

## **Mucoviscidose** (mucus visqueux)

## **Fibrose kystique du pancréas** (Cystic fibrosis)

### Maladie génétique

- **Fréquente dans les populations blanches d'Europe et d'Amérique du Nord**
  - La plus fréquente des maladies génétiques potentiellement graves dès l'âge pédiatrique
  - Incidence 1/3500 naissances (en France, entre 1/4000 et 1/5000)
  - Prévalence : 5 à 6000 cas en France

## Maladie génétique

- **Autosomique**

Touche également les deux sexes

- **Récessive**

Les hétérozygotes (parents) ont un phénotype normal (ils ne présentent aucun de signe de la maladie)

- **Liée à des mutations du gène CFTR**

(CF Transmembrane conductance Regulator)

Bras long du chromosome 7

présentation mucos 2004

3

## Maladie génétique potentiellement grave

- **Peut toucher la totalité des organes**

Atteinte essentiellement respiratoire et digestive

- **Progrès considérables dans les traitements symptomatiques** (qui ne corrigent pas le défaut fondamental)

Médiane < 5 ans années 60, actuellement > 32 ans  
Morbidity et surmortalité restent importantes, mais...

Espérance de vie > 40 ans (avec les traitements actuels)

- **Progrès attendus :**

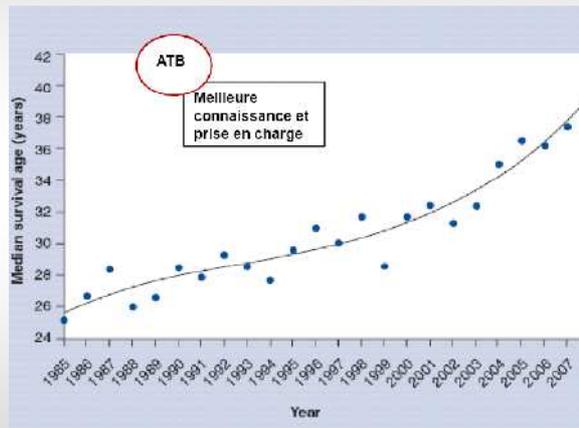
**Traitements symptomatiques**

**Retombées de la découverte du gène**

présentation mucos 2004

4

## Médiane de survie

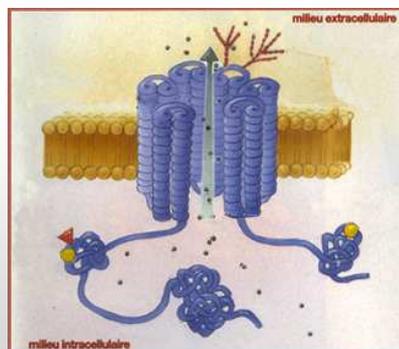


présentation mucu 2004

5

## Protéine CFTR

- **Canal chlore contrôlé par l'AMP cyclique**
  - Régulation d'autres canaux ioniques
  - Équilibre hydro-électrolytique et rhéologique des sécrétions
  - Taux de chlore sudoral
- **Autres fonctions**, aussi importantes, moins bien précisées ou encore discutées



