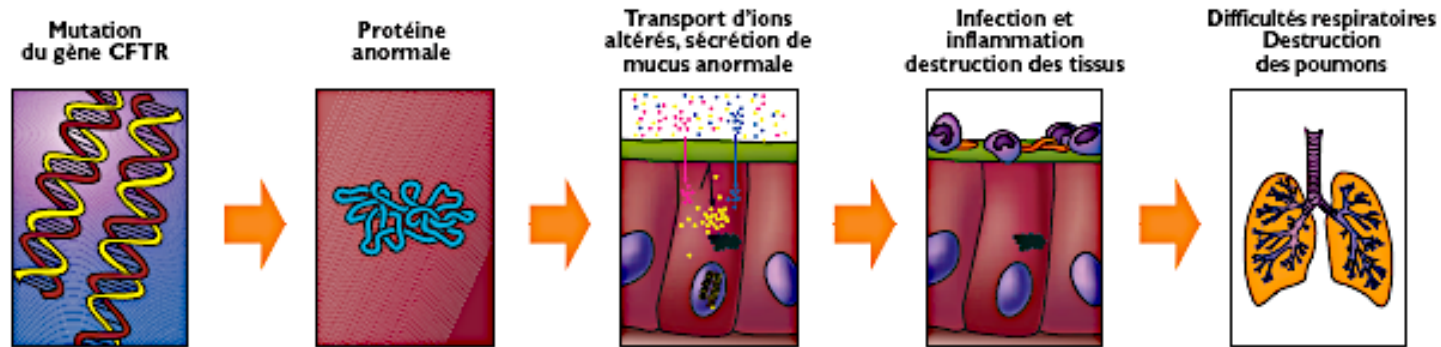


## Quoi ?

La molécule CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) est un canal de la membrane plasmique : ce canal laisse passer les ions Cl<sup>-</sup> vers l'extérieur de la cellule. Lors de la mucoviscidose, les canaux sont bloqués suite à la mutation du gène du canal ce qui altère sa fonction donc cela entraîne la déshydratation du mucus qui est plus visqueux ainsi qu'une quantité excessive de NaCl dans ce mucus.

## Où ?

son gène s'exprime surtout dans les cellules épithéliales responsables de la production de mucus dans les poumons, les glandes sudoripares, le pancréas ou les glandes sexuelles par exemple.



## LE GENOTYPE

Comparaison d'une partie de la séquence nucléotidique de deux allèles et des séquences des acides aminés correspondant à ce fragment de gène :

SVT 2nde, collection Éric Périlleux, Nathan.

allèle normal	G-A-A-A-T-A-A-C-A-T-C-T-T-T-G-G-T-G-G-T-T-C-C
séquence de la protéine CFTR normale	Glu-Asn-Ile-Ile-Phe-Gly-Gly-Ser
allèle mucoviscidose	G-A-A-A-T-A-A-C-A-T-----T-G-G-T-G-G-T-T-C-C
séquence de la protéine CFTR anormale	Glu-Asn-Ile-Ile----Gly-Gly-Ser

Dans le génotype normal, les nucléotides CTT sont présents ainsi que l'acide aminé Phe alors que dans le génotype mutant, les nucléotides et l'acide aminé sont absents donc il y a une anomalie. Cette anomalie rend la molécule CFTR inopérante.

deltaF508 = mutation la plus fréquente

## LA MUCOVISCIDOSE : UNE MALADIE MONOGENIQUE (fréquence : 1 naissance / 4600 en France)

### LES NIVEAUX DE PHENOTYPES SUCCESSIFS

La détermination se fait dans le sens : moléculaire ---> cellulaire ----> macroscopique

