

# Mucoviscidose – Cystic Fibrosis (CF)

Dr M. Schlessler

# Mucoviscidose historique

- 1600 : Première description d'autopsie d'un « swollen hard and gleaming white pancreas » par Pieter Pauw à Leiden ( 1595-1617)
- 1857: « .... the child will soon die whose brow tastes salty when kissed .... » Almanach suisse de chants d'enfants par Rochholzen
- « If it tastes salty when someone is kissed...this person is hexed. »

# Mucoviscidose historique

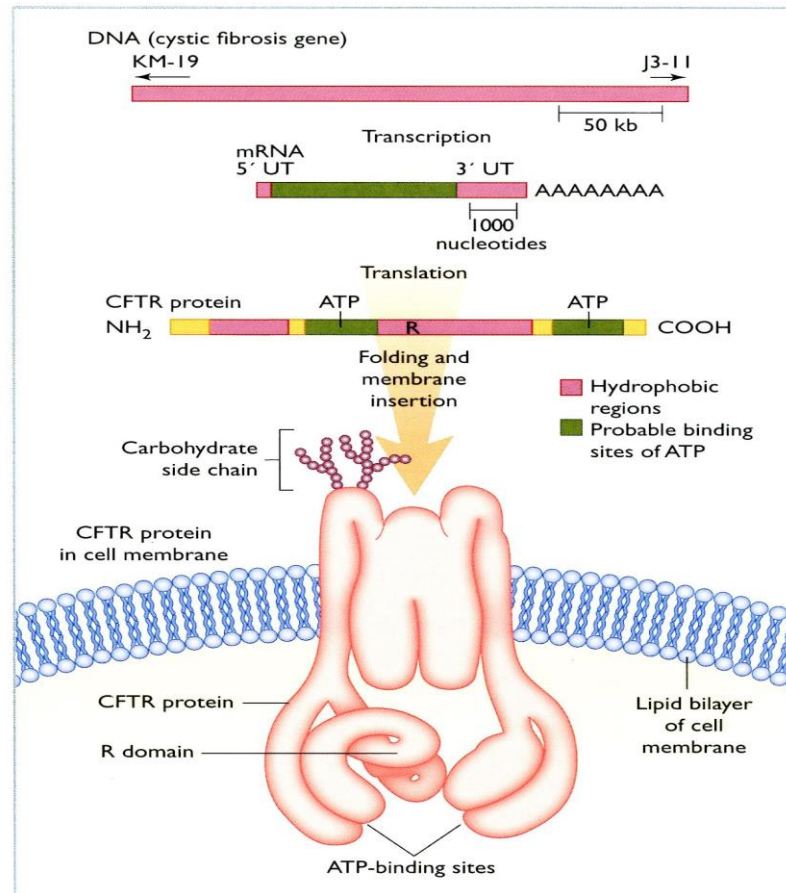


**Dorothy Anderson**, pathologiste au Columbia Presbyterian Medical Center à New York, a décrit en 1938 la première série d'enfants atteints de mucoviscidose en focalisant sur l'atteinte intestinale, pancréatique et respiratoire.

# Qu'est ce que la mucoviscidose?

- Maladie génétique récessive létale la plus fréquente dans la population caucasienne:
  - Incidence: 1/2500 naissance
  - Prévalence: entre 7,37 cas pour 100.000 habitants
- Dans la population Luxembourgeoise:
  - Incidence: 1,6 nouveaux nés/ an
  - Prévalence: 7,39 cas pour 100,000 habitants
- Dysfonctionnement de la protéine CFTR impliquée dans le transport membranaire du Cl<sup>ore</sup>

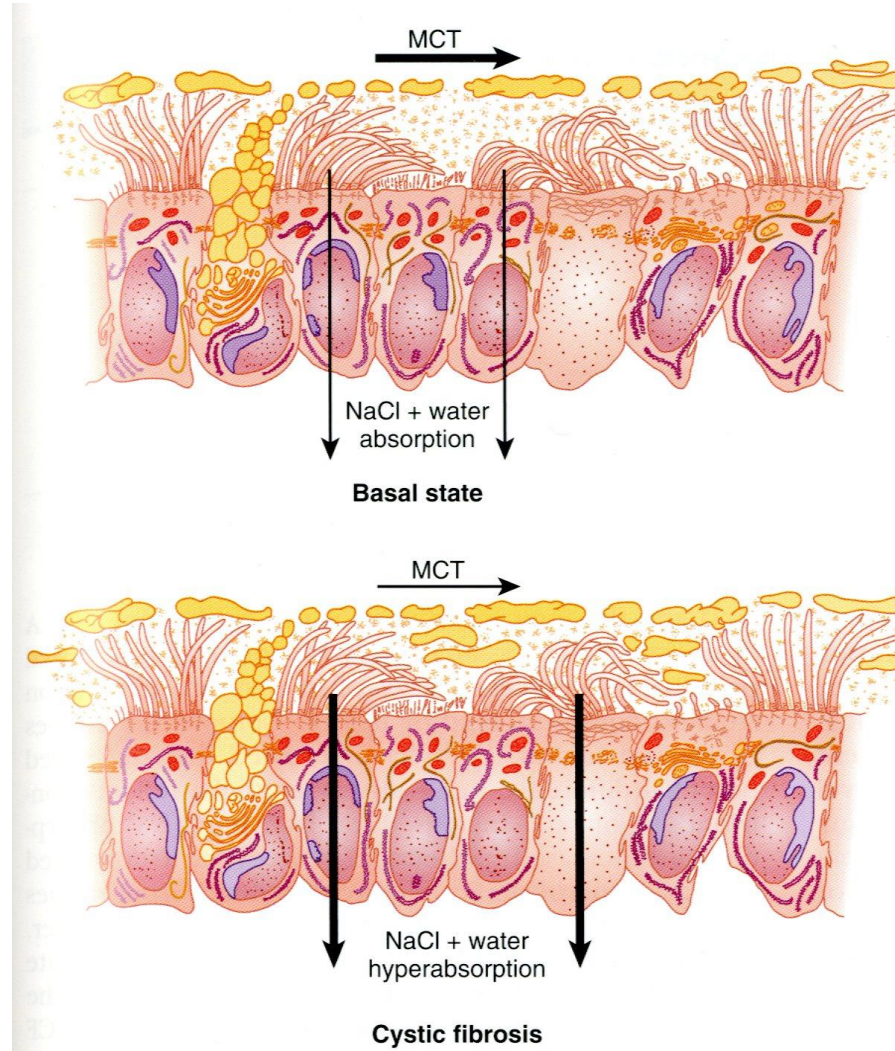
# Cystic Fibrosis Transmembrane Regulatory Factor (CFTR)

