

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 :**

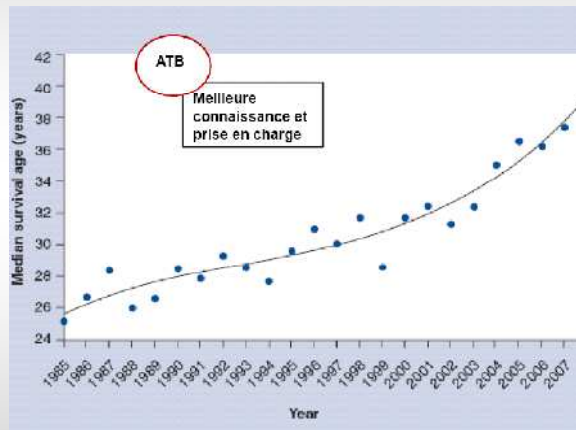
Traitements symptomatiques

Retombées de la découverte du gène

présentation mucos 2004

4

Médiane de survie

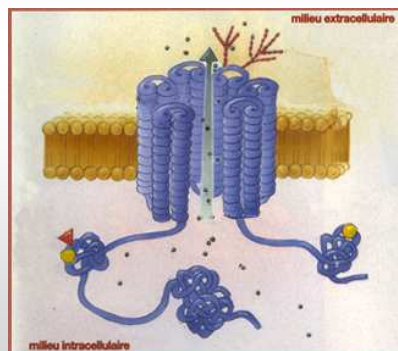


présentation mucu 2004

5

Protéine CFTR

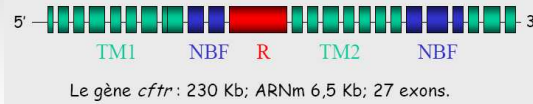
- **Canal chlore contrôlé par l'AMP cyclique**
 - Régulation d'autres canaux ioniques
 - Équilibre hydro-électrolytique et rhéologique des sécrétions
 - Taux de chlore sudoral
- **Autres fonctions**, aussi importantes, moins bien précisées ou encore discutées



présentation mucu 2004

6

Gène CFTR : Mutations

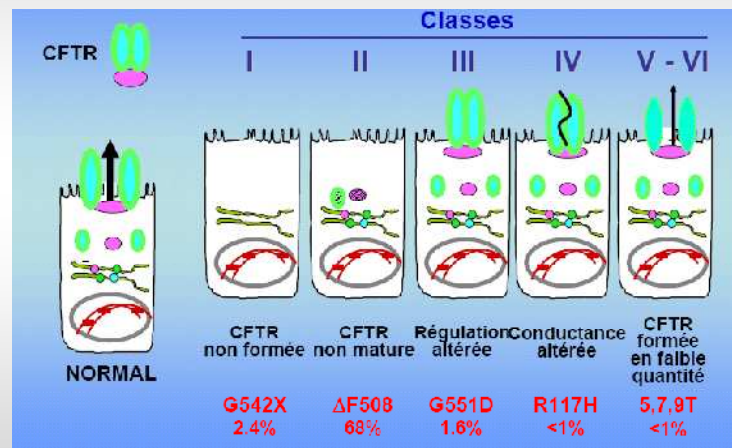


- **Plus de 1600 répertoriées le long du gène**
 - **ΔF 508** (> 60 % des allèles)
Délétion de 3 nucléotides => perte phénylalanine en position 508
 - **G551D, S549I, A455E et G542X**
Dix à 20 % des mutations non-ΔF 508
Autres allèles, beaucoup plus rares
- **Absence de protéine CFTR fonctionnelle au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

présentation mucu 2004

7

Gène CFTR : Mutations



présentation mucu 2004

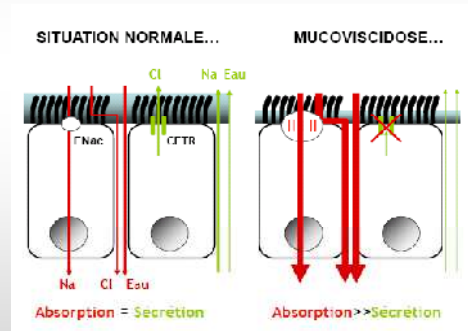
8

Mucoviscidose : Atteinte respiratoire

Anomalies du transport des ions

Défaut de sécrétion de Cl^- , absorption exagérée de 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...

