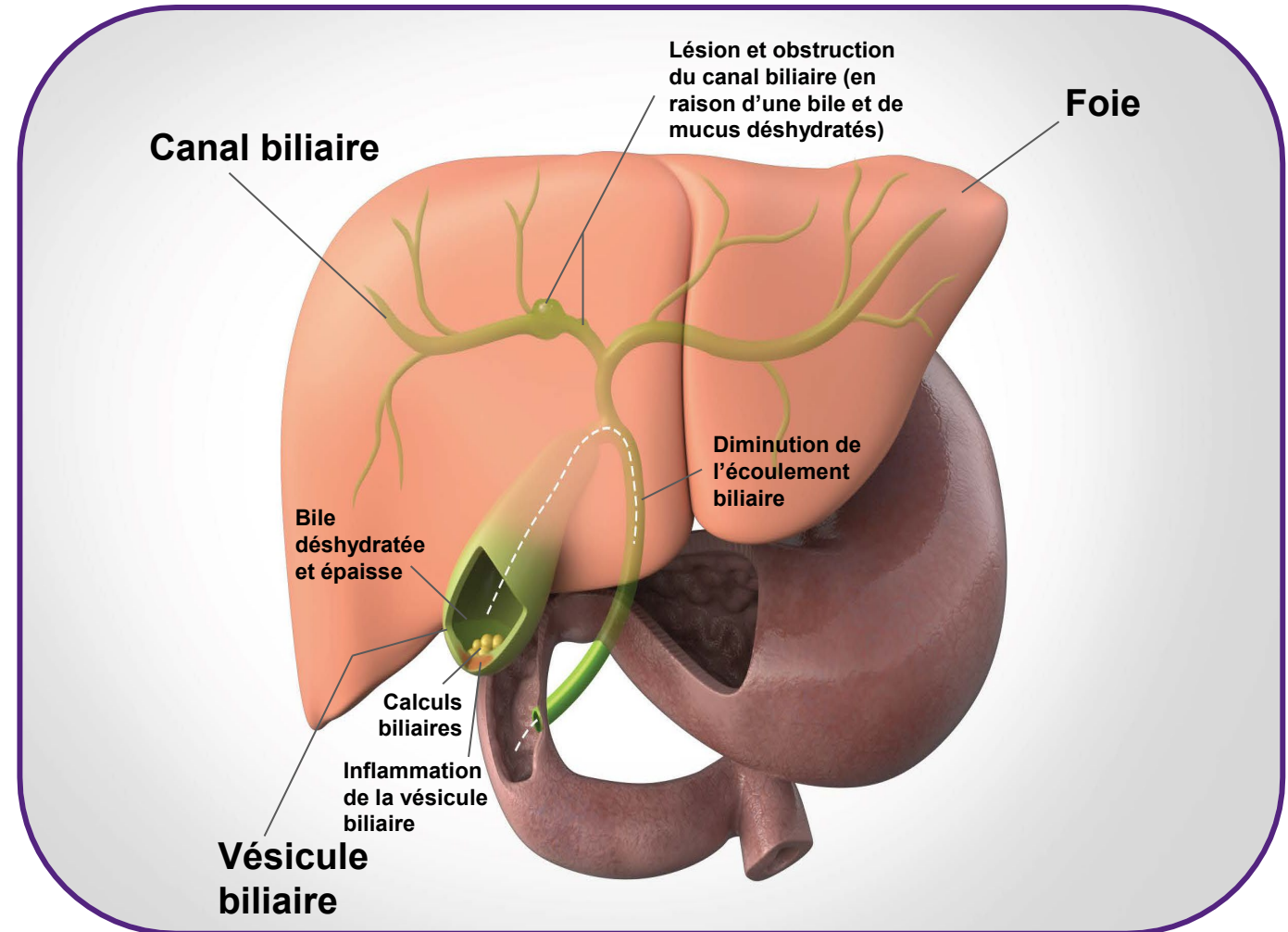
Manifestations cliniques de la FK



FK : fibrose kystique; CFTR : régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique.