niveau de phénotype	caractéristiques observables à l'oeil nu ou non
<b>phénotype moléculaire</b>	Synthèse d'une protéine CFTR différente de la protéine normale par la perte d'un seul acide aminé ; protéine détruite par la suite.
<b>phénotype cellulaire</b>	Sécrétion d'un mucus anormalement épais, de mauvaise qualité (visqueux), abondant par les cellules laissant moins circuler et éliminer les bactéries localement qui du coup stagnent et peuvent entraîner des inflammations de la muqueuse
<b>phénotype macroscopique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>au niveau pulmonaire</b> : obstruction des voies respiratoires, à l'origine d'infections des voies respiratoires pouvant détruire le tissu pulmonaire</li> <li>- <b>au niveau digestif pancréatique</b> : Canaux biliaires et pancréatiques bouchés, formation d'un bouchon intestinal, à l'origine de problèmes digestifs (dans 85% des cas : anomalies des enzymes digestives)</li> <li>- <b>au niveau digestif hépatique (foie)</b> : anomalies de la sécrétion de la bile qui émulsionne les acides gras pour faciliter leur digestion (5% des cas)</li> <li>- <b>au niveau des glandes sudoripares</b> : le canal CFTR sert à la réabsorption des ions Cl<sup>-</sup> : le canal muté non fonctionnel entraîne donc un excès &gt; 60 mmol.L<sup>-1</sup> dans la sueur)</li> <li>- <b>au niveau du tractus génital</b> : bouchon muqueux dans le col utérin chez les femmes dans 95% des cas chez l'homme, infertilité masculine due à l'absence de canaux déférents</li> </ul>

### LA THERAPIE & LES TRAITEMENTS CLASSIQUES

Les patients atteints de mucoviscidose doivent suivre des traitements médicamenteux quotidiens, à hauteur d'une vingtaine de gélules, et pour la plupart d'entre eux, une ou plusieurs séances d'aérosols.

Les traitements suivis permettent d'agir :

Liens :

<http://www.vaincrelamuco.org>

éducation thérapeutique en vidéo :

[http://www.vaincrelamuco.org/ewb\\_pages/e/education\\_therapeutique.php](http://www.vaincrelamuco.org/ewb_pages/e/education_therapeutique.php)

- sur les difficultés digestives
- sur les difficultés respiratoires
- sur les carences vitaminiques
- sur les risques d'infection et les infections avérées

### La kinésithérapie respiratoire

Celle-ci a pour objectif d'améliorer le drainage des sécrétions qui, en s'accumulant dans les voies aériennes, sont sources de surinfection et de troubles ventilatoires. Elle est indiquée dès le diagnostic, adaptée à l'âge de l'enfant, à l'évolution de la maladie, aux complications possibles. Le caractère quotidien, astreignant de ce traitement oriente de plus en plus vers des méthodes actives d'autodrainage. Ceci nécessite une éducation de la famille puis de l'enfant dans laquelle le kinésithérapeute joue un rôle essentiel.

De grandes étapes ont permis d'augmenter la durée de survie de 6 ans en 1960 à 42 ans actuellement et d'en améliorer la qualité : l'antibiothérapie intensive, les extraits pancréatiques gastroprotégés, le traitement des facteurs de détérioration pulmonaire, et la réadaptation respiratoire. De nombreux espoirs reposent sur la thérapie génique.

<http://www2.ac-lyon.fr/enseigne/biologie/spip.php?article123>

Lorsque la fonction respiratoire se dégrade de façon importante, la greffe des poumons est envisagée. Elle est aujourd'hui l'ultime recours thérapeutique permettant de prolonger la vie de patients dont le pronostic vital est engagé.