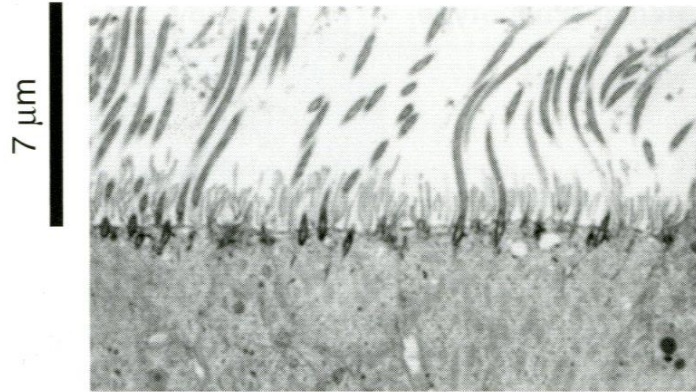


Chromosome 7

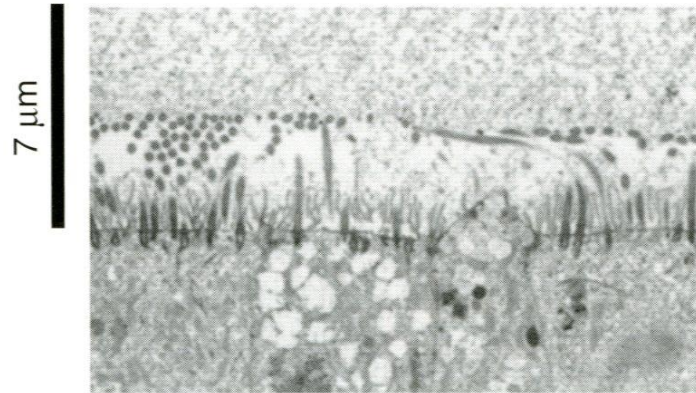
Protéine CFTR

(Atlas of Pulmonary Medicine, 4th Ed., J.D. Crapo, Springer 2008)