présentation mucu 2004

6

## Gène CFTR : Mutations

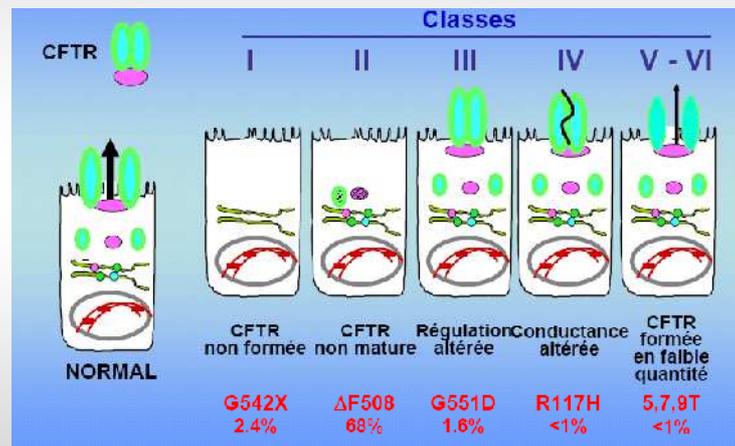


- **Plus de 1600 répertoriées le long du gène**
  - **ΔF 508** (> 60 % des allèles )  
Délétion de 3 nucléotides => perte phénylalanine en position 508
  - **G551D, S549I, A455E et G542X**  
Dix à 20 % des mutations non-ΔF 508  
Autres allèles, beaucoup plus rares
- **Absence de protéine CFTR fonctionnelle au pôle apical des cellules épithéliales**

présentation mucu 2004

7

## Gène CFTR : Mutations



présentation mucu 2004

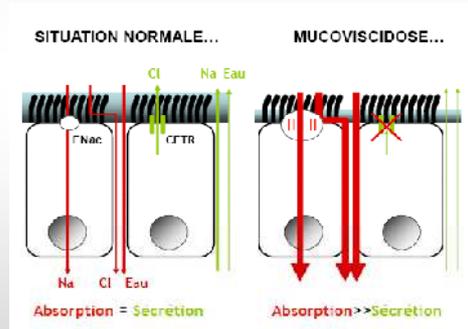
8

## Mucoviscidose : Atteinte respiratoire

### Anomalies du transport des ions

Défaut de sécrétion de  $\text{Cl}^-$ , absorption exagérée de  $\text{Na}^+$  et d'eau

- Anomalies des ddp
- Déshydratation des sécrétions
- Réduction la phase sol du film séromuqueux
- Entrave à l'épuration mucociliaire, stase et
- Surinfection...

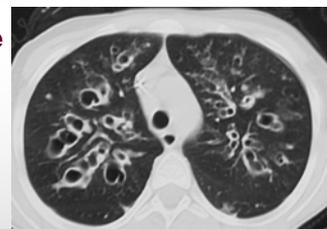


présentation mucu 2004

9

## Atteinte respiratoire : évolution

- ⇒ **Absence de CFTR**
  - Anomalies du mucus (épais et visqueux)
  - Infection microbienne (spécifique)
    - S. aureus, P. aeruginosa...*
  - Réaction inflammatoire exagérée
- ⇒ **Altération ± rapide du poumon**
- ⇒ **Engage**
  - Pronostic vital (> 70 % des décès)
  - Qualité de la survie



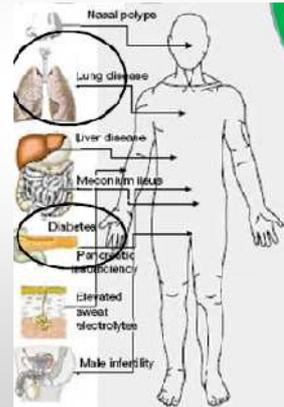
présentation mucu 2004

10

## Mucoviscidose : Autres atteintes

### Absence de CFTR $\Rightarrow$ sécrétions visqueuses

- **Obstruction des canaux pancréatiques**  
Insuffisance pancréatique exocrine  
Destruction progressive du pancréas  
Diabète insulino-dépendant  
Élévation de la TIR dans le sang du nouveau né
- **Sécrétions intestinales anormales**  
Bouchons méconiaux ou stercoraux  
Anomalies de la motricité
- **Sécrétions biliaires anormales**  
Obstruction des canaux biliaires  
Formation de lithiases
- **Sécrétions épидидymaires anormales**  
Obstruction puis atésie des déférents



présentation mucov 2004

## Atteinte respiratoire : évolution

### Bronchopneumopathie chronique obstructive

- **Pratiquement constante au cours de l'évolution naturelle**
- **Premiers signes < 3 mois 2 fois /3, <1 an 9 / 10**
- **Peut manquer (du fait notamment des traitements préventifs)**  
L'absence n'exclut pas une apparition ultérieure

#### $\Rightarrow$ Insuffisance Respiratoire Chronique

En quelques mois à plusieurs dizaines d'années

De plus en plus rare à l'âge pédiatrique



présentation mucov 2004

12

## Atteinte respiratoire : symptômes initiaux

### Pas toujours très spécifiques

(sauf association aux troubles digestifs ou de croissance)

#### ⇒ Rhino bronchites récidivantes

- \* parfois sifflantes
- \* trop fréquentes ?

