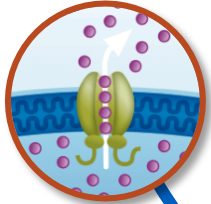


FK DUE À DES MUTATIONS ASSOCIÉES À UNE ACTIVITÉ RÉSIDUELLE DE LA PROTÉINE CFTR

Mutations du gène *CFTR* et anomalies de la protéine CFTR : La cause sous-jacente de la FK



Les mutations du gène *CFTR* peuvent entraîner des anomalies des canaux CFTR, lesquelles sont à l'origine de la FK¹.



Les mutations du gène *CFTR* peuvent réduire le transport du chlorure et d'autres ions (activité globale de la protéine CFTR) à travers les canaux CFTR en affectant¹⁻³ :

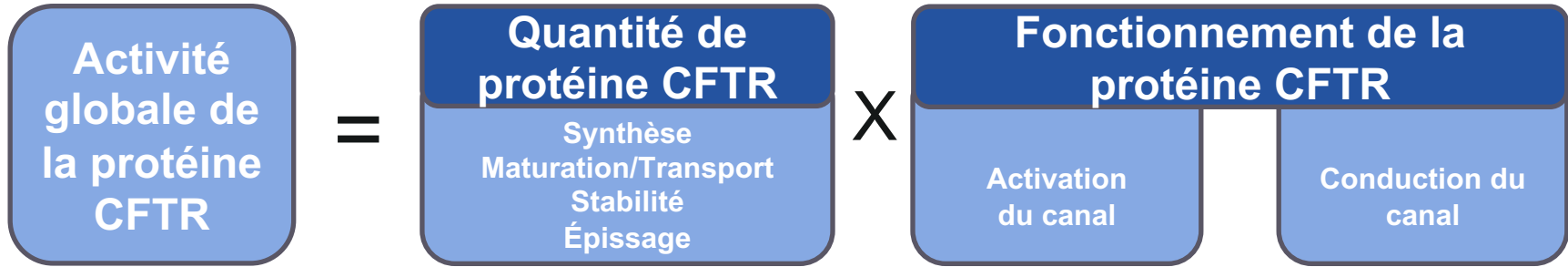
La quantité de canaux CFTR à la surface de la cellule
et(ou)

Le fonctionnement de la protéine CFTR à titre de canal de
transport des ions

Une réduction de la quantité et(ou) du fonctionnement des canaux CFTR entraîne des changements physiopathologiques dans les cellules épithéliales de nombreux organes, appareils et systèmes^{1,2,4}.

1. MACDONALD, K. D. et coll. *Paediatr Drugs* 2007;9:1-10. 2. ROWE, S. M. et coll. *N Engl J Med* 2005;352:1992-2001. 3. LOMMATZSCH, S. T. et Aris, R. *Semin. Respir Crit Care Med* 2009;30:531-8. 4. DAVIS, P. B. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:475-82.

L'effet des mutations sur l'activité globale de la protéine CFTR dépend de la quantité et du fonctionnement des protéines CFTR¹⁻⁵.



Quantité de protéine CFTR

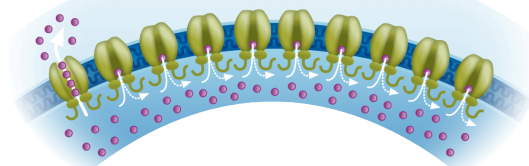
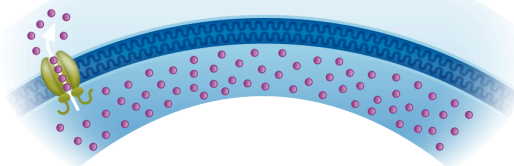
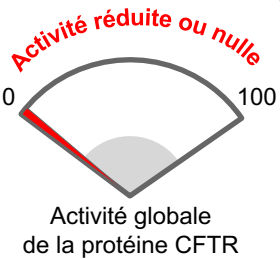
Fonctionnement de la protéine CFTR

Quantité réduite ou nulle de la protéine CFTR

Fonctionnement réduit ou nul de la protéine CFTR

à la surface de la cellule, entraînant une activité globale **réduite ou nulle** de la protéine CFTR

à la surface de la cellule, entraînant une activité globale **réduite ou nulle** de la protéine CFTR