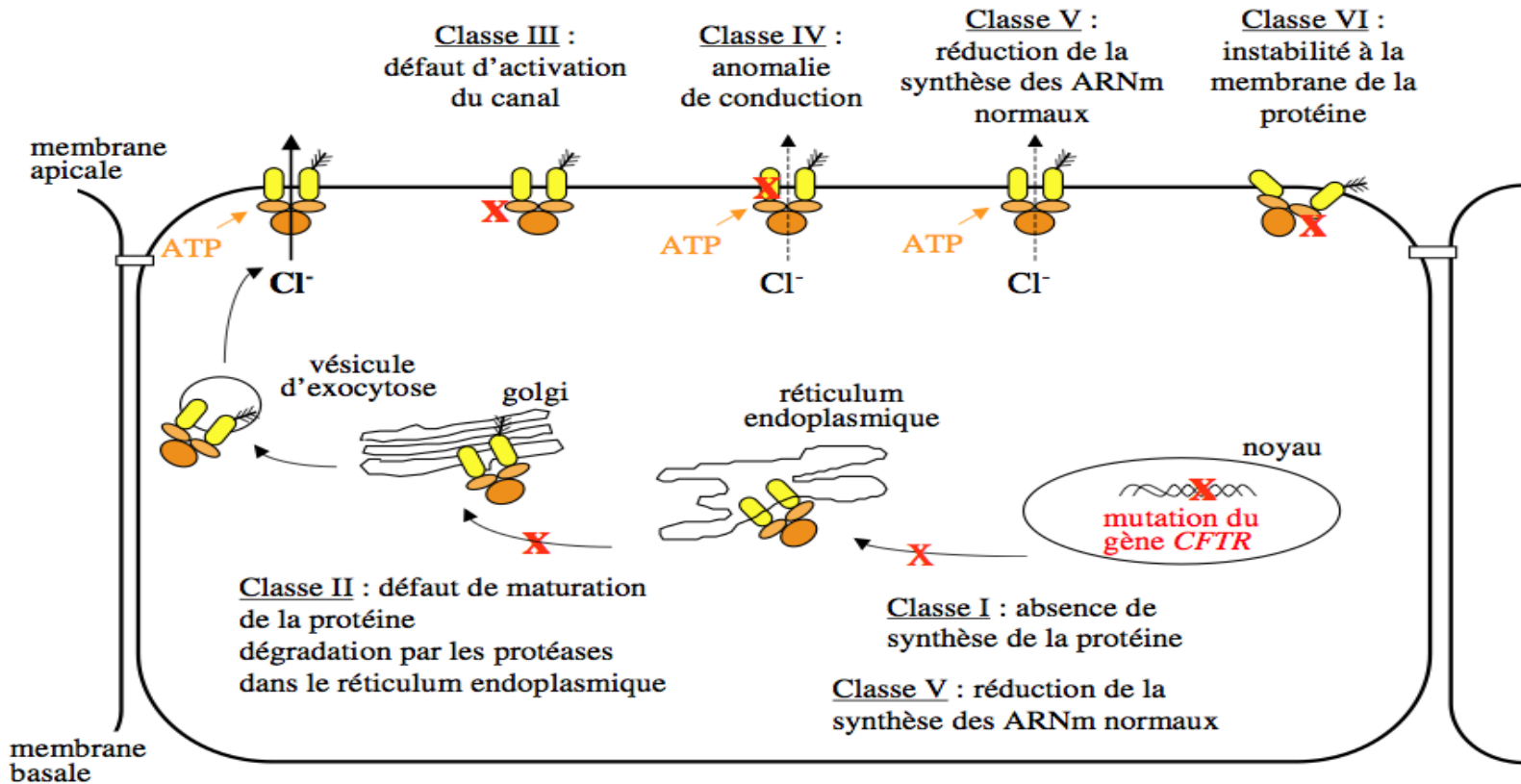


**Basal state**

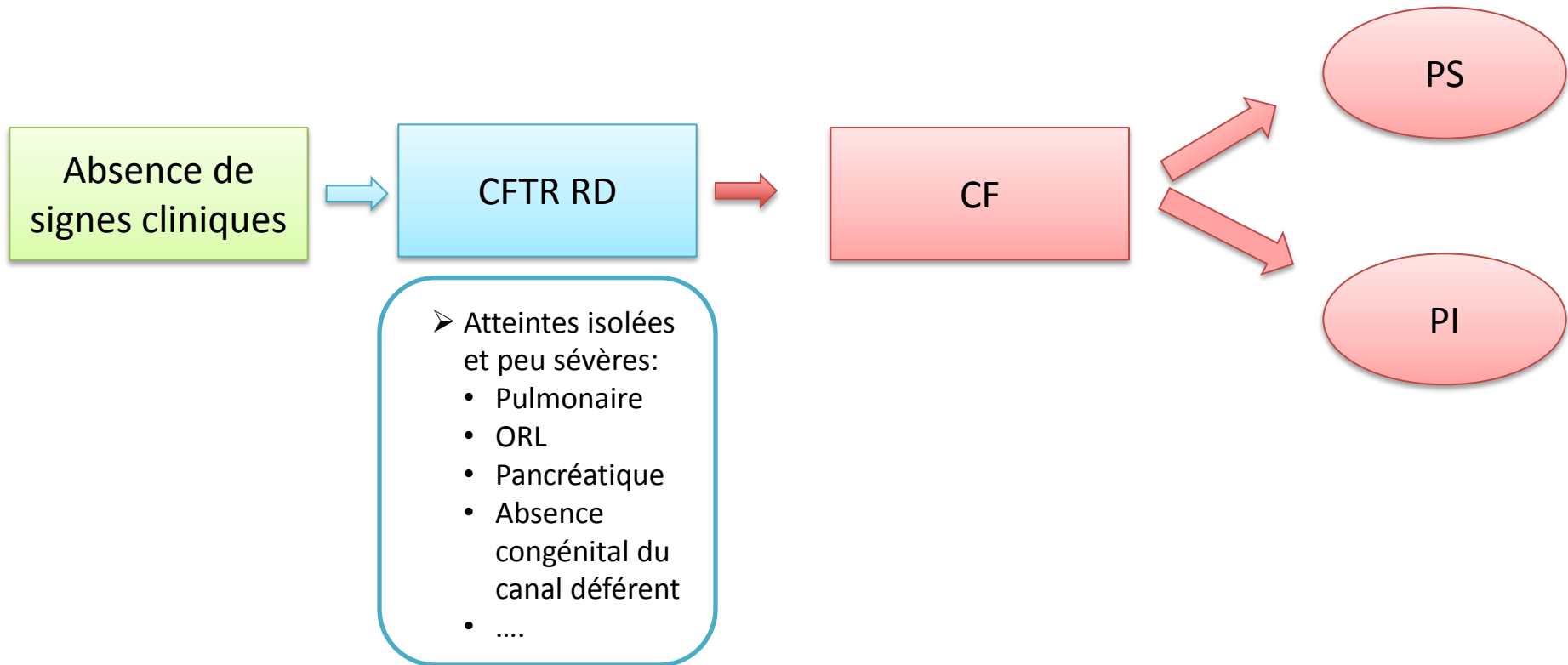


**Cystic fibrosis**

- > 2000 mutations découvertes
- 6 classes de dysfonction de la protéine CFTR







## Manifestations of Cystic Fibrosis

### General

- Growth failure (malabsorption)
- Vitamin deficiency states (vitamins A, D, E, K)

### Nose and sinuses

- Nasal polyps
- Sinusitis

### Liver

- Hepatic steatosis
- Portal hypertension

### Gallbladder

- Biliary cirrhosis
- Neonatal obstructive jaundice
- Cholelithiasis

### Bone

- Hypertrophic osteoarthropathy
  - Clubbing
- Arthritis
- Osteoporosis

### Intestines

- Meconium ileus
- Meconium peritonitis
- Rectal prolapse
- Intussusception
- Volvulus
- Fibrosing colonopathy (strictures)
- Appendicitis
- Intestinal atresia
- Distal intestinal obstruction syndrome
- Inguinal hernia

### Lungs

- Bronchiectasis
- Bronchitis
- Bronchiolitis
- Pneumonia
- Atelectasis
- Hemoptysis
- Pneumothorax
- Reactive airway disease
- Cor pulmonale
- Respiratory failure
- Mucoid impaction of the bronchi
- Allergic bronchopulmonary aspergillosis