Hépatopathie liée à la FK (HLFK) ou maladie hépatobiliaire

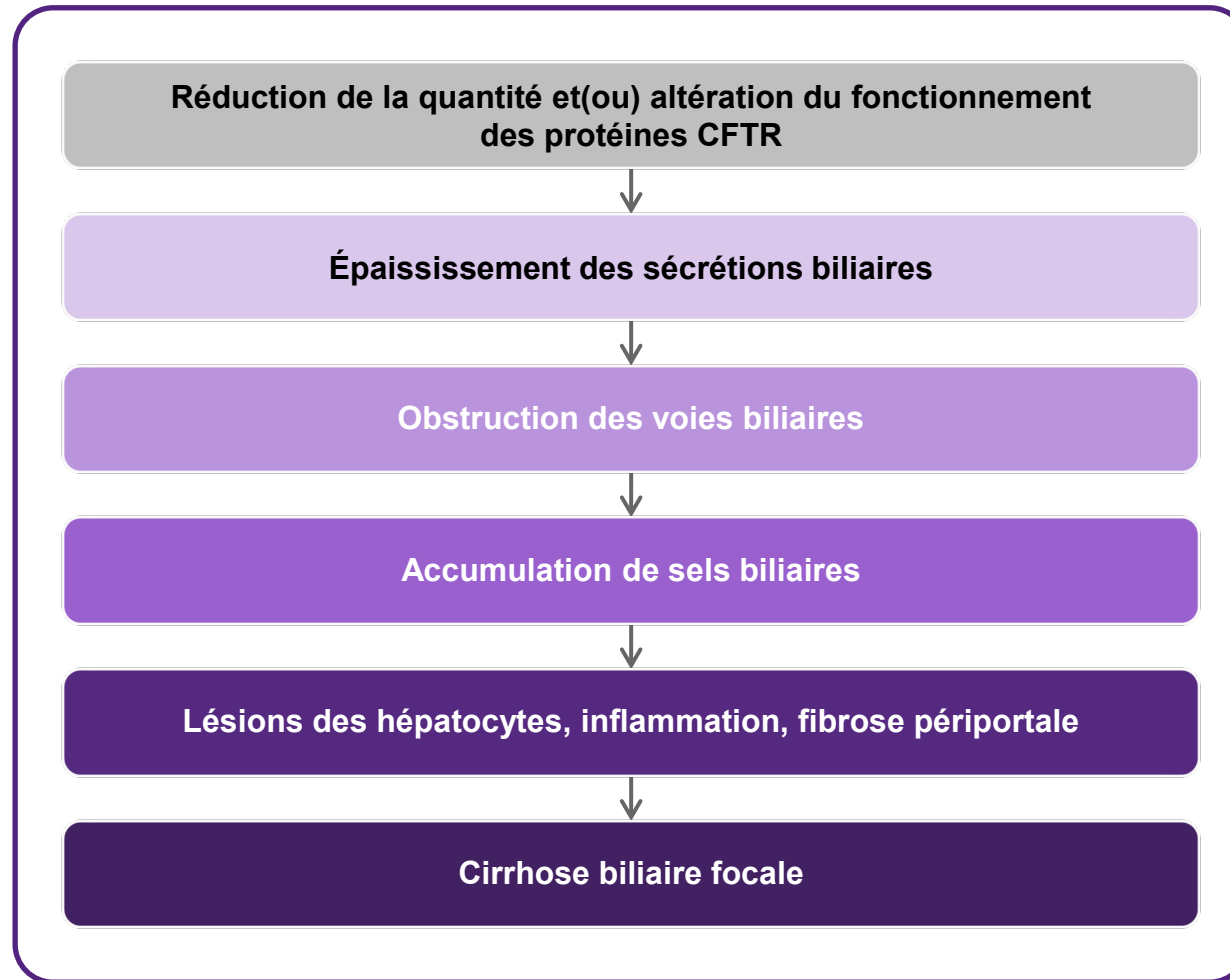
- La protéine CFTR est exprimée à la surface apicale des cholangiocytes et des cellules épithéliales de la vésicule biliaire, mais pas à la surface apicale des hépatocytes¹
- L'incidence atteint son sommet au cours des 10 premières années de vie², les manifestations hépatobiliaires cliniquement significatives étant signalées chez 15 à 30 % des enfants^{2,3}
- La stéatose est l'anomalie histologique la plus couramment identifiée, observée dans jusqu'à 70 % des biopsies du foie chez des enfants soupçonnés de présenter une HLFK³
- L'hépatopathie/insuffisance hépatique représentait 3,2 % de la mortalité globale aux États-Unis en 2021⁴



É.-U., États-Unis; FK : fibrose kystique; CFTR : régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique.

1. Kelly, T. et Buxbaum, J. *Dig Dis Sci.* 2015;60(7):1903-1913. 2. Gelfond, D. et Borowitz, D. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(4):333-342. 3. Ledder, O. et coll. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(12):1954-1962. 4. Cystic Fibrosis Foundation. Rapport de données annuelles du registre des patients 2021, 2022. <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-11/Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>. Consulté en mars 2023.