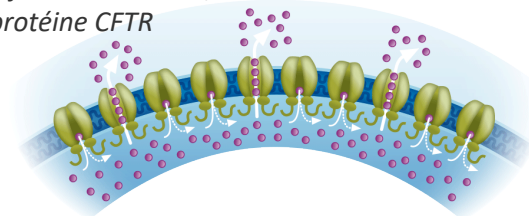
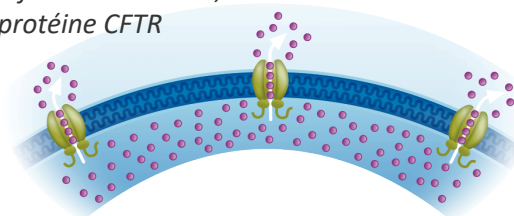
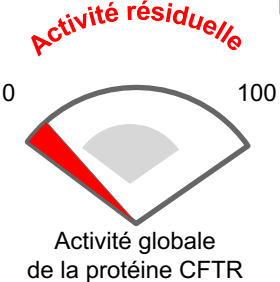


Quantité réduite de la protéine CFTR

Fonctionnement modéré de la protéine CFTR

à la surface de la cellule, entraînant une activité **résiduelle** de la protéine CFTR

à la surface de la cellule, entraînant une activité **résiduelle** de la protéine CFTR