### Heart

- Right ventricular hypertrophy
- Pulmonary artery dilation

### Spleen

- Hypersplenism

### Stomach

- GERD

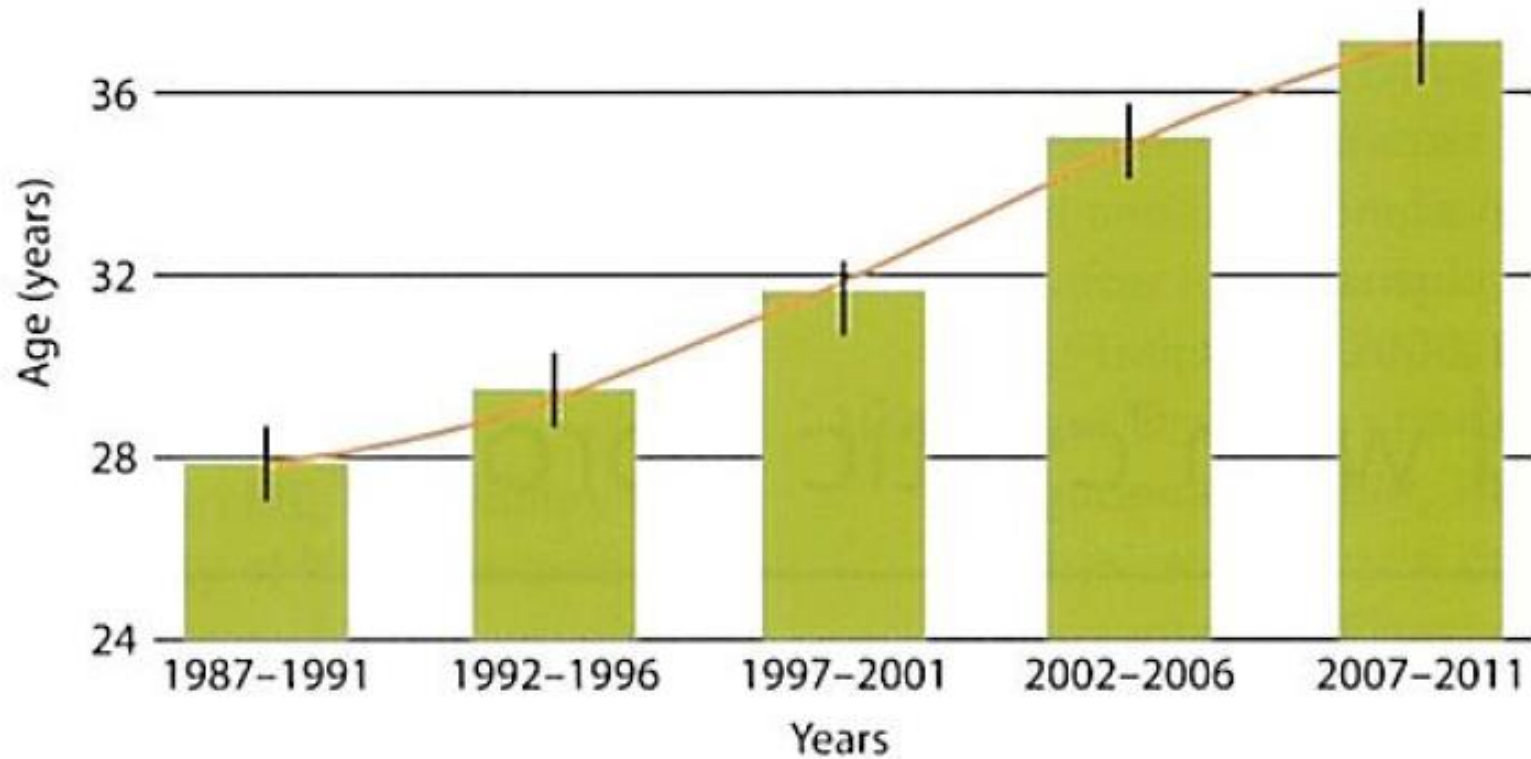
### Pancreas

- Pancreatitis
- Insulin deficiency
- Symptomatic hyperglycemia
- Diabetes

### Reproductive

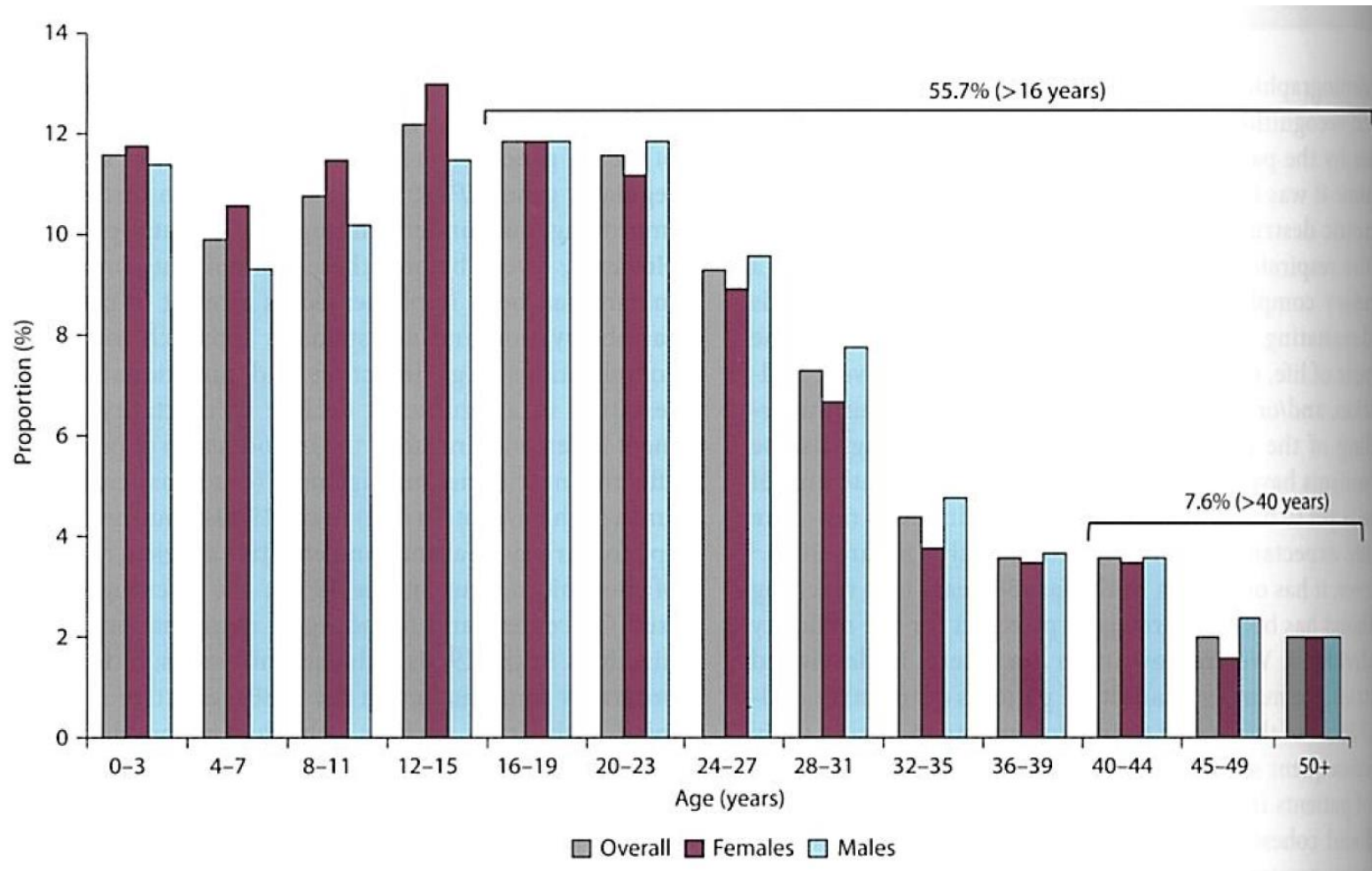
- Infertility (aspermia, Absence of vas deferens)
- Amenorrhea
- Delayed puberty