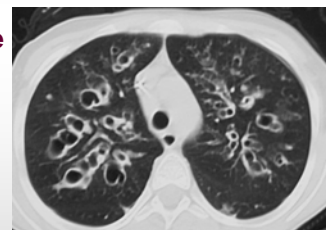


présentation mucu 2004

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



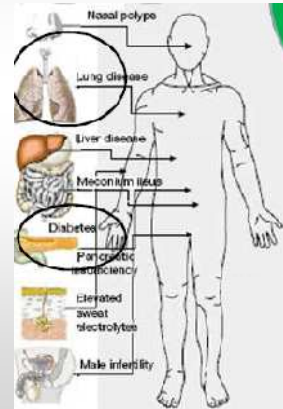
présentation mucu 2004

10

Mucoviscidose : Autres atteintes

Absence de CFTR ⇒ 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

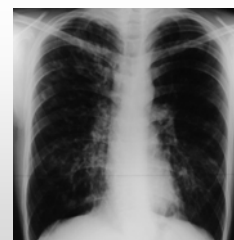
Bronchopneumopathie chronique obstructive

- **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

⇒ 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

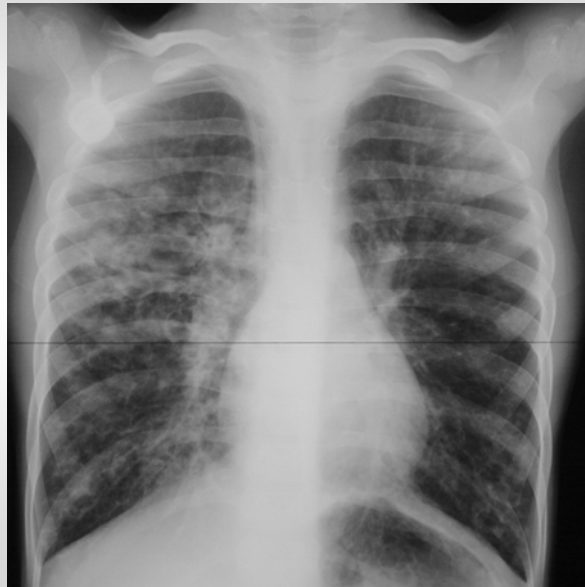
⇒ Ils traduisent :