#### ⇒ Toux

- \* très évocatrice quand permanente, grasse, productive
- \* peut simuler une coqueluche
- \* se limiter à un raclement de gorge
- \* parfois associée à une polypnée ou un wheezing

présentation mucos 2004

13

## Atteinte respiratoire : symptômes initiaux

#### ⇒ Expectoration

- \* Surtout si elle est mucopurulente ou purulente  
(les sécrétions sont habituellement muqueuses dans « l'asthme » du nourrisson)

#### ⇒ Auscultation

- \* Pauvre
- \* Râles de tous calibres (sous crépitants)
- \* Diffus ou en foyer
- \* Asymétrie, territoire silencieux

présentation mucos 2004

14

## Atteinte respiratoire : évolution

### ⇒ Latence

Souvent prolongée avec les traitements préventifs

### ⇒ Bronchites répétées

Intervalles très variables : mois, années

### ⇒ Bronchite chronique hyper sécrétante et suppurée

#### \* Toux et expectoration chroniques

#### \* Exacerbations

gravité variable

sans facteur déclenchant évident, parfois une virose

dégradation variable de l'état respiratoire « de base »

présentation mucos 2004

15

## Atteinte respiratoire : exacerbations

### ▪ Bruyantes

- Bronchite aiguë
- Hémoptysie ou Insuffisance cardiorespiratoire

### ▪ Moins spectaculaires

- Simple modification de la séméiologie respiratoire
  - Toux, dyspnée, tolérance de l'exercice
  - Volume ou purulence de l'expectoration
  - Signes d'auscultation ou images radiologiques
- Diminution de l'appétit, perte de poids
- Dégradation isolée de la fonction respiratoire
- Augmentation de la charge bactérienne (?)
- Fièvre et signes biologiques d'inflammation manquent souvent

présentation mucos 2004

16

## Atteinte respiratoire : évolution

### ⇒ Insuffisance Respiratoire Chronique

En quelques mois à plusieurs dizaines d'années  
De plus en plus rare à l'âge pédiatrique

### ⇒ Apparition précoce (très évocatrice)

- \* Dystrophie thoracique
- \* Hippocratisme digital
- \* Hypotrophie staturale et pondérale



### ⇒ HTAP et CPC

- \* Rares
- \* Tardifs
- \* Mauvais pronostic

présentation mucu 2004

17

## Atteinte respiratoire : signes radiologiques

### ⇒ Parfois absents (longtemps)

### ⇒ N'ont de spécifique que

- \* Leur diffusion
- \* Leur importance
- \* Leur précocité d'apparition
- \* Leur prédominance dans les sommets (droit)
- \* Leur contraste avec la tolérance clinique

présentation mucu 2004

18

## Atteinte respiratoire : signes radiologiques

⇒ Ils traduisent :