# Traitements



(Cystic Fibrosis 4rd Ed., A. Bush D, Bilton, M. Hodson, Publishers 2015)

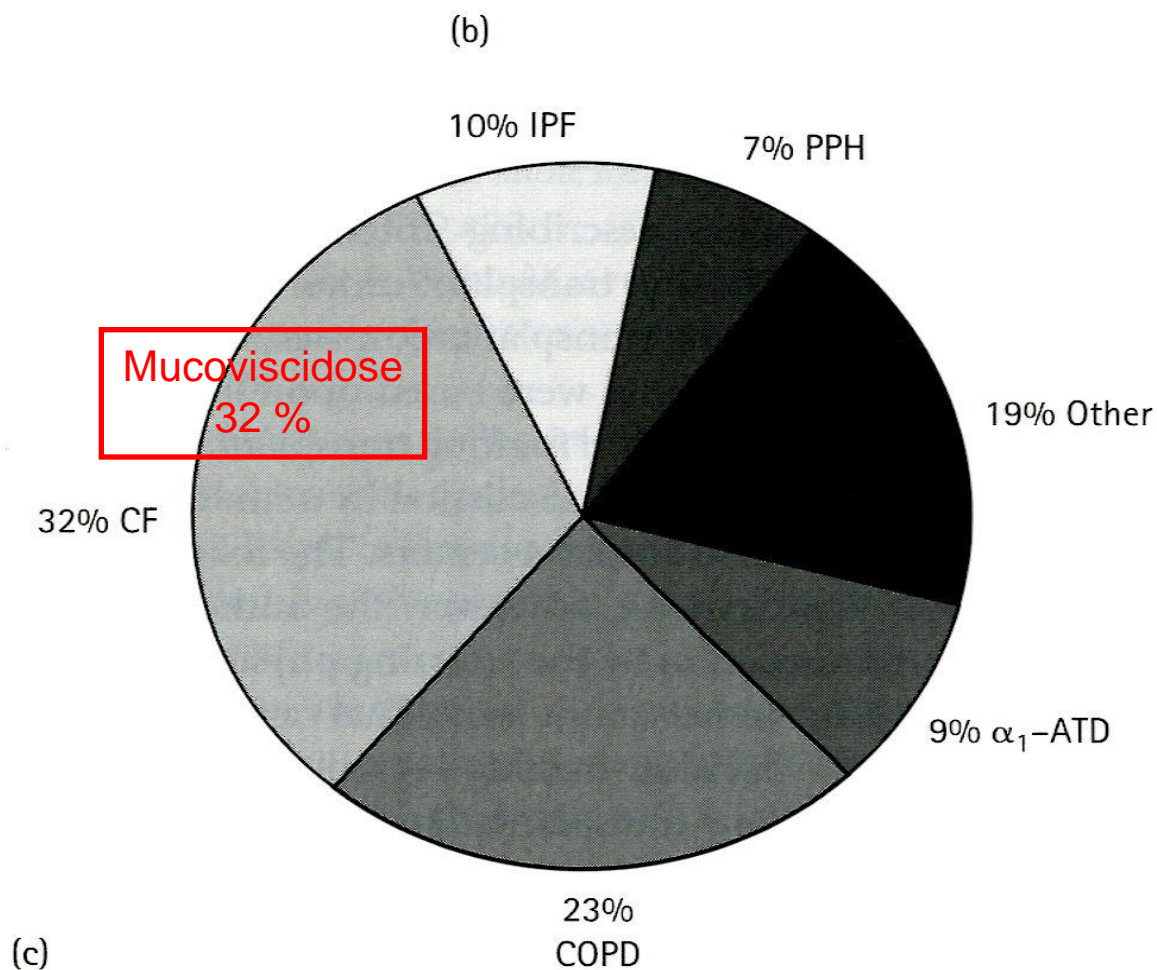
# Traitements



(Cystic Fibrosis 4rd Ed., A. Bush D, Bilton, M. Hodson, Publishers 2015)

- Clearance bronchique : Pulmozyme, Mucoclear... kinésithérapie
- Antibiothérapie de large spectre :
  - inhalés
  - intraveineux
  - oraux
- Enzymes pancréatiques (Créon,...), apports caloriques et vitaminiques
- Prise en charge ORL (lavages, chirurgie...)
- Insulines
- Traitements spécifiques onéreux:
  - Ataluren (pour classe I)
  - Kalydico (pour classe III);G551 D ,...)
  - Orkambi (pour  $\Delta F508$  homozygote)
- Vaccinations
- Traitements autres: (Asthme, ABPA, Ostéoporose,..)
- Transplantation