- ✿ 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

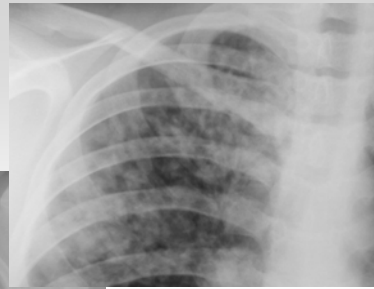
19

CF - Mor B ; 12 ans



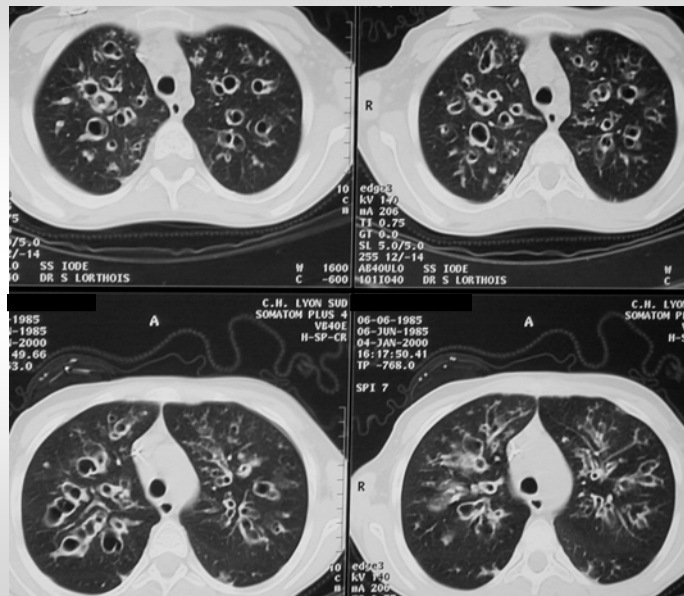
20

CF - Mar-L G ; 16,5 ans



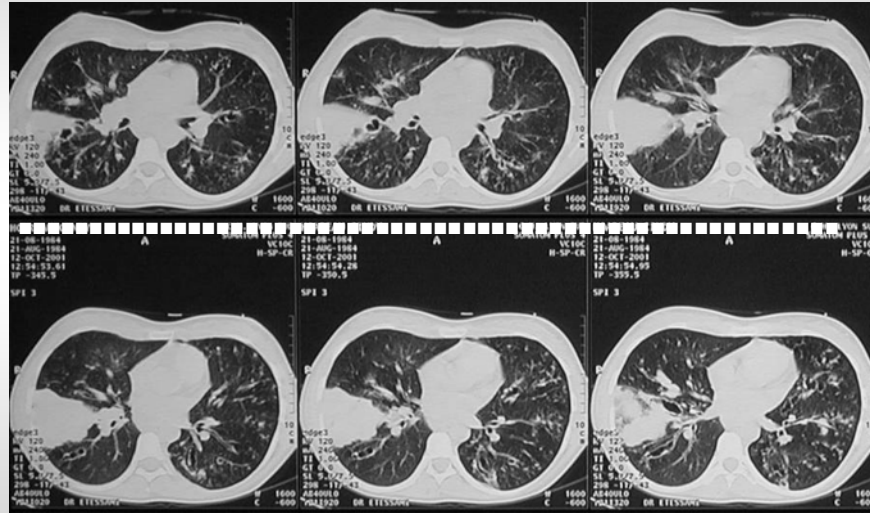
21

CF - Sab T ; 14,5 ans



22

A-Sophie B, 7 ans



présentation mucu 2004

23

Atteinte respiratoire : signes radiologiques

Score de Brasfield et Hicks

Air piégé	Distension généralisée	0 = absent 1 à 5 = gravité croissante
Opacités linéaires	Denses, en rail, arborisées, à extrémités semi-circulaire	0 = absent 1 à 5 = gravité croissante
Opacités nodulaires	Opacités circulaires de diamè- mètre $\geq 0,5$ cm, centre clair ou ou opaque	0 = absent 1 à 4 = 1 à 4 quadrants 5 = atteinte majeure
Lésions étendues	Atélectasie lobaire ou segmen- taire ou condensation non ré- tractile	0 = absent 3 = une seule lésion 5 = 2 lésions
Gravité générale	Impression globale	0 = absent 1 à 4 = gravité croissante 5 = complication (cardiomégalie, pneumothorax...)

présentation mucu 2004

24

Atteinte respiratoire : explorations fonctionnelles respiratoires

- ⇒ **Obstruction des voies aériennes de petit calibre**
- ⇒ **Surdistension**
- ⇒ **Obstruction des VA de gros calibre (VEMS)**
- ⇒ **Insuffisance respiratoire (paO₂, SaO₂)**
 - * Sommeil
 - * Exercice
 - * Repos

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

présentation mucos 2004

25

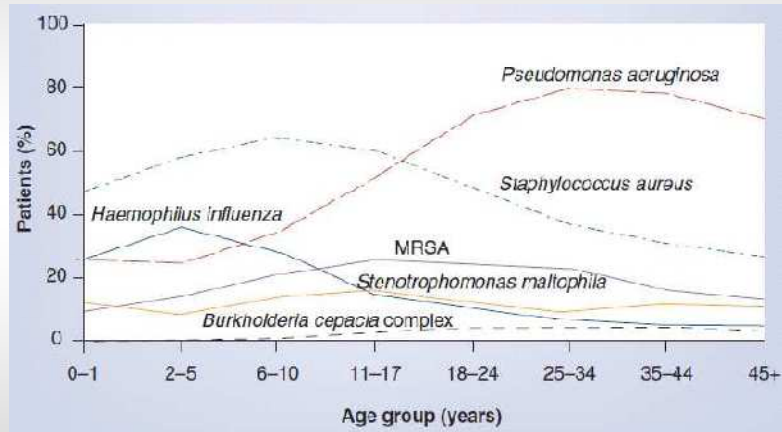
Atteinte respiratoire : examens microbiologiques

- ⇒ **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)

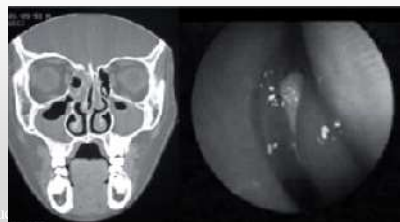
- **Abcès fongiques ou bactériens**
- **Aspergillose** (ABPA ou aspergillose invasive)
- **Infections par mycobactéries** (tuberculeuses ou atypiques)
- **HTAP et CPC** (Rares, tardifs et de mauvais pronostic à court terme)