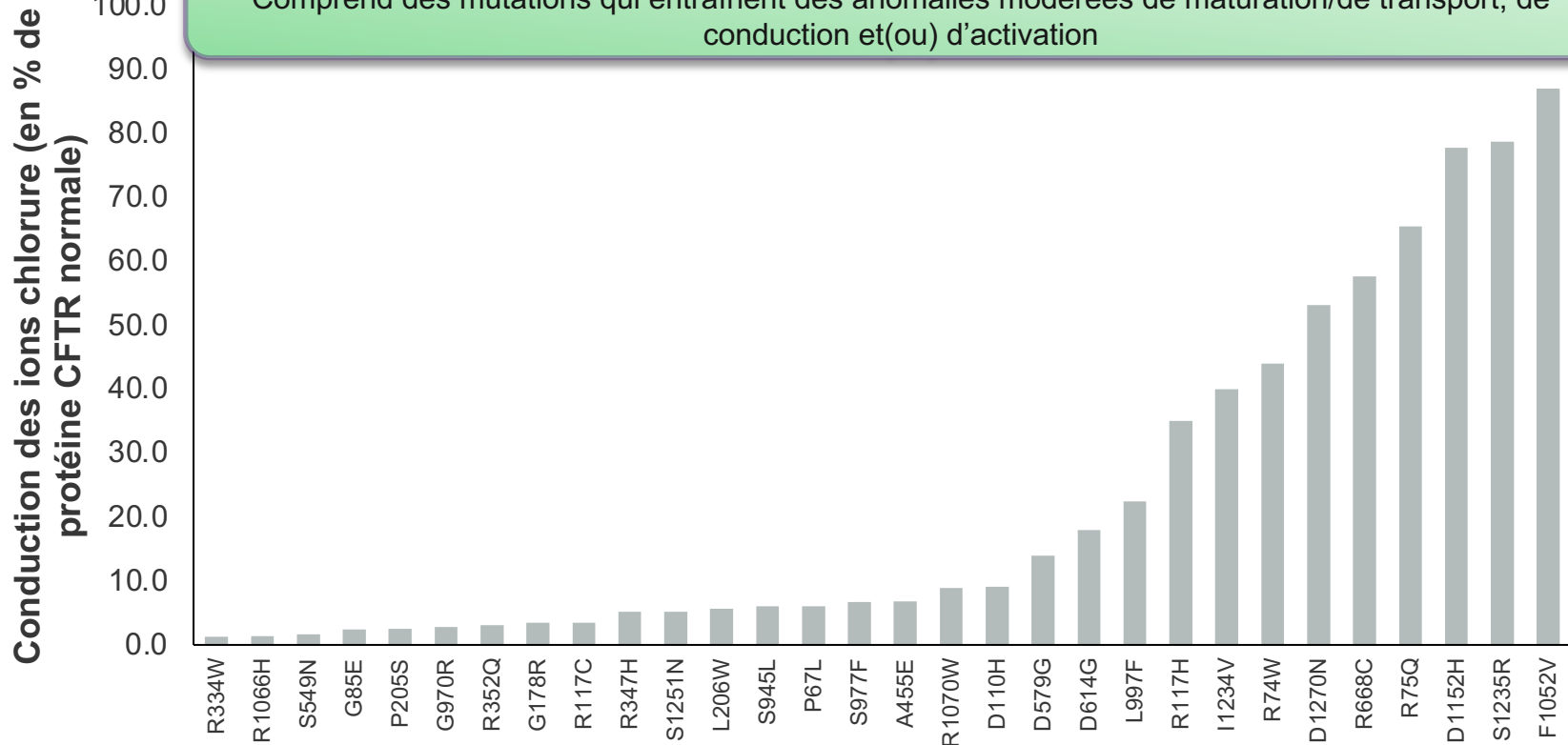


1. ZIELENSKI J. *Respiration* 2000;67:117-33; 2. MACDONALD, K. D. et coll. *Paediatr Drugs* 2007;9:1-10; 3. BOYLE, M. P. et DE BOECK, K. *Lancet Respir Med* 2013;1:158-63; 4. WELSH, M. J. et SMITH, A. E. *Cell* 1993;73:1251-4; 5. Castellani C. *J Cyst Fibrosis* 2008;7:179-96.

L'activité globale de la protéine CFTR varie selon le génotype mutant du gène *CFTR*