# Transplantation pulmonaire



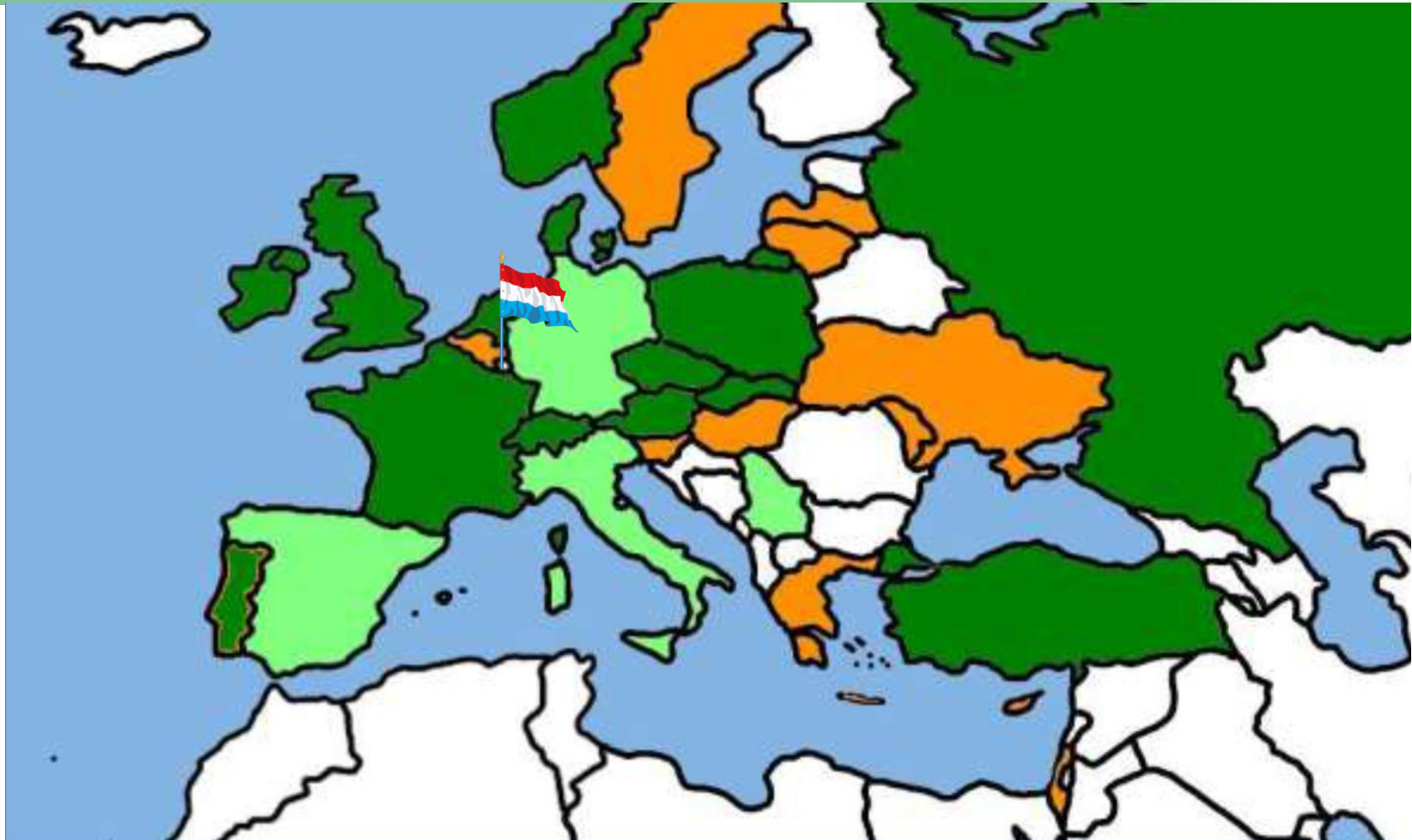
# Clinique au moment du diagnostic





0 - 2 ans	3 - 16 ans	Adultes
<ul style="list-style-type: none"><li>• Retard de croissance</li><li>• Stéatorrhée</li><li>• Infection pulmonaire récurrente incluant les bronchites</li><li>• Iléus méconial</li><li>• Prolapsus rectal</li><li>• Œdèmes/hyperprotéinémie/ « kwashiorkor »</li><li>• Pneumonie sévère</li><li>• Syndrome de déplétion de sel</li><li>• Jaunisse néonatale prolongée</li><li>• Déficit en vit K avec diathèse</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Infection pulmonaire récurrente « asthme »</li><li>• Bronchectasie idiopathique</li><li>• Stéatorrhée</li><li>• Sinusites</li><li>• Polypes nasaux</li><li>• Obstruction intestinale chronique</li><li>• Diagnostic CF d'un parent</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Azoospermie/CABVD</li><li>• Bronchectasie</li><li>• Sinusite chronique</li><li>• Pancreatite aiguë ou chronique</li><li>• ABPA</li><li>• Cirrhose biliaire focale</li><li>• Tolérance anormale au glucose</li><li>• Hypertension portale</li><li>• Choléstase</li></ul>

- Suspicion clinique
- Test à la sueur depuis 1958
- Test génétique
  - Panel
  - Séquençage