Physiopathologie de l'HLFK

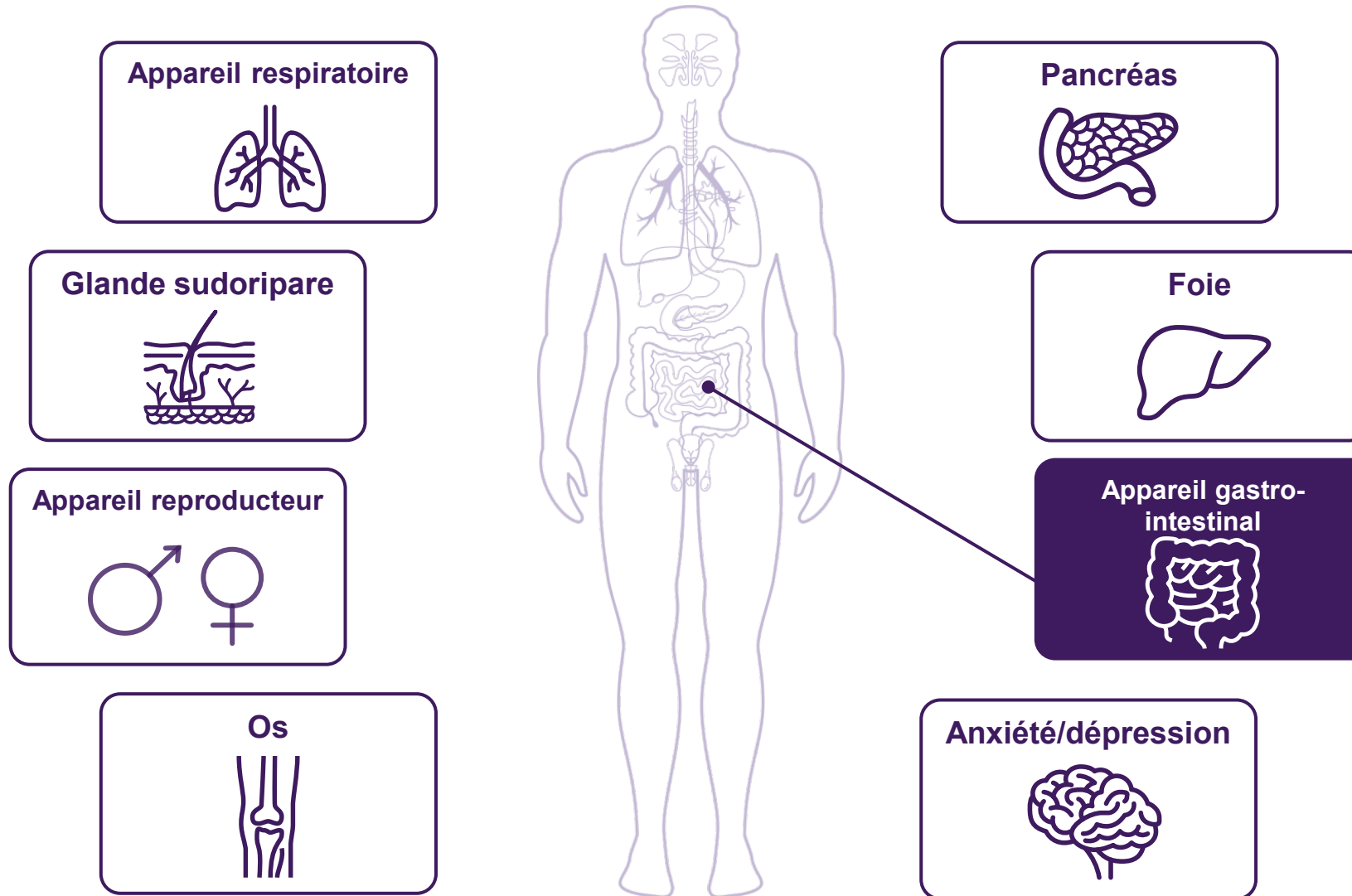


- L'altération du fonctionnement de la protéine CFTR entraîne l'accumulation de sels biliaires en raison de l'épaississement des sécrétions biliaires de même que l'obstruction des voies biliaires en raison de la formation de bouchons¹
- Le dysfonctionnement biliaire contribue probablement aux lésions des hépatocytes et à l'inflammation à l'origine de la fibrose du foie²⁻⁴
- Chez un petit sous-groupe de patients, la cirrhose biliaire focale évolue en cirrhose multilobulaire, ce qui entraîne l'apparition d'une hypertension portale, d'une splénomégalie, d'un hypersplénisme et de complications associées à des saignements de varices gastriques ou œsophagiennes^{5,6}
- La cirrhose biliaire et l'hypertension portale peuvent être des facteurs de risque concomitants de mortalité précoce^{1,7}

FK, fibrose kystique; HLFK, hépatopathie liée à la fibrose kystique; CFTR, régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique.

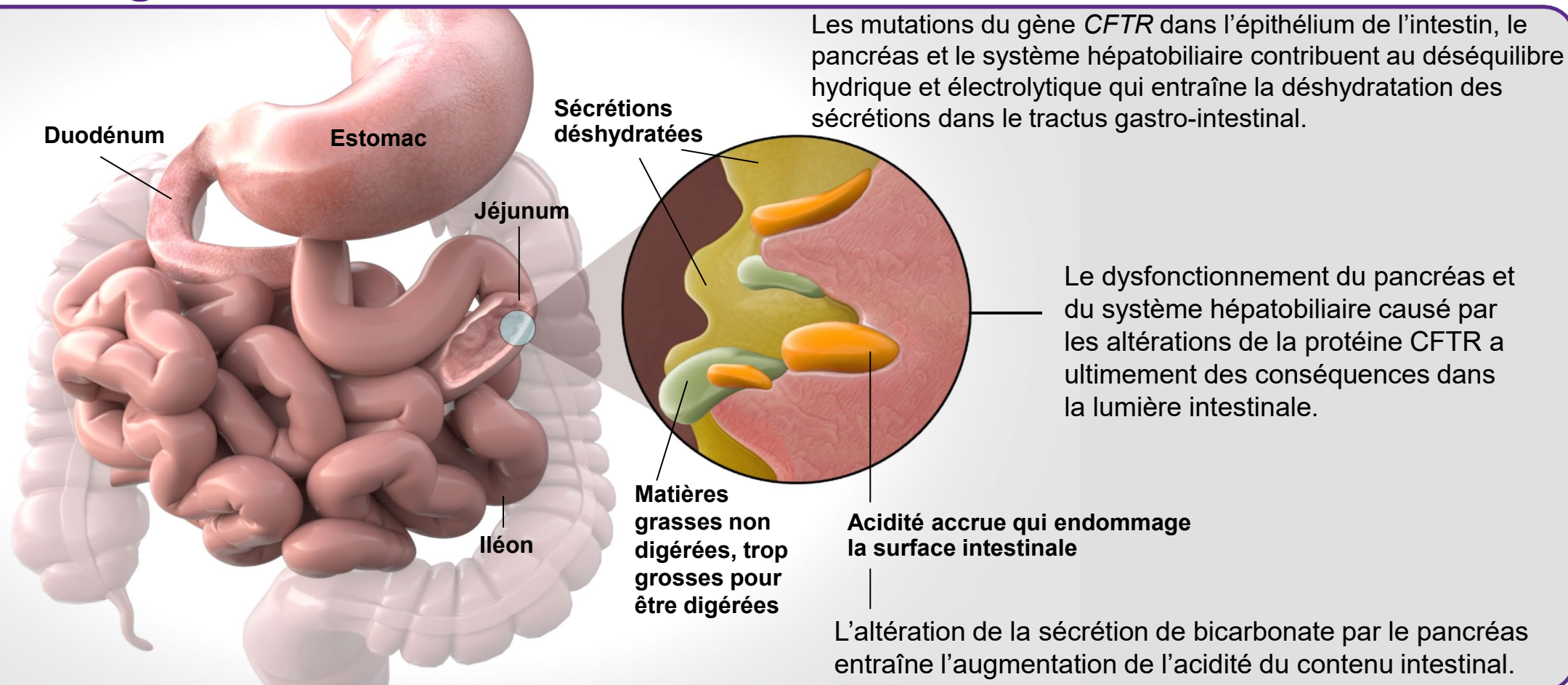
1. Ledder, O. et coll. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(12):1954-1962. 2. Flass, T. et Narkewicz, M. R. *J Cyst Fibros.* 2013;12(2):116-124. 3. Kelly, T. et Buxbaum, J. *Dig Dis Sci.* 2015;60(7):1903-1913. 4. Sokol, R. J. et coll. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999;28:S1-S13. 5. Ooi, C. Y. et Durie, P. R. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(3):175-185. 6. Gelfond, D. et Borowitz, D. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(4):333-342. 7. Kamal, N. et coll. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34(3):146-151.