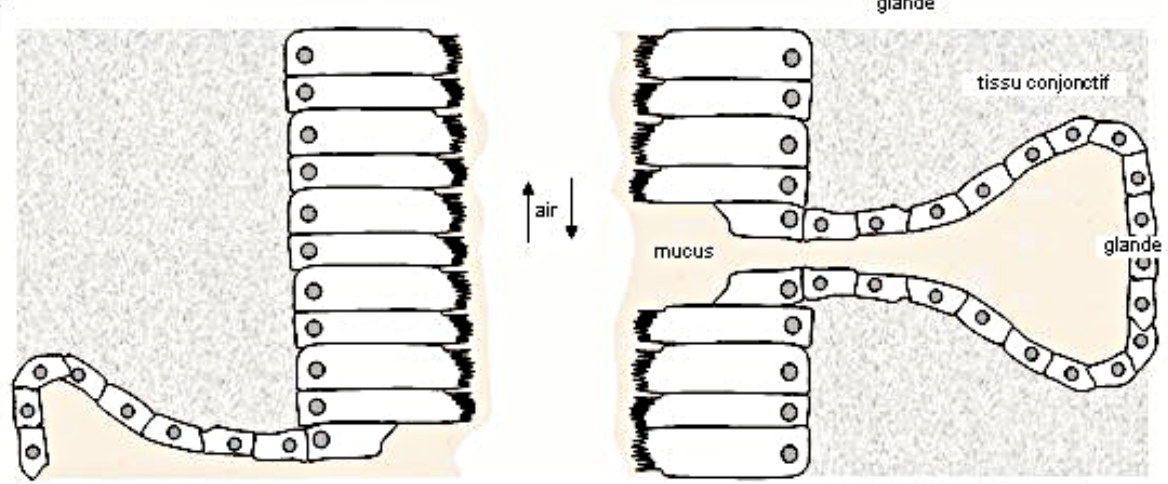
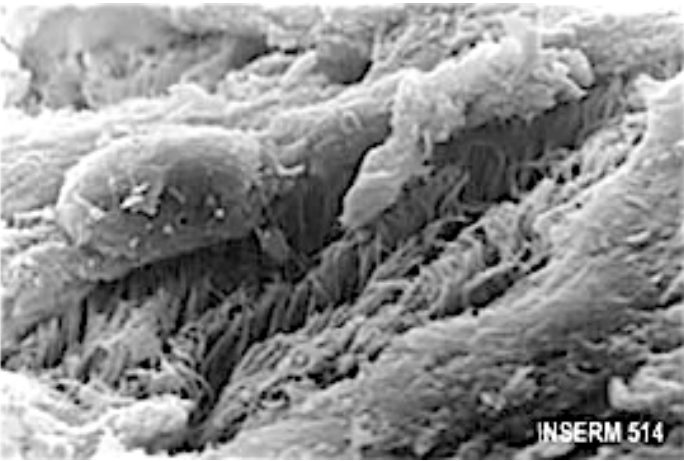
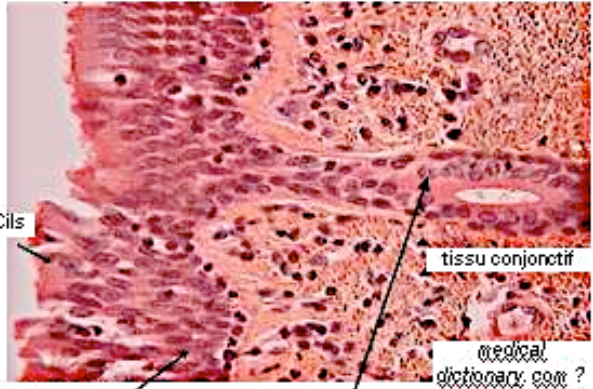
#### **Etre greffé : un projet à construire**

La transplantation, si elle reste une aventure non dénuée de risques, n'en demeure pas moins une solution pleine d'espoir pour de nombreux patients. Les progrès des techniques chirurgicales, de l'anesthésie et des traitements contre le rejet et les infections sont constants, permettant des réussites à long terme et une amélioration notable de la qualité de vie. Aujourd'hui, le bénéfice de la greffe sur l'espérance et la qualité de la vie ne fait aucun doute. Il va encore augmenter. Nombreuses sont les questions qui marquent les étapes de ce projet, depuis l'inscription jusqu'au suivi à long terme : En quoi consiste la greffe en cas de mucoviscidose ? Quand l'envisager ? Comment gérer l'attente, le retour chez soi, l'après-greffe ? La greffe est une thérapeutique qui nécessite d'être réfléchie et mûrie progressivement. Afin d'aider à cette réflexion, Vaincre la Mucoviscidose a édité une brochure d'information complète, à l'attention des patients et de leur famille. D'après les données 2011 du Registre Français de la Mucoviscidose, 529 patients atteints de mucoviscidose vivaient avec un organe greffé (essentiellement une greffe pulmonaire), soit 8,8% de l'ensemble des patients. On estime que ce chiffre devrait atteindre 10 à 15% d'ici 2015 et 97 greffes des poumons ont été pratiquées en France sur des patients atteints de mucoviscidose. L'activité de greffe pulmonaire a très nettement augmenté ces dernières années, passant à 324 (greffe pulmonaire et cardio-pulmonaire) en 2011, soit 50% en plus en 3 ans.