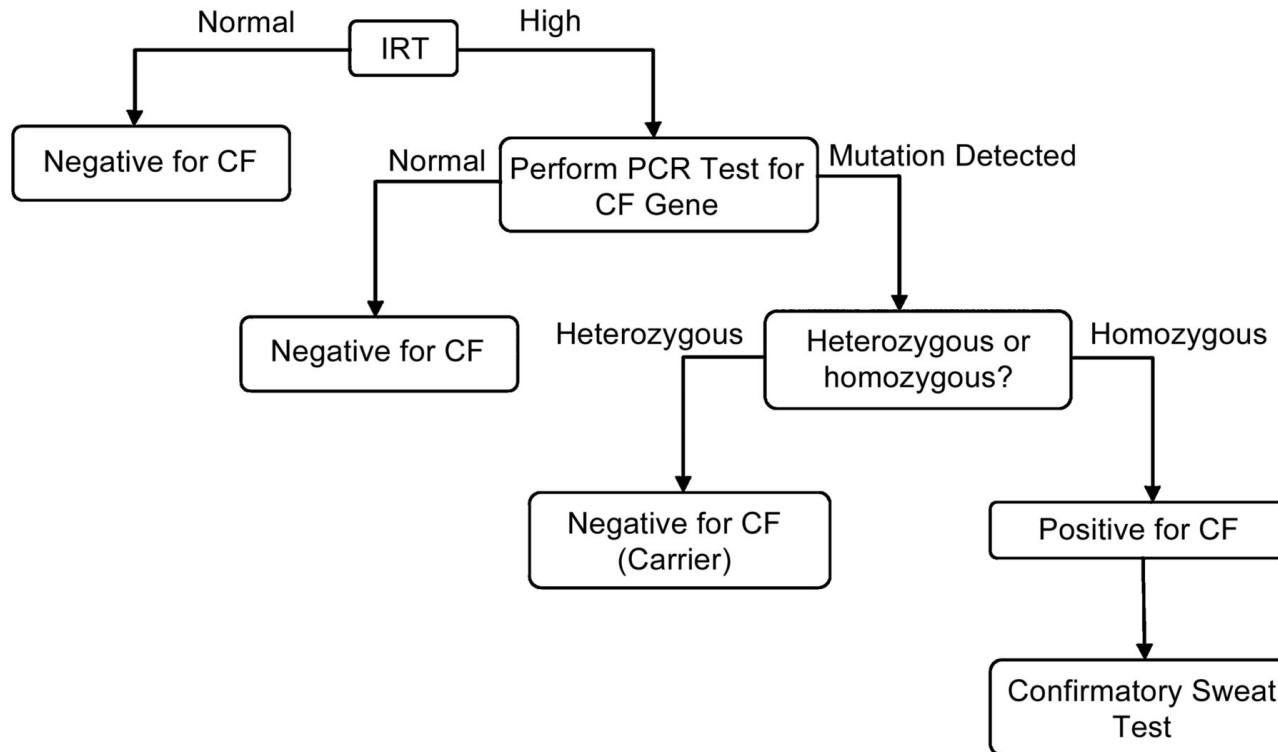


# Dépistage néonatal en Europe 20



-  National Programmes
-  Régional Programmes (variables coverage)
-  NBS considered or pilot study
-  No plans for NBS