- ✿ Obstruction bronchique ou bronchiolaire diffuse  
Surdistension, presque constante, souvent majeure
- ✿ Troubles de ventilation localisés  
Lobaires, segmentaires, sous segmentaire  
En sur-distension ou en rétraction (parfois hyper claire)
- ✿ Bronchiectasies et impactions mucoïdes  
Images nodulaires, linéaires, en rail  
Images cavitaires ou kystiques, tantôt pleines, tantôt vides
- ✿ Prédominance LSD
- ✿ Adénopathies hilaires

présentation muc 2004

19

CF - Mor B ; 12 ans



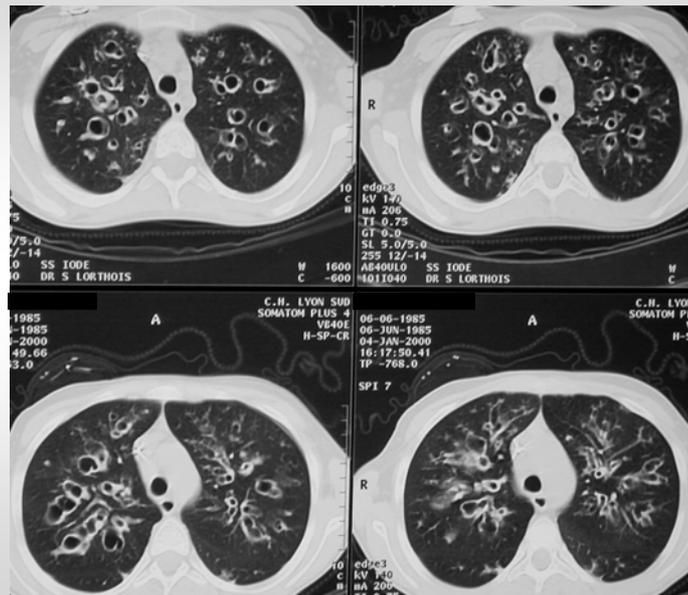
20

CF - Mar-L G ; 16,5 ans



21

CF - Sab T ; 14,5 ans



22



## Atteinte respiratoire : explorations fonctionnelles respiratoires

- ⇒ **Obstruction des voies aériennes de petit calibre**
- ⇒ **Surdistension**
- ⇒ **Obstruction des VA de gros calibre (VEMS)**
- ⇒ **Insuffisance respiratoire (paO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub>)**
  - \* Sommeil
  - \* Exercice
  - \* Repos

(le risque ne devient significatif qu'avec un VEMS < 50%)

présentation mucos 2004

25

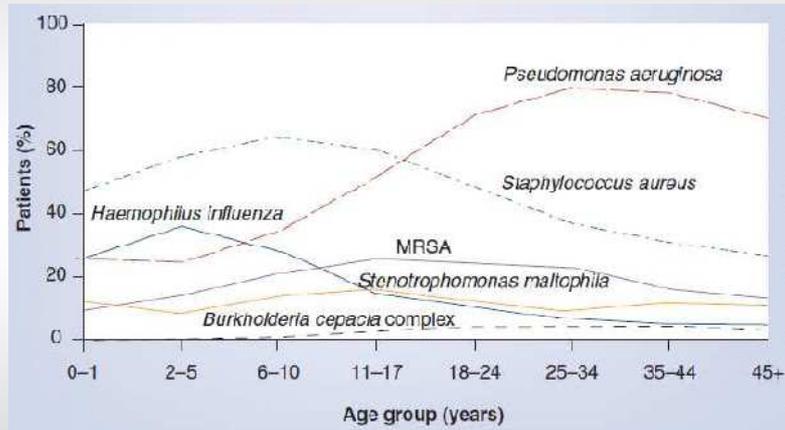
## Atteinte respiratoire : examens microbiologiques

- ⇒ **Expectoration**
  - Place particulière dans la mucoviscidose
  - Recueil
    - Crachats (après kiné, voire rhDNase)
    - Écouvillonnage pharyngé
    - Aspiration bronchique, LBA, expectoration induite
  - **Les germes:**
    - *S. aureus*
    - ***P. aeruginosa***
    - *H. influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *A. xylosoxidans*
    - *Stenotrophomonas maltophilia*
    - *Burkholderia cepacia*
    - *Aspergillus fumigatus*
    - Mycobactéries