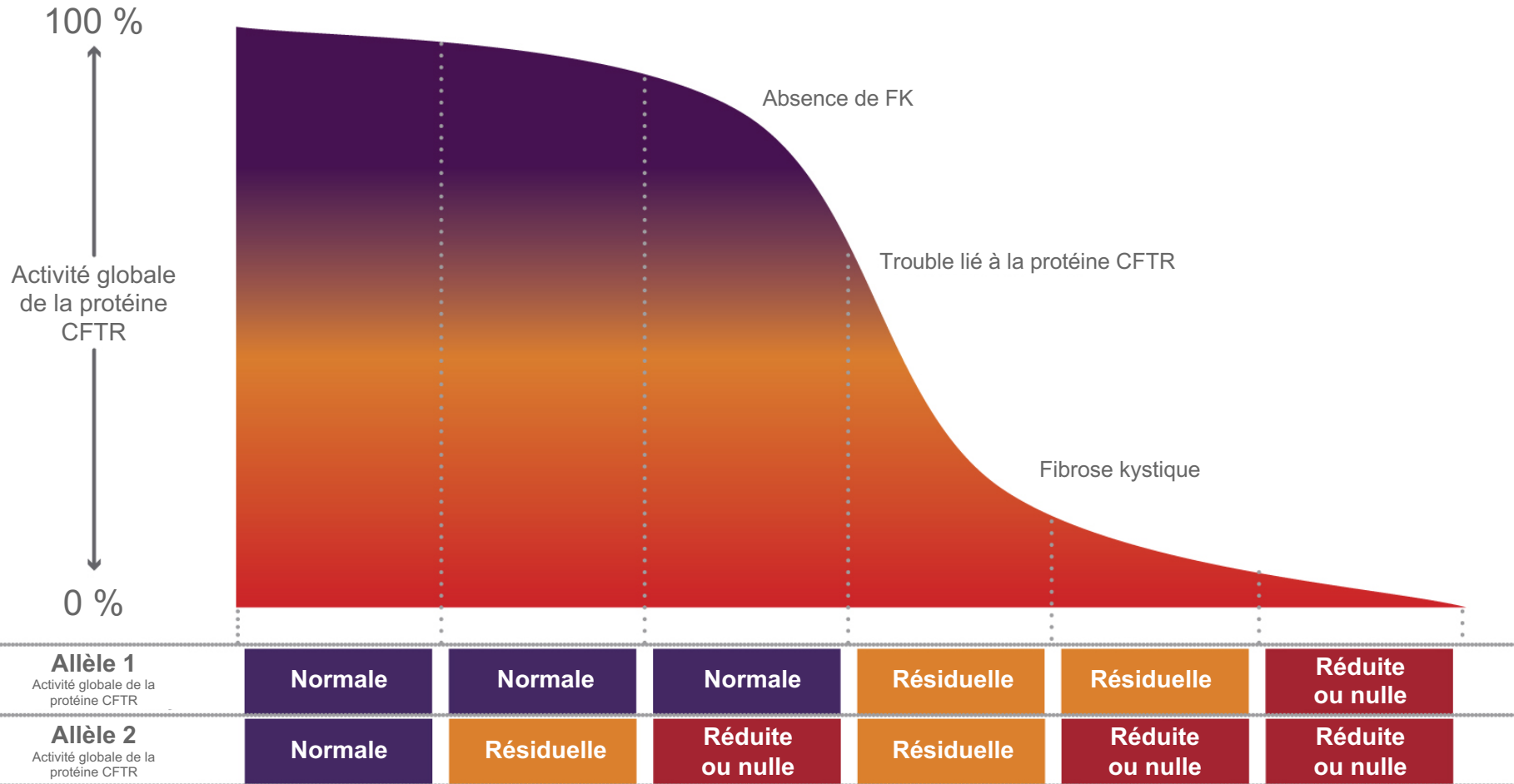
Activité résiduelle de la protéine CFTR

Comprend des mutations qui entraînent des anomalies modérées de maturation/de transport, de conduction et(ou) d'activation



Études en chambre de Ussing au moyen de cellules de glande thyroïde de rats Fischer (FRT)

Le génotype du gène *CFTR* des deux allèles est un déterminant de l'activité globale de la protéine CFTR et du phénotype de la FK