Manifestations cliniques de la FK



FK : fibrose kystique; CFTR : régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique.

Le dérèglement intestinal chez les patients atteints de FK résulte du dysfonctionnement de la protéine CFTR dans l'épithélium de l'intestin et d'autres organes^{1,2}



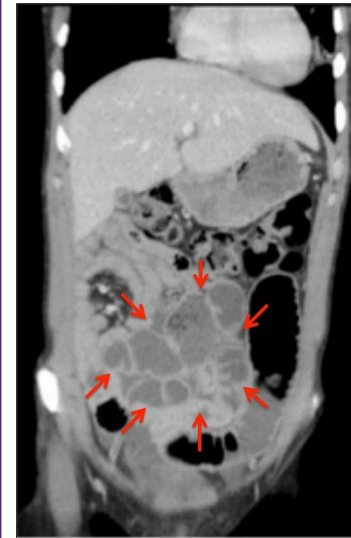
FK : fibrose kystique; CFTR : régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique; GI, gastro-intestinal.

1. Gelfond, D. et Borowitz, D. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(4):333-342. 2. Kelly, T. et Buxbaum, J. *Dig Dis Sci.* 2015;60(7):1903-1913.

Complications gastro-intestinales de la FK¹⁻³

- Iléus méconial (IM)
 - Obstruction intestinale de méconium anormal, généralement à l'iléon terminal^{2,3}
- Syndrome d'obstruction intestinale distale (SOID)
 - Obstruction complète ou partielle de l'appendice iléo-cæcal¹
- Reflux gastro-œsophagien (RGO) pathologique
- Constipation
- Prolapsus rectal
- Invagination
- Prolifération de bactéries dans l'intestin grêle
- Cancers GI