présentation mucos 2004

26

## Atteinte respiratoire: les germes



présentation mucu 2004

27

## Complications (traitements spécifiques)

- **HRB (inflammation)** => asthme paroxystique, allergique ou non
- **Pneumothorax et pneumomédiastin** (> 15% après 15 ans)
- **Hémoptysies**



présentation mucu 2004

28

## Complications (traitements spécifiques)

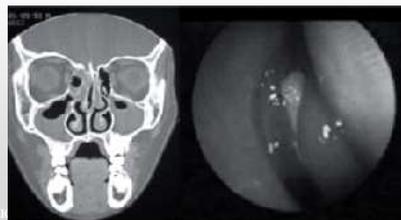
- **Abcès fongiques ou bactériens**
- **Aspergillose** (ABPA ou aspergillose invasive)
- **Infections par mycobactéries** (tuberculeuses ou atypiques)
- **HTAP et CPC** (Rares, tardifs et de mauvais pronostic à court terme)

présentation mucos 2004

29

## Atteinte respiratoire

- **BPCO**
- **Atteinte ORL**
  - Gène fonctionnelle
  - Polypose nasale : 40 % des adultes
  - Sinusite chronique > 99 %



présentation mu

## Atteinte Digestive

Bruyante chez le nourrisson, sa fréquence augmente avec l'âge

### Atteinte Gastro-Intestinale

- Constipation (Iléus méconial, IIA, SOID)
- Prolapsus rectal et reflux gastro-œsophagien, mucocèle appendiculaire...

### Insuffisance Pancréatique

- Externe : diarrhée graisseuse
- Endocrine : diabète

### Atteinte Hépatobiliaire

- Lithiase
- Perturbations biologiques
- Cirrhose

présentation mucov 2004

31

## Mucoviscidose et Nutrition

**Dénutrition > balance énergétique déséquilibrée**

- ↗ **Pertes** Digestives (pertes fécales, vomissements)  
Urinaires (en cas de diabète)
- ↗ **Dépenses** Métabolisme de base  
Suppuration bronchique et Inflammation  
Augmentation du travail ventilatoire
- ↘ **Apports** Infection et/ ou Inflammation  
Œsophagite, douleurs abdominales  
État dépressif



présentation mucov 2004

32

## Mucoviscidose et Nutrition

### État nutritionnel :

- Élément important du pronostic
- Dépend
  - Chez le nourrisson des troubles digestifs
  - Ensuite : davantage du statut respiratoire
- Conséquences
  - => muscles respiratoires
  - => moyens de défense et réaction inflammatoire
  - => processus de réparation



présentation mucov 2004

33

## Mucoviscidose : atteintes diverses

- Atteintes viscérales diverses
  - ⇒ Pathologie génitale:
    - Retard pubertaire (fonction de l'état général)
    - Stérilité masculine
    - Fertilité féminine normale (fonction de l'état général)
- Difficultés psychologiques et sociales