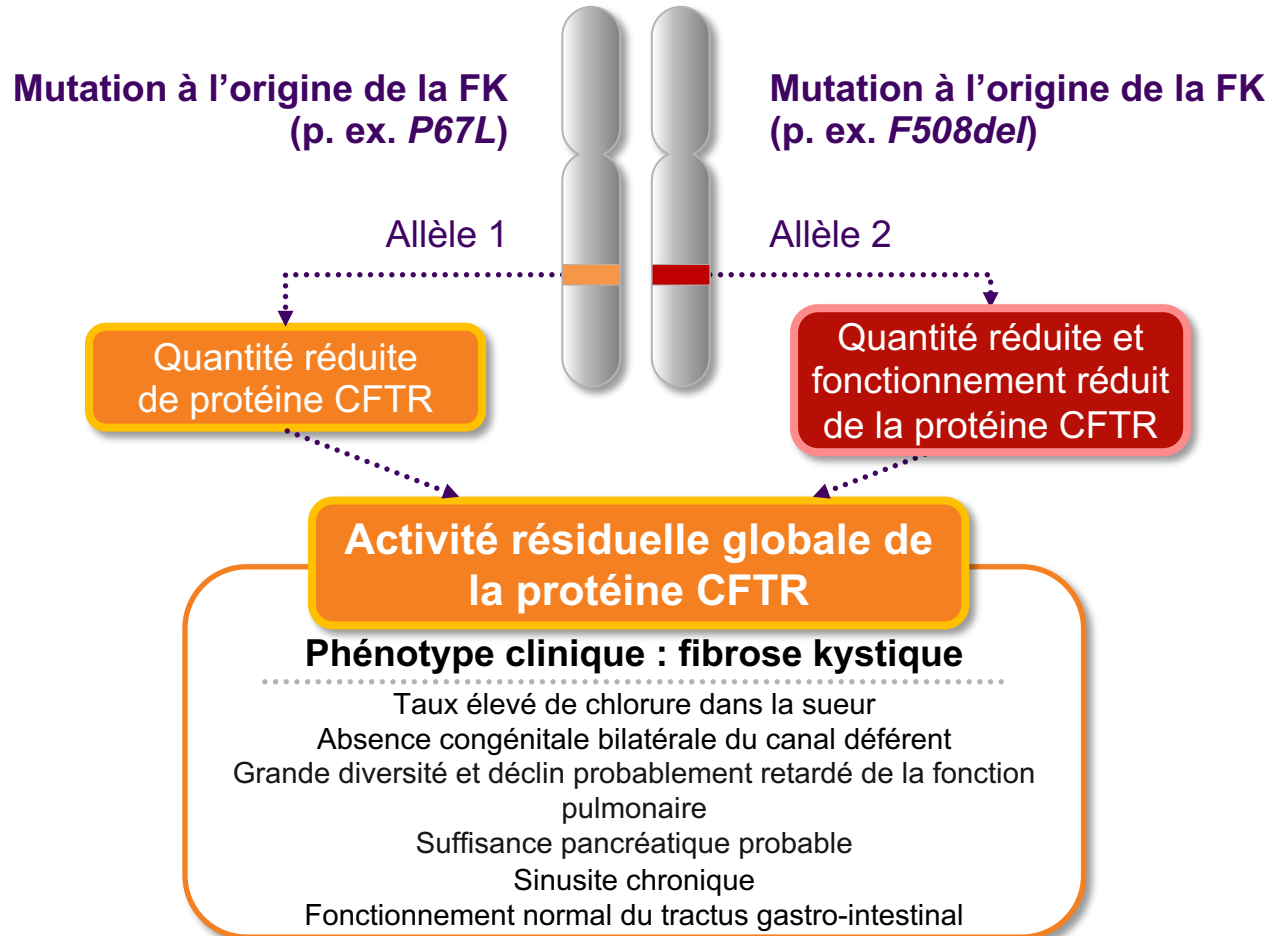


D'après ZIELENSKI J. *Respiration* 2000;67:117-33



Génotype et phénotype des personnes atteintes de FK présentant une activité résiduelle de la protéine CFTR

Exemple de génotype : *P67L/F508del*



Le phénotype de la FK est lui aussi influencé par des gènes modificateurs autres que le gène *CFTR* et des facteurs environnementaux.

1. BOYLE, M. P. et DE BOECK, K. *Lancet Respir Med* 2013;1:158-63; 2. GRIESENBACH, U. et coll. *Thorax* 