Syndrome d'obstruction
intestinale distale⁴



Iléus méconial⁵

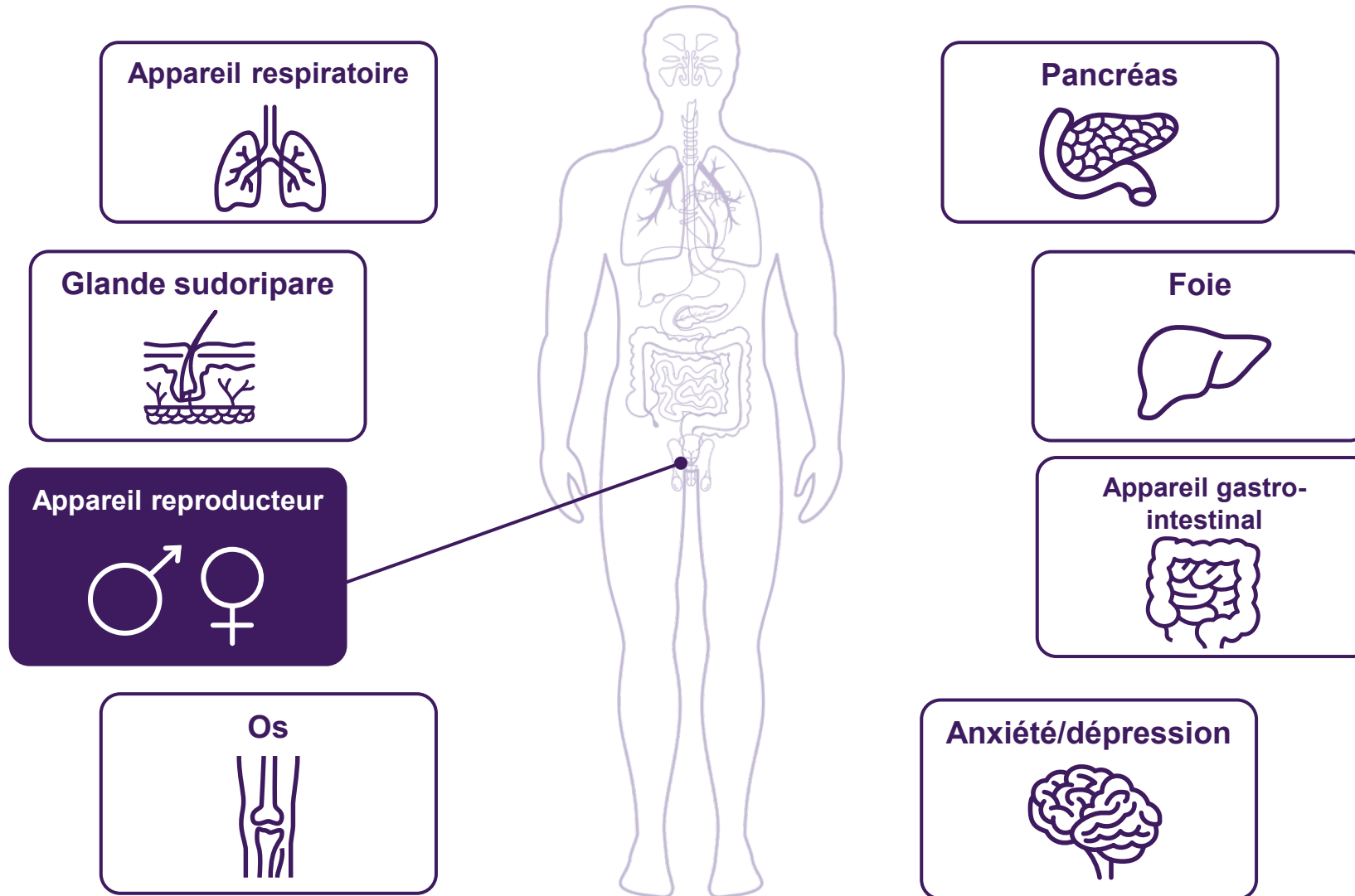


Invagination⁶



CA, côlon ascendant; FK, fibrose kystique; CFTR, régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique; GI, gastro-intestinal; FH, flexion hépatique; CT, côlon transverse; IT, iléon terminal.
 1. Gelfond, D. et Borowitz, D. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(4):333-342. 2. Kelly, T. et Buxbaum, J. *Dig Dis Sci.* 2015;60(7):1903-1913. 3. Haller, W. et coll. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29:1344-1355.
 4. Mavilia, M. *Clin J Gastroenterol.* 2019;12:571-573. 5. Feldman, M. et coll. éd. Sleisenger et Fordtran, *Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management*, 9e édition, Philadelphie (Pennsylvanie): Saunders; 2010:931-953.
 6. Adewale, A. T. et coll. *J Cyst Fibros.* 2019;18(2):e11-e13.

Manifestations cliniques de la FK



FK : fibrose kystique; CFTR : régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique.

Fertilité chez les patients atteints de FK



Homme

- Plus de 98 % des hommes atteints de FK sont infertiles¹
 - Surtout en raison d'une azoospermie obstructive causée par l'absence congénitale bilatérale du canal déférent (ABCD)^{1,2}
 - Cas d'infertilité non liés à l'obstruction¹
- Rôle de la protéine CFTR dans le transport du bicarbonate, qui est associé à la motilité des spermatozoïdes¹
- Les mutations du gène *CFTR* peuvent également influencer sur la spermatogenèse en raison des modifications électrolytiques dans l'épididyme¹