présentation mucov 2004

34

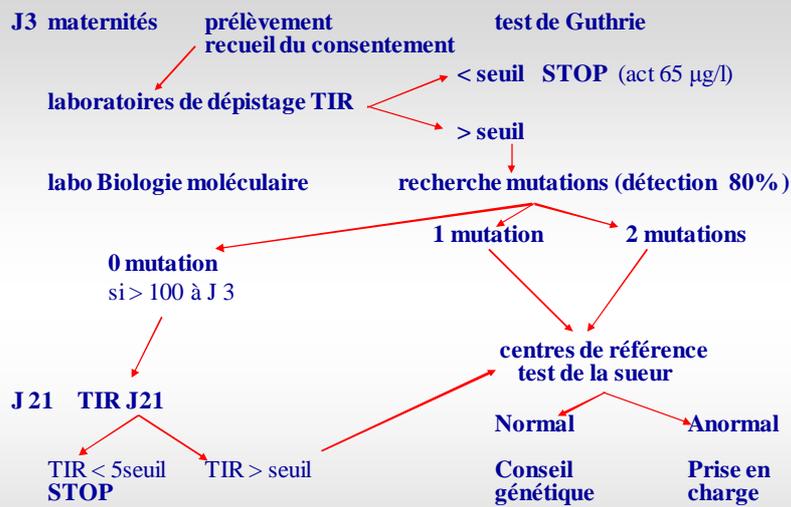
# Diagnostic

- **Diagnostic Positif**
  - » Symptômes évocateurs
  - » Deux tests sudoraux perturbés
  - **Test sudoral : clef du diagnostic**
    - » Positif : chlore (et du sodium)  $\geq 60$  mmol/litre
    - » Poids de sueur  $> 100$  mg
  - Biologie moléculaire
  - Différences de potentiel de la muqueuse nasale
- **Dépistage**
- **Diagnostic anténatal**

présentation mucu 2004

35

## ORGANIGRAMME



présentation mucu 2004

36

# Mucoviscidose

## Traitements à visée respiratoire

### Atteinte respiratoire: Traitement symptomatique

#### ⇒ Absence de CFTR

- Anomalies du mucus (épais et visqueux)
- Infection microbienne (spécifique)  
*S. aureus, P. aeruginosa...*
- Réaction inflammatoire exagérée
- ⇒ Altération ± rapide du poumon

Drainage

Antibiotiques

Anti-inflammatoires

Chirurgie  
Insuffisance respiratoire  
Transplantation

## Drainage des sécrétions bronchiques

- **Kinésithérapie** (=> auto drainage)

Mobilisation – élimination des sécrétions

Augmentation (active ou passive) et  
contrôle du flux expiratoire

Toux contrôlée

Quotidienne ou pluriquotidienne  
(à adapter)

Dès le diagnostic



**Rôle capital dans la « veille sanitaire »**

présentation mucos 2004

39

## Drainage des sécrétions bronchiques

- **Activité physique**
- **Hydratation**
- **RhDnase (Pulmozyme®)**
  - Nébuliseur compatible
  - Une (deux) nébulisation(s) quotidienne(s) (ou 5 jours sur 7)
  - Patients symptomatiques
  - Évaluation à 3 mois (clinique et fonctionnelle respiratoire)
  - (AMM, âge > 5 ans, VEMS > 40 %)
- **Aérosol de serum salé hypertonique**
- **Aide instrumentale**

présentation mucos 2004

40

## Antibiothérapie

- *Per os*, IV, en inhalation
- Systématique ou curative
- Avant et après colonisation par *P. aeruginosa*
- Spécifique aux germes particuliers

### Dans toutes les situations :

Posologies « maximales »  
 Grands volumes de distribution  
 Demi-vies courtes  
 Durée suffisante (2 semaines)

présentation mucos 2004

41

## Stratégies de l'antibiothérapie

### Avant *P. aeruginosa*

Germes dominants : *H. influenzae* et *S. aureus*

- Traitement systématique de toute exacerbation
  - *Per os* ou par voie IV (antibiogramme)
  - Mono plus qu'association
  - Durée 2 à 3 semaines
  - Objectif plus clinique que bactériologique (éradication)
- Traitement prophylactique secondaire ?
  - Une ou plusieurs molécules en alternance
  - Indications plus cliniques que purement bactériologiques

présentation mucos 2004

42

## Stratégies de l'antibiothérapie

### Primo-infection ou colonisation par *P. aeruginosa*

#### ▪ Objectifs

- État clinique
- Éradication



#### ▪ Protocoles

- Voie orale
  - Ciprofloxacine (2 à 3 semaines)
  - Associées à un antibiotique inhalé (colimycine ou Tobii®) 3 à 6 mois
- Voie IV (si échec ou d'emblée)
  - Association aminoside bêta-lactamine (2 à 3 semaines)
  - Antibiotique inhalé 3 à 6 mois

présentation mucos 2004

43

## Stratégies de l'antibiothérapie

### Infection (colonisation) chronique par *P. aeruginosa* : les exacerbations

#### ▪ Antibiothérapie orale

- Non spécifique => efficace sur certaines exacerbations
- Ciprofloxacine (associées à un antibiotique inhalé)