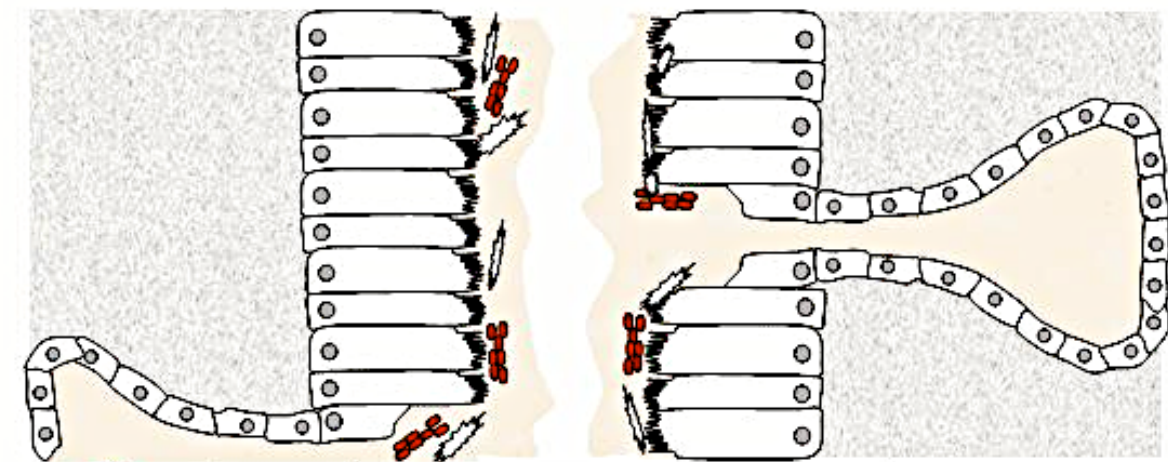
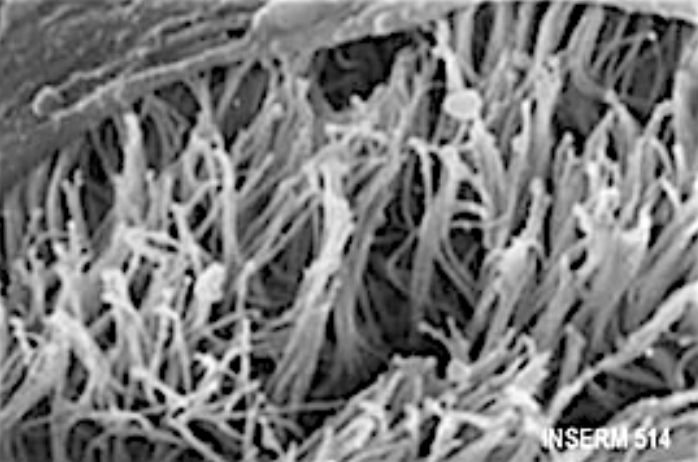
<http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2011/accueil.htm>

Attention : certains de ces chiffres, et notamment ceux concernant la survie après greffe, prennent en compte l'ensemble des patients greffés depuis les débuts de l'activité de greffe pulmonaire (1985). Ils ne doivent donc pas être pris comme référence pour ce qui attend un patient greffé aujourd'hui, avec les connaissances et les pratiques médicales actuelles.

(ci-contre et ci-dessous)  
 L'épithélium pulmonaire au niveau d'une bronchiole, cas d'une personne normale. L'épithélium pulmonaire est formé de cellules épithéliales parfois regroupées en glandes. Ces cellules fabriquent le mucus.