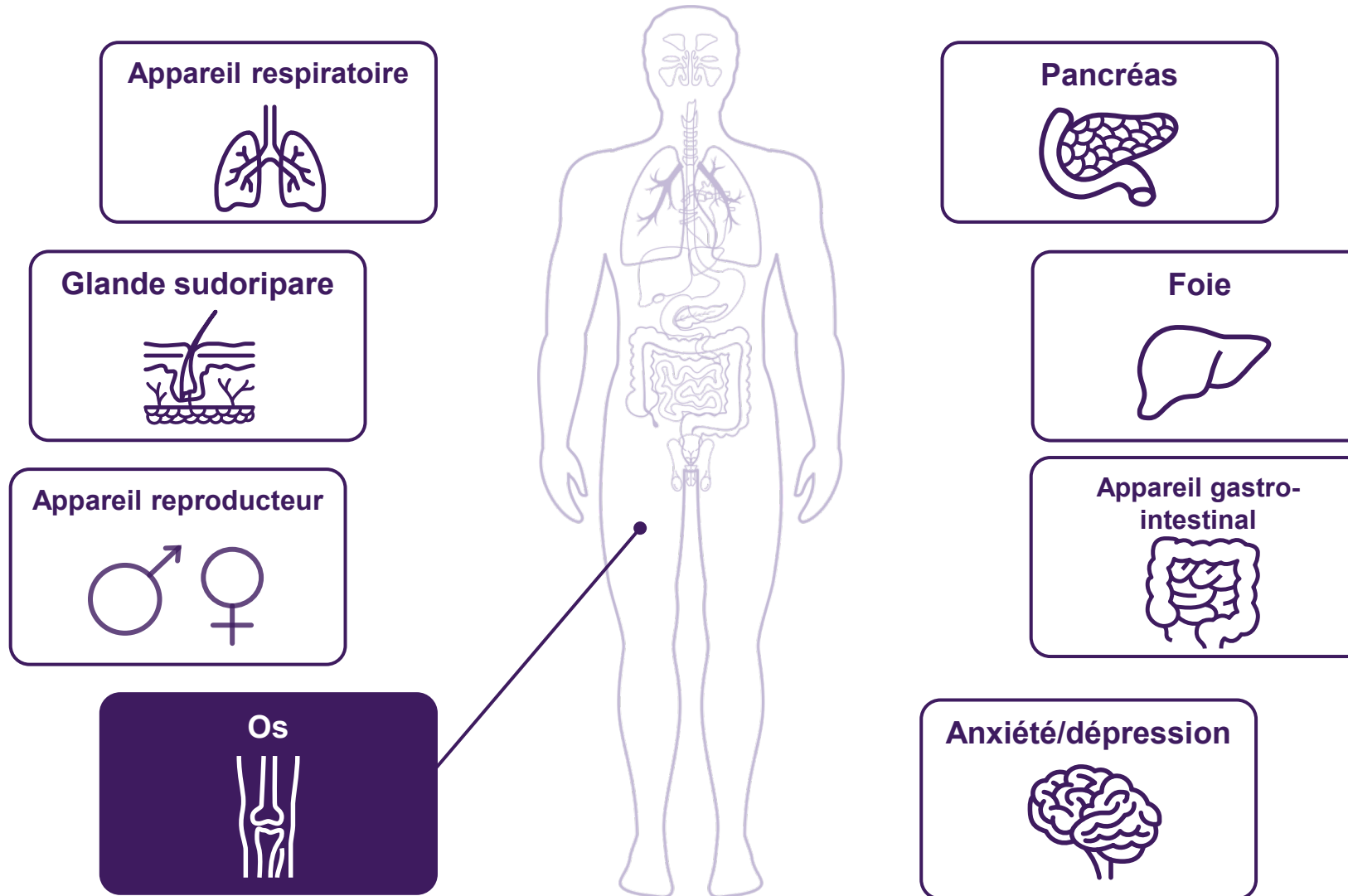


Femme

- L'infertilité touche moins les femmes atteintes de FK que les hommes vivant avec cette maladie¹
- Anatomie généralement normale¹
- Perturbations de l'ovulation et apparition tardive des premières règles¹
- Grande quantité de protéine CFTR dans le col de l'utérus¹
 - L'anomalie la plus courante est la présence de mucus épais et déshydraté dans le col de l'utérus, qui nuit à la pénétration du col de l'utérus par les spermatozoïdes
- Les altérations de la concentration utérine de HCO_3^- peuvent empêcher la capacitation des spermatozoïdes et la fécondation de l'ovule¹

FK : fibrose kystique; CFTR : régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique; HCO_3^- , bicarbonate.
1. Ahmad, A. et coll. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2013;25(3):167-172. 2. Rutherford, A. J. *J R Soc Med.* 2007;100 (suppl. 47):29-34.

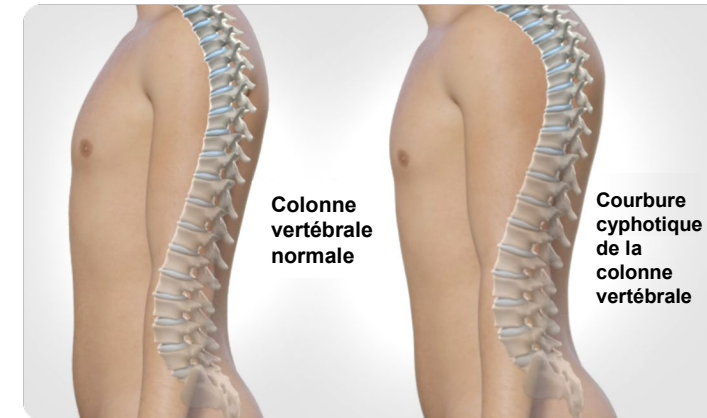
Manifestations cliniques de la FK



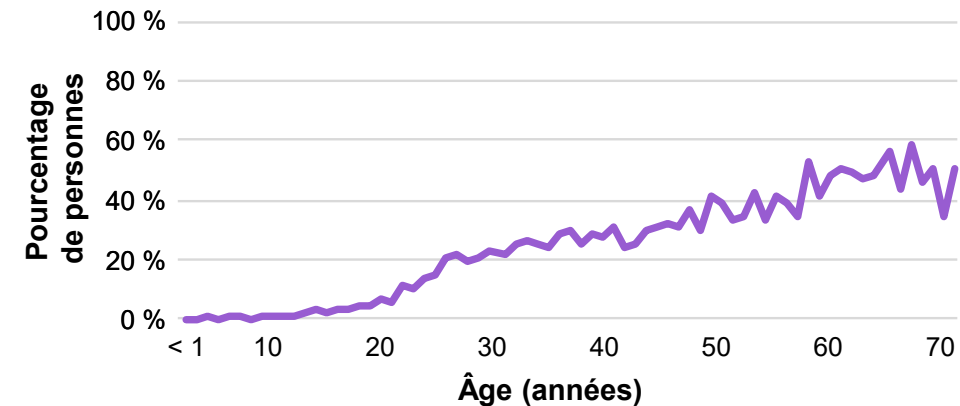
FK : fibrose kystique; CFTR : régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique.