#### ▪ Voie IV le plus souvent obligatoire (cathéter implanté)

- Systématique : 3-4 fois / an
- **Fonction des manifestations cliniques**
  - Indications larges, souvent le rythme s'accélère avec un bénéfice diminué
- À domicile le plus souvent...

présentation mucos 2004

44

## Stratégies de l'antibiothérapie

### Infection (colonisation) chronique par *P. aeruginosa*: Entre les exacerbations...

- **Traitement « d'entretien »**
  - **Antibiotiques inhalés**
    - Tobramycine (Tobi®)
    - Colimycine
  - **Azithromycine**



présentation mucos 2004

45

## Anti-inflammatoires

- **Corticoïdes**
  - Par voie générale
    - Aspergillose broncho-pulmonaire allergique
    - Asthme
    - Perte de fonction non récupérée par les antibiotiques
    - Pas d'indication de traitement systématique continu
  - Corticoïdes inhalés
    - Asthme et HRB (associés aux bronchodilatateurs)

présentation mucos 2004

46

## Atteinte respiratoire: Traitements symptomatiques

### Si insuffisant

- Hypoxie – insuffisance respiratoire
- Oxygénothérapie
- Ventilation Non Invasive



## Mucoviscidose

### Traitements à visée nutritionnelle et digestive

## Traitements à visée nutritionnelle et digestive

- **Objectifs : normalité**
  - Courbe de croissance staturopondérale ou
  - Rapport " poids / poids idéal pour la taille "
- **Alimentation équilibrée hypercalorique: 130 à 150% AR**
- **Extraits pancréatiques**
  - Antiacides
- **Suppléments vitaminiques et hydrosodés**
  - Vitamines A, E, bêta-carotène,
  - Vitamines D, K
- **Alimentation entérale plus que parentérale**
  - Sonde nasogastrique
  - Gastrostomie
  - Cathéter implanté

présentation mucos 2004

49

## Traitements à visée nutritionnelle et digestive

- **Syndrome d'obstruction intestinale distale:** lavements...
- **Reflux gastro-œsophagien:** IPP...
- **Atteinte hépatique:** acide ursodesoxycholique
  - Anomalies biologiques
  - Lithiase
  - Cirrhose et hypertension portale
- **Diabète:** insulinothérapie sous-cutanée

présentation mucos 2004

50

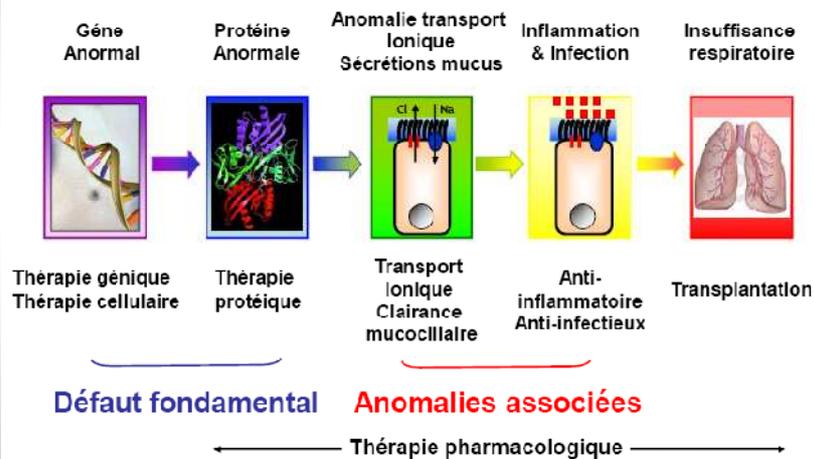
# Mucoviscidose : Traitements lourds

- **Matin**
  - Aérosol de RhDnase
  - Drainage bronchique (kiné)
  - Bronchodilatateurs et corticoïdes inhalés
  - Extraits pancréatiques et vitamines
  - Antibiotiques IV
- **Midi**
  - Extraits pancréatiques et vitamines – antibiotiques *per os*
- **Quatre heures**
  - Drainage bronchique
  - Extraits pancréatiques
- **Soir**
  - Extraits pancréatiques et vitamines – antibiotiques *per os*
  - Drainage
  - Bronchodilatateurs et corticoïdes inhalés
  - Antibiotiques IV