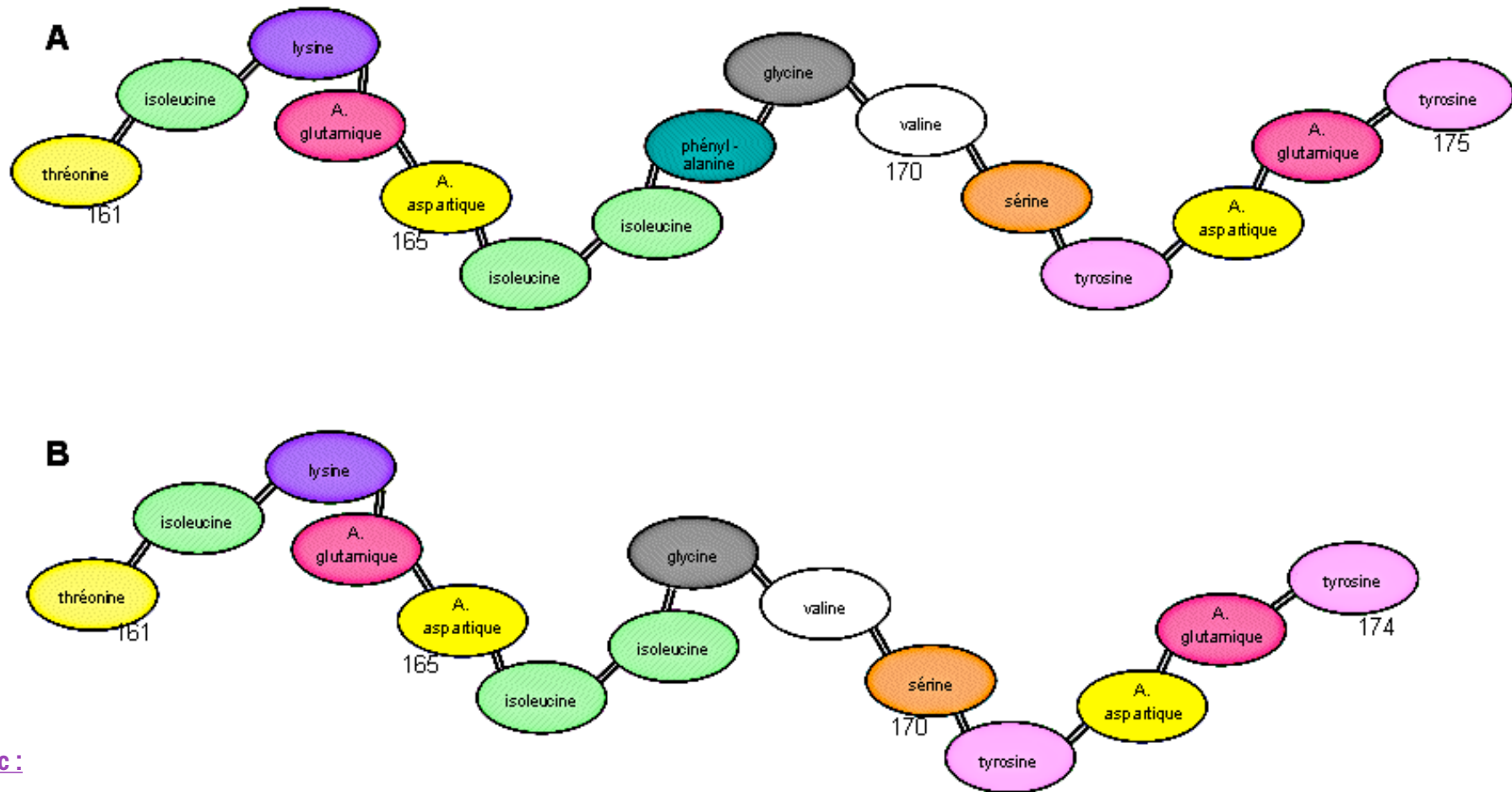


cas d'une personne NON atteinte



cas d'une personne atteinte de mucoviscidose

comparaison de la portion "critique" de la protéine CFTR fonctionnelle (A) et non fonctionnelle (B) à partir de l'acide aminé n°161 – la protéine CFTR fonctionnelle possède 1480 acides aminés –



**Diagnostic :**

**1<sup>er</sup> diagnostic :** test de la sueur, mesurant la quantité de sel NaCl (chlore Cl-) dans la sueur

**2<sup>è</sup> diagnostic :** test génétique de confirmation : recherche de la ou les mutations du gène de la CFTR sur les chromosomes 7