Ostéopathie associée à la fibrose kystique (OAFK)

- Caractérisée par la réduction de la densité minérale osseuse (DMO), l'augmentation du taux de fractures et la cyphose¹
 - Les fractures les plus courantes sont celles des vertèbres et des côtes
 - Peut entraîner la cyphose et le déclin accéléré de la fonction pulmonaire
- **Causes possibles de l'OAFK¹**
 - Dysfonction de la protéine CFTR
 - Insuffisance pancréatique
 - Malnutrition et faible croissance
 - Carence en vitamine D, en vitamine K et en calcium
 - Diabète lié à la FK
 - Insuffisance d'hormone stéroïde sexuelle et puberté tardive
 - Inflammation chronique
 - Maladie pulmonaire modérée à grave
 - Manque d'exercice, particulièrement les exercices de port de poids
 - Consommation de tabac, d'alcool et de caféine
 - Greffe d'organes et traitement immunosuppresseur
 - Glucocorticoïdes et autres médicaments



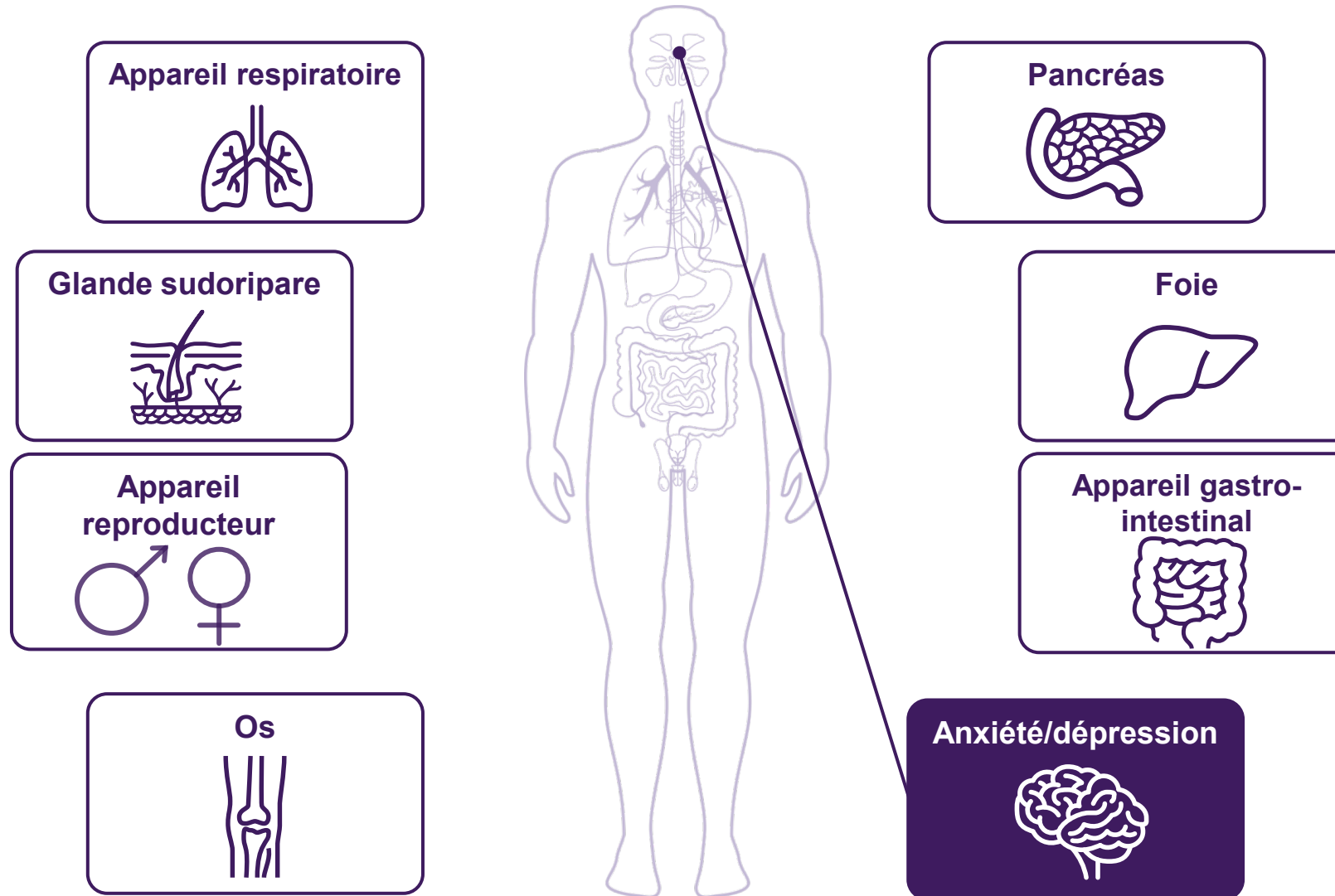
Ostéopathie (données américaines)³ (ostéopénie, ostéoporose ou fracture osseuse)



FK : fibrose kystique; CFTR : régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique.

1. Gore, A. P. et coll. *J Osteoporos.* 2010;2011:926045. 2. National Institutes of Health. Kyphosis. <https://medlineplus.gov/ency/article/001240.htm>. Consulté en mars 2023. 3. Cystic Fibrosis Foundation. Rapport de données annuelles du registre des patients 2021, 2022. <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-11/Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>. Consulté en mars 2023.