1999;54(Suppl 2):S19-23; 3. ZIELENSKI J. *Respiration* 2000;67:117-33; 4. DAVIS, P. B. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:475-82; 5. WILSCHANSKI, M. et DURIE, P. R. *Gut* 2007;56:1153-63; 6. CASTELLANI, C. et coll. *J Cyst Fibrosis* 2008;7:179-96; 7. https://cftr2.org/mutations_history, consulté en avril 2020.

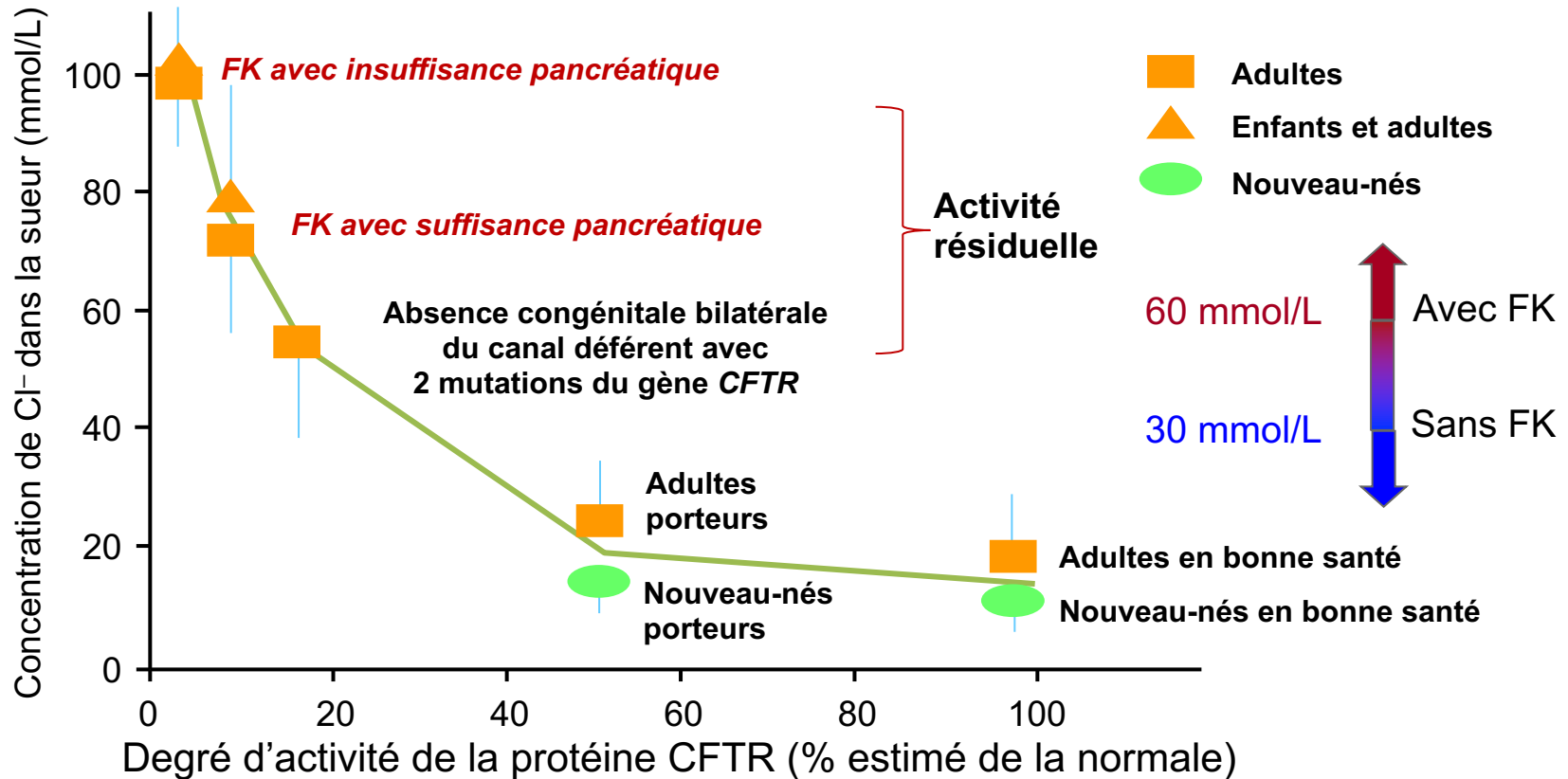
Les phénotypes cliniques sont hétérogènes chez les patients qui présentent une activité résiduelle de la protéine CFTR