- Amélioration significative de la qualité et de l'espérance de vie

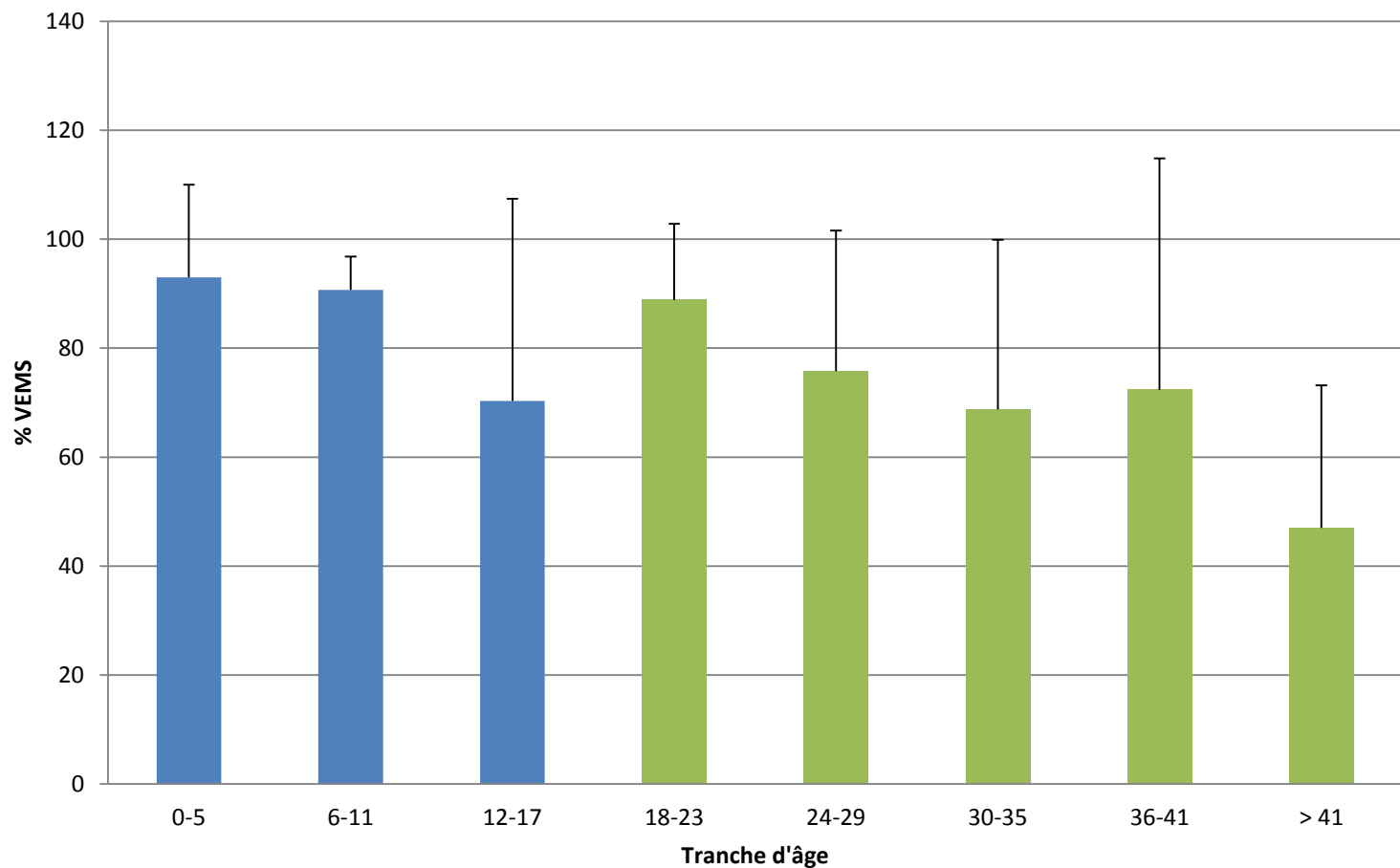


# Le Centre Luxembourgeois de mucoviscidose et des maladies apparentées

# Nombre de patients en 2016

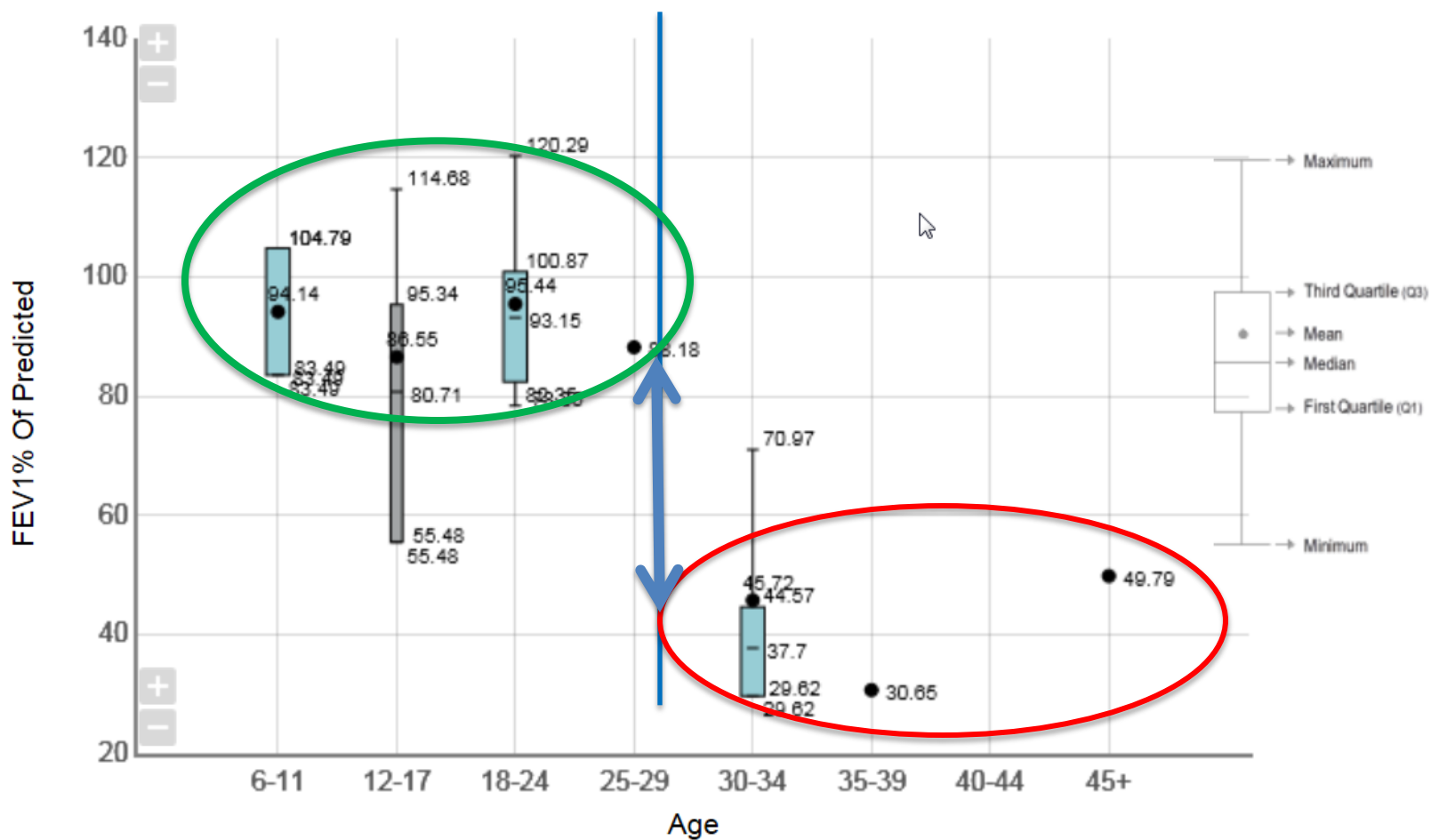
Patients	Nombre de patients
<b>Patients mucoviscidose</b>	<b>39</b>
* Dont nouveaux cas en 2016	4
<b>Patients CFTR-RD</b>	<b>8</b>
<b>Maladies apparentées</b>	<b>16</b>
* Dont Dyskinésie Ciliaire	6
* Dont bronchectasie sévère d'étiologie non déterminée	8
<b>TOTAL patients actuels</b>	<b>63</b>

# VEMS des patients 2016



# VEMS des patients du registre 2015

Choix de diapo



Types de mutation CFTR	Classe	Nombre de patient	%
G542X homozygote	I	1	2,6%
R553X - 2711 del T	I - I	1	2,6%
621+1G->T - R347P	I - IV	2	5,1%
<b>ΔF508 homozygote</b>	II	21	<b>53,8%</b>
<b>ΔF508 hétérozygote</b>		<b>7</b>	<b>17,9%</b>
ΔF508 - 1717.1G>A	I - II	1	2,6%
ΔF508 - W1282X	I - II	1	2,6%
Δ F508 - R553X	I - II	1	2,6%
Δ F508 - H1054D	II – II	1	2,6%
Δ F508 - A561E	II – II	1	2,6%
ΔF508 - N1303K	II – II	1	2,6%
Δ F508 - G178R	II – III	1	2,6%
Δ F508 - R347P	II – IV	1	2,6%
Δ F508 – D1152H	II – IV	1	2,6%
ΔF508 - W2789	II – V	1	2,6%
R334W - I1234V	IV- IV	2	5,1%
CFTR en cours		2	<b>5,1%</b>
<b>Totale</b>		<b>39</b>	<b>100%</b>

Type de pathogènes	n	%
Pseudomonas aeruginosa chronique	17	43,6%
Staphylococcus aureus sensible à la methicillin (MSSA)	26	66,7%
Staphylococcus aureus résistant à la methicillin (MRSA)	5	12,8%
Burkholderiacepacia chronique complexe	3	7,7 %
Mycobactéries non tuberculeuses	3	7,9 %
Stenotrophomonasmaltophilia	5	12,8 %



# Équipe pluridisciplinaire

- **Staff Médical**

Pneumologues pédiatriques et adultes, pédiatres, infectiologues, endocrinologues pédiatriques et adultes, gastro-entérologues, ORL, allergologues, chirurgiens thoraciques rhumatologues, anesthésistes spécialisés, gynéco-obstétriciens, microbiologistes radiologues...

- **Personnel de coordination**

Infirmière de référence et de coordination, attachée de recherche clinique

- **Staff paramédical:** Soignants, kinésithérapeutes, diététiciens, psychologues, assistantes sociales

- **Pharmaciens cliniques**

- **Secrétaires**

# Merci à toute l'équipe!