Manifestations cliniques de la FK

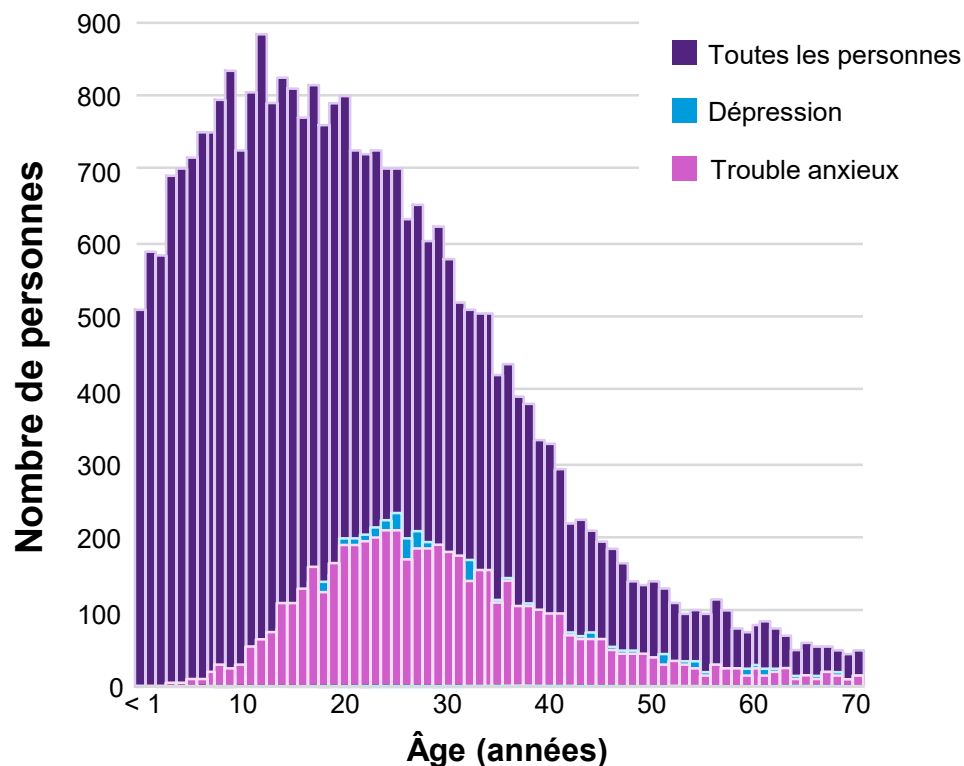


FK : fibrose kystique; CFTR : régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique.

Anxiété et dépression dans les cas de FK

La prévalence d'anxiété et de dépression est à son maximum au début de l'âge adulte lorsque la maladie pulmonaire montre souvent des aggravations¹

Anxiété et dépression chez les personnes atteintes de FK aux États-Unis¹



- Les symptômes de dépression et d'anxiété chez les adolescents et les adultes atteints de FK et leurs soignants étaient de 2 à 3 fois plus courants que dans les échantillons de la collectivité²
- Le stress psychologique chez les personnes atteintes de FK a été associé à une réduction de l'observance du traitement, à une réduction de la fonction pulmonaire, à une augmentation du nombre d'hospitalisations et à une réduction de la qualité de vie liée à la santé²

En 2021 au Canada, 654 (15,1 %) personnes atteintes de fibrose kystique présentaient une dépression ou une anxiété de complication enregistrée dans le registre de la FK. 75 de ces personnes étaient des enfants et 579 des adultes, soit 4,9 % de l'ensemble des enfants et 20,5 % dees adultes atteints de fibrose kystique³

FK : fibrose kystique; CFTR : régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique.

1. Cystic Fibrosis Foundation. Rapport de données annuelles du registre des patients 2021, 2022. <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-11/Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>. Consulté en mars 2023. 2. Quittner, A. L. et coll. *Thorax*. 2016;71:26-34. 3. Fibrose kystique Canada. (2023). Le registre canadien sur la fibrose kystique : rapport de données annuelles 2021. <https://www.cysticfibrosis.ca/registry/RapportsDeDonneesAnnuel2021.pdf> Consulté en mars 2023.

Résumé

1

La FK est une maladie génétique polysystémique qui touche plusieurs organes. Elle est causée par des mutations du gène *CFTR* qui influent sur la quantité et(ou) le fonctionnement de la protéine CFTR^{1,2}

2

Les canaux formés par les protéines CFTR transportent des ions, comme du chlorure et du bicarbonate, pour assurer l'équilibre hydrique et électrolytique dans les tissus épithéliaux partout dans l'organisme, par exemple dans les poumons, les sinus, le pancréas, l'intestin, les canaux biliaires, l'appareil reproducteur et les glandes sudoripares³

3

Les symptômes de la FK, qui se manifestent tout au long de la vie, sont très variables d'un patient à l'autre; la maladie pulmonaire constitue toutefois la principale cause de morbidité et de mortalité¹

FK : fibrose kystique; CFTR : régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique.

1. O'Sullivan, B. P. et Freedman, S. D. *Lancet*. 2009;373(9678):1891-1904. 2. Derichs, N. *Eur Respir Rev*. 2013;22(127):58-65. 3. MacDonald, K. D. et coll. *Pediatr Drugs*. 2007;9(1):1-10.