	Masvidal	Genotype-Phenotype Consortium	Castaldo	Gilfillan	De Braekeleer	Antinolo
	2789+5G>A (n = 11)	Mutation R117H (n = 23)	D614G (n = 3)	P67L (n = 13)	A455E (n = 14)	R334W (n = 12)
Âge au moment du diagnostic, années (É.-T.)	21 (8)	10 (11)	40, 40, 31	23 (11)	6 (5)	15 (15)
Taux de chlorure dans la sueur, mmol/L (É.-T.)	103 (23)	82 (19)	79, 55, 97	57 (9)	79 (19)	96 (9)
VEMS prédit (É.-T.)	82 (31)	73 (22)	51, 84, 88		85 (17)	59 (27)
IP, %	27	13	SP, SP, IP	23	50	33
Colonisation par <i>Pseudomonas</i> , %	64	30	O, N, N		50	33

VEMS = volume expiratoire maximal par seconde; SP = suffisance pancréatique; IP : insuffisance pancréatique; N = non; O = oui.

- Taux inférieurs d'insuffisance pancréatique
- Concentration des ions chlorures dans la sueur très variable
- Fonction pulmonaire très variable

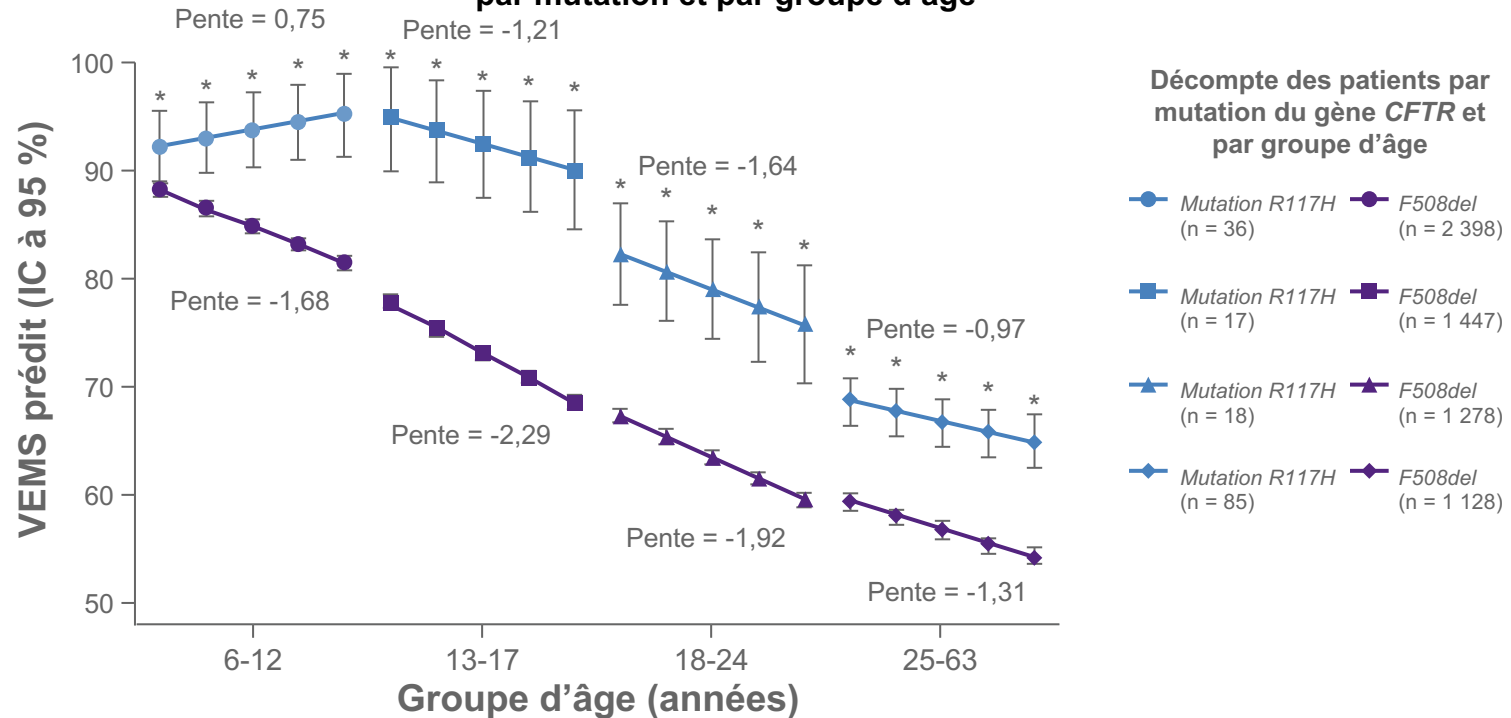
Le taux de chlorure dans la sueur et la fonction pancréatique sont des indicateurs de l'activité de la protéine CFTR



Remarque : Trois hypothèses importantes ont été émises : 1) les taux de chlorure dans la sueur permettent de **prédire** le degré d'activité de la protéine CFTR; 2) l'activité de la protéine CFTR serait de 100 % chez les personnes en bonne santé; 3) l'activité de la protéine CFTR serait de 50 % chez les porteurs de la maladie.

La maladie pulmonaire chez des patients atteints de FK et l'activité résiduelle de la protéine CFTR peuvent être retardées, mais pas atténuées comparativement à ce qui se passe chez des patients qui sont homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*

Point d'intersection estimé et pentes à 4 ans du pourcentage des valeurs prédites du VEMS par mutation et par groupe d'âge



* $p < 0,001$.