# Phénotype macroscopique de la mucoviscidose

**PEAU**  
Sueur riche en sel

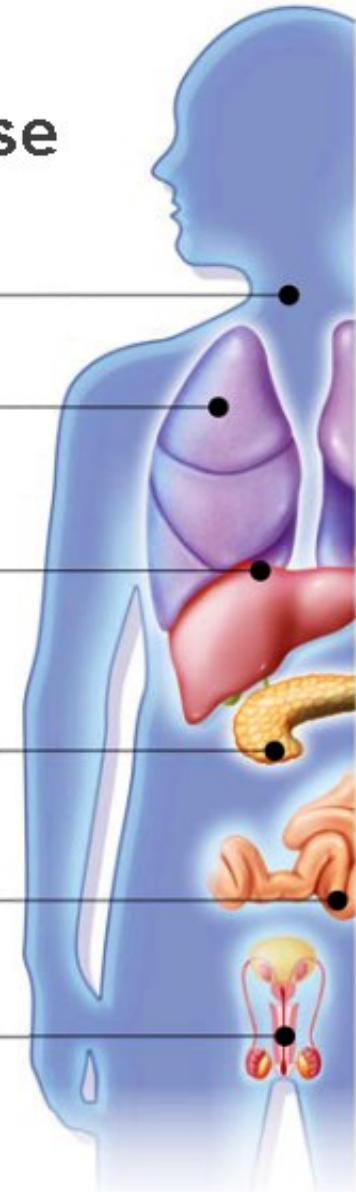
**POUMONS**  
Obstruction des bronches  
Insuffisance respiratoire  
Infections

**FOIE**  
Destruction des voies biliaires  
Perturbation de la digestion

**PANCREAS**  
Obstruction des canaux pancréatiques  
Blocage des enzymes digestives

**INTESTIN**  
Obstruction par un épais bouchon

**ORGANES GENITAUX**  
Absence de canaux déférents  
Infertilité par épaissement de la glaire cervicale

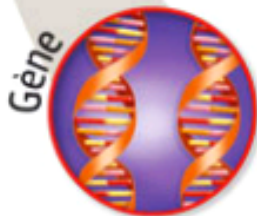


2

Son rôle, qui consiste à servir de canal dans le transport d'ions chlore et sodium, est altéré



Cette protéine devient anormale

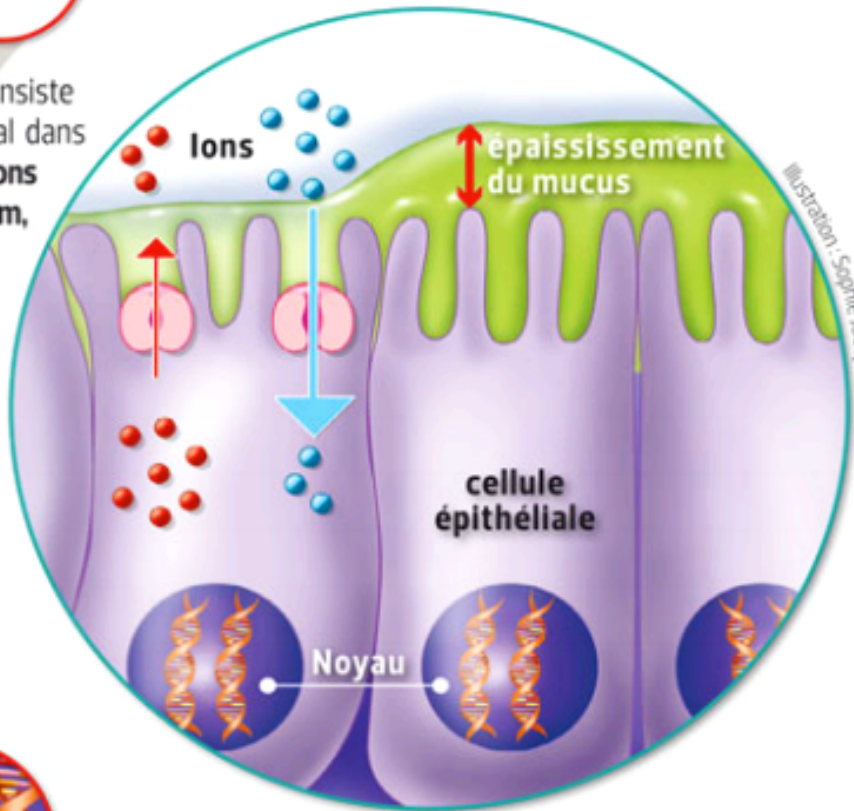
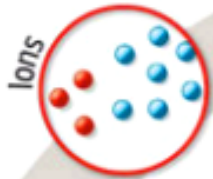