**Prise en compte :**

- Diabète
- Atteinte hépatique
- Pathologie intestinale...

## Les axes thérapeutiques



## Thérapie pharmacologique

- Utilisation d'agents pharmacologiques capables
  1. Restaurer une fonction « normale » à CFTR  
(Thérapie de « réparation » protéique)
  2. Réhydrater le liquide de surface
    - Agents osmotiques
    - Agents modifiant transports ioniques transépithéiliaux
  3. Lutter contre l'infection respiratoire chronique
- Axe thérapeutique le plus « prometteur » à court terme

## Thérapie de « réparation » protéique



**Classe I**  
 Gentamicin  
 PTC 124



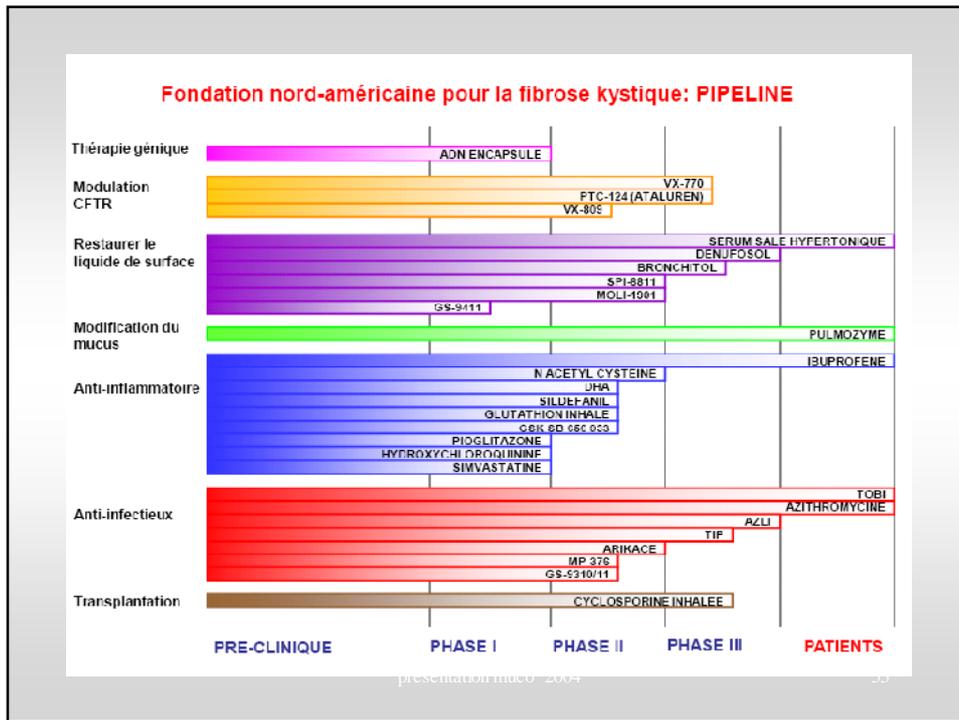
**Classe II**  
 Chaperonnes  
 Miglustat  
 (Zavesca®)  
 VX-809



**Classe III**  
 VX-770



54



## Les interventions thérapeutiques précoces à visée respiratoire

80% Scanner anormal à 3.5 mois



70% EFR anormale > 6 mois

Recommandations actuelles



TTT précoce?

- Anti-infectieux
- Anti-inflammatoire
- RhDNase, SSH
- Autres...

présentation mucos 2004