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

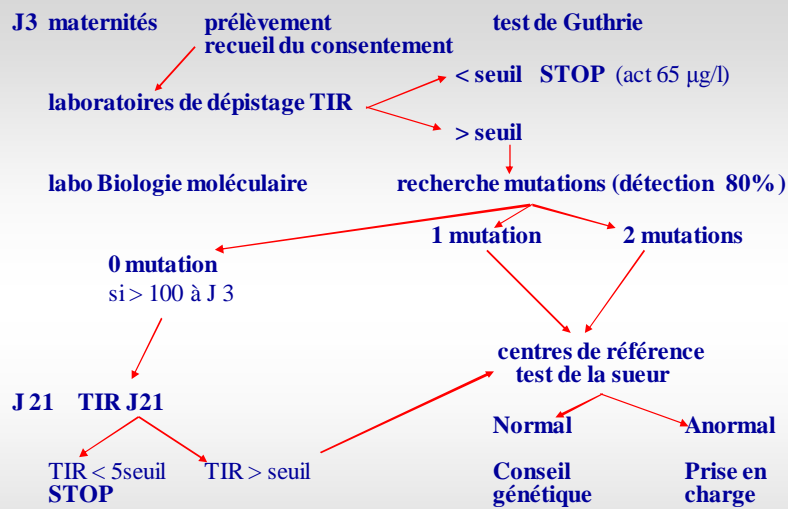
Diagnostic

- **Diagnostic Positif**
 - » Symptômes évocateurs
 - » Deux tests sudoraux perturbés
 - Test sudoral : clef du diagnostic
 - » Positif : chlore (et du sodium) ≥ 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 muc0 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 muc0 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...

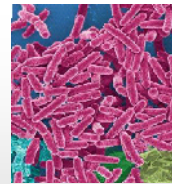
présentation mucos 2004

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

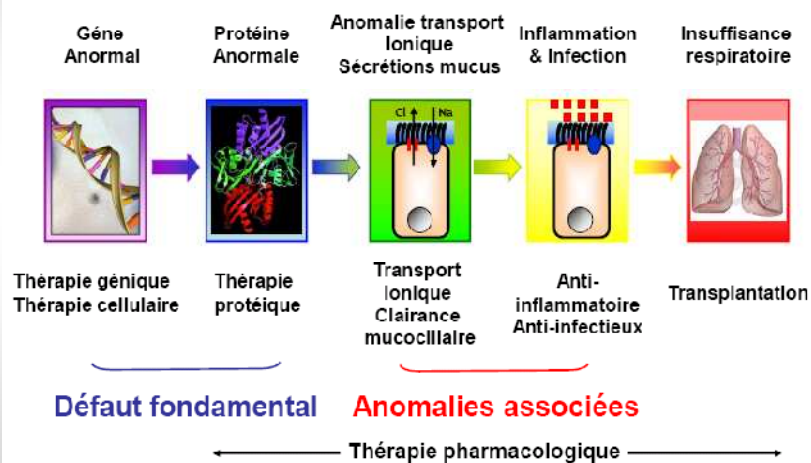
Mucoviscidose : Traitements lourds

- **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



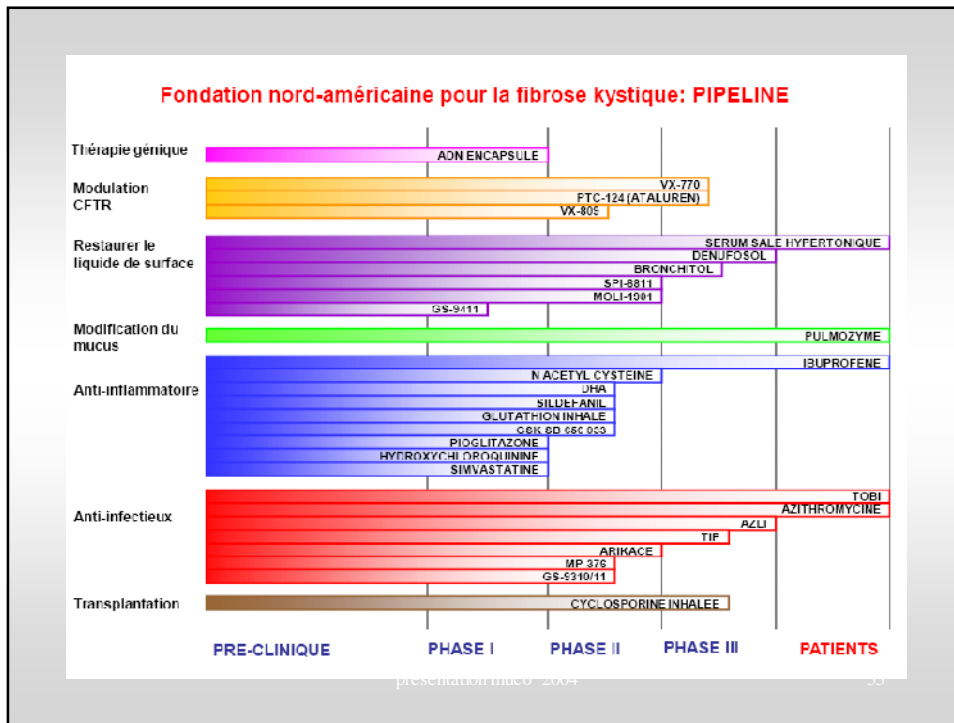
Classe II
 Chaperonnes
 Miglustat
 (Zavesca®)
 VX-809



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 muc 2004 56