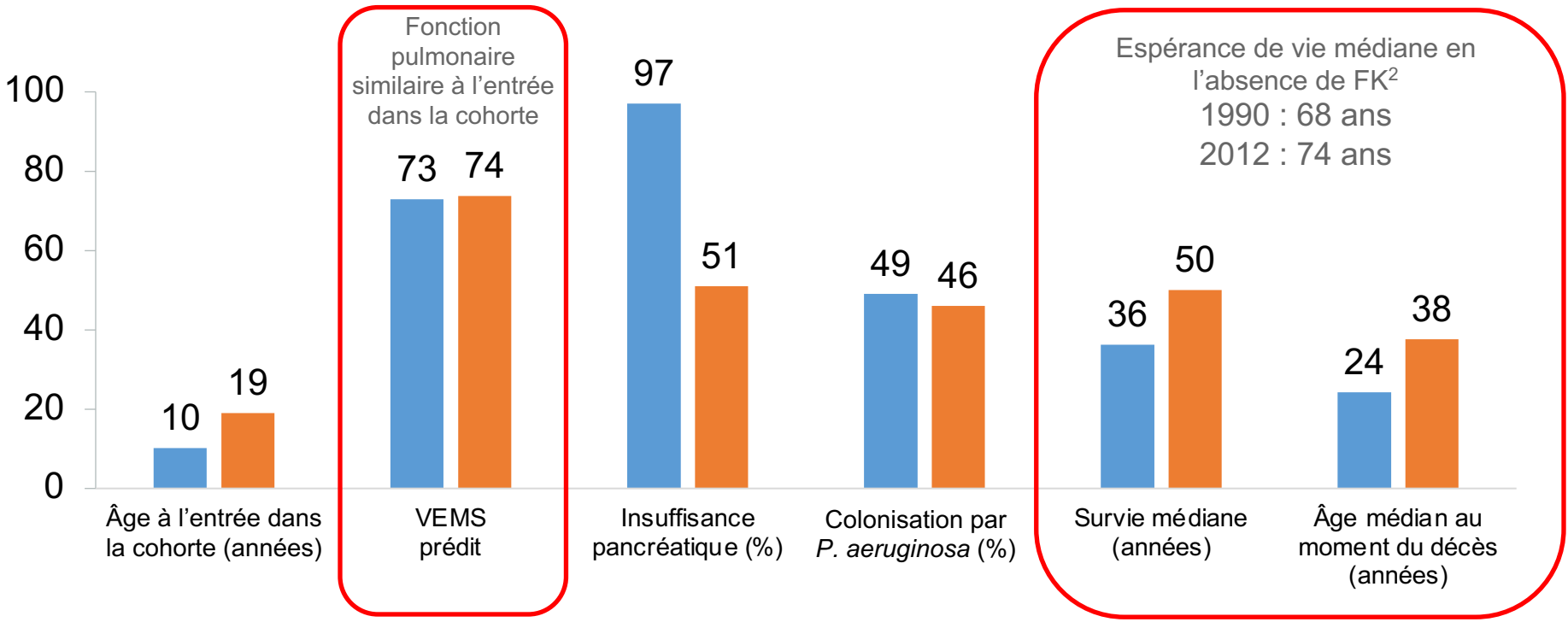
Chaque point de données représente une année d'étude. Les barres représentent les erreurs-types. Les points d'intersection et les pentes ne sont pas ajustés en fonction de l'âge.

- Les patients atteints de FK âgés de 6 à 12 ans avec le génotype *R117H* ayant une activité résiduelle ne présentaient pas de déclin de la fonction pulmonaire sur une période de 4 ans comparativement à des patients homozygotes pour la mutation *F508del* et appariés en fonction de l'âge.
- Toutefois, les patients avec des génotypes ayant une activité résiduelle dans des groupes d'âge de personnes plus âgées présentaient un déclin de la fonction pulmonaire comparable à celui des patients homozygotes pour la mutation *F508del* et appariés en fonction de l'âge.

Une fois que les symptômes apparaissent, l'espérance de vie et la fonction pulmonaire des patients avec des phénotypes ayant une activité résiduelle sont comparables à celles de patients présentant une activité minimale

Caractéristiques par phénotype^{1*}

■ Phénotype « grave » (n = 14 525) ■ Phénotype « fonction résiduelle » (n = 1 126)



*Les caractéristiques cliniques ont été évaluées durant l'année d'entrée dans la cohorte et ont fait l'objet d'un suivi entre 1993 et 2002¹.
 Mutations graves pour les deux allèles : G542X, R553X, W1282X, R1162X, 621-1G>T, 1717-1G>A, 1078T, 3659delC, F508del, I507del, N1303K, S549N, G85E, G551D et R560T.
 Mutations associées à une activité résiduelle pour au moins 1 allèle : R117H, R334W, R347P, 3849+10KbC>T, 2789+5G>A et A455E.
 Pa = *Pseudomonas aeruginosa*

1. MCKONE, E. F. et coll. *Chest*. 2006;130(5):1441-1447. 2. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ. Statistiques sanitaires mondiales, 2014.



Sommaire

- En date du 10 janvier 2020, un total de 432 variantes figuraient sur le site Web CFTR2, dont 352 causent la FK¹.
- Certaines mutations du gène *CFTR* sont associées à une perte presque totale de l'activité de la protéine CFTR alors que d'autres sont associées à une activité résiduelle.
- Le phénotype d'un patient est surtout lié à l'effet des mutations sur l'activité de la protéine CFTR.
- Les phénotypes sont variables chez les patients présentant des mutations associées à une activité résiduelle de la protéine CFTR.
- Les patients présentant des phénotypes ayant une activité résiduelle de la protéine CFTR peuvent être diagnostiqués plus tard dans la vie que les patients homozygotes pour la mutation *F508del*, mais la survie médiane reste toujours inférieure à celle de la population mondiale globale non atteinte de FK.

1. https://cftr2.org/mutations_history, consulté en avril 2020.