1

Mutations génétiques d'un gène qui fabrique la protéine membranaire CFTR

3

Le déséquilibre entre les ions entraîne la déshydratation et l'épaississement du mucus, avec accumulation de micro-organismes et libération de toxines



4

Les conséquences sur... ... la peau :

Sueur riche en sel

... les poumons :

Obstruction des bronches, infection, insuffisance respiratoire

... le foie :

Destruction des voies biliaires, perturbation de la digestion

... le pancréas :

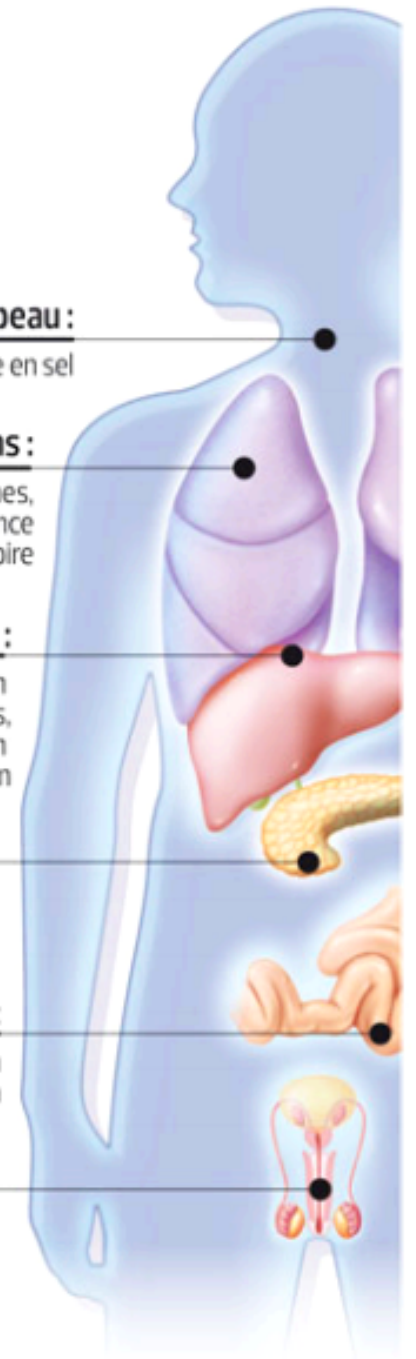
Obstruction des canaux pancréatiques, blocage des enzymes digestives

... l'intestin :

Obstruction par un épais bouchon

... les organes génitaux :

Absence de canaux déférents, infertilité



## UNE MALADIE DES MUCUS VISQUEUX

Probabilité pour un couple d'hétérozygotes d'avoir un enfant malade

Gamètes de la mère \ Gamètes du père	<b>A</b> 50%	<b>a</b> 50%
<b>A</b> 50%	<b>AA</b> [A] 25%	<b>Aa</b> [A] 25%
<b>a</b> 50%	<b>aA</b> [A] 25%	<b>aa</b> [a] 25%

Probabilité pour un individu n'ayant aucun antécédent de mucoviscidose d'être hétérozygote

Gamètes de la mère \ Gamètes du père	<b>A</b> fréquence p	<b>a</b> fréquence q
<b>A</b> fréquence p	<b>AA</b> [A] fréquence p <sup>2</sup>	<b>Aa</b> [A] fréquence pq
<b>a</b> fréquence q	<b>aA</b> [A] fréquence pq	<b>aa</b> [a] fréquence q <sup>2</sup>