



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

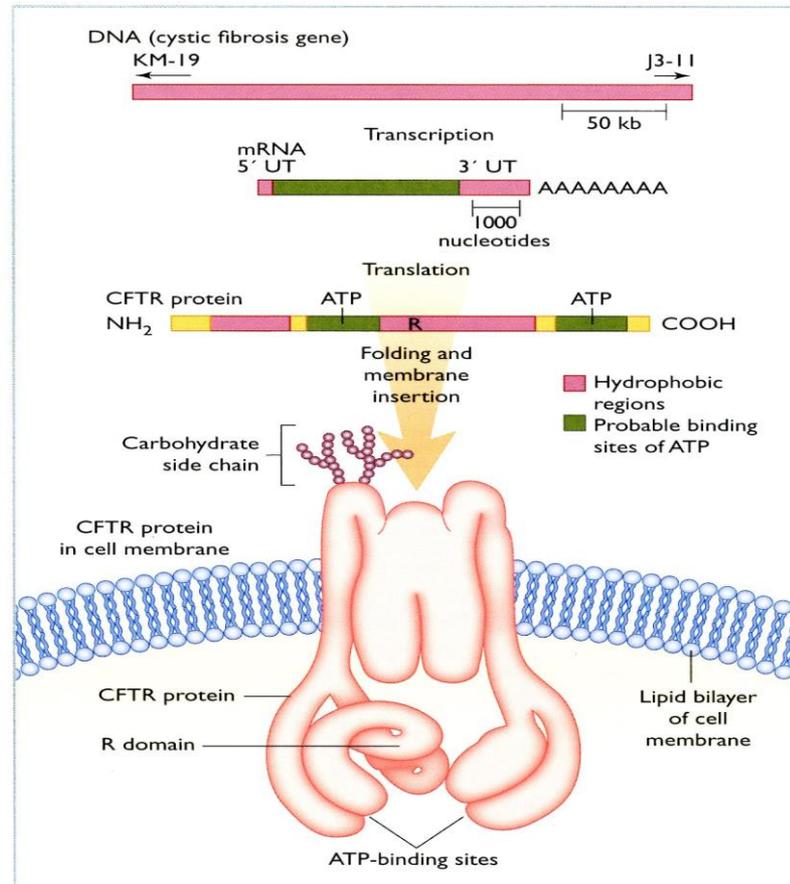


Dorothy Anderson, pathologiste au Columbia Presbyterian Medical Center à New York, a décrit en 1938 la première série d'enfants atteints de mucoviscidose en focalisant sur l'atteinte intestinale, pancréatique et respiratoire.

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^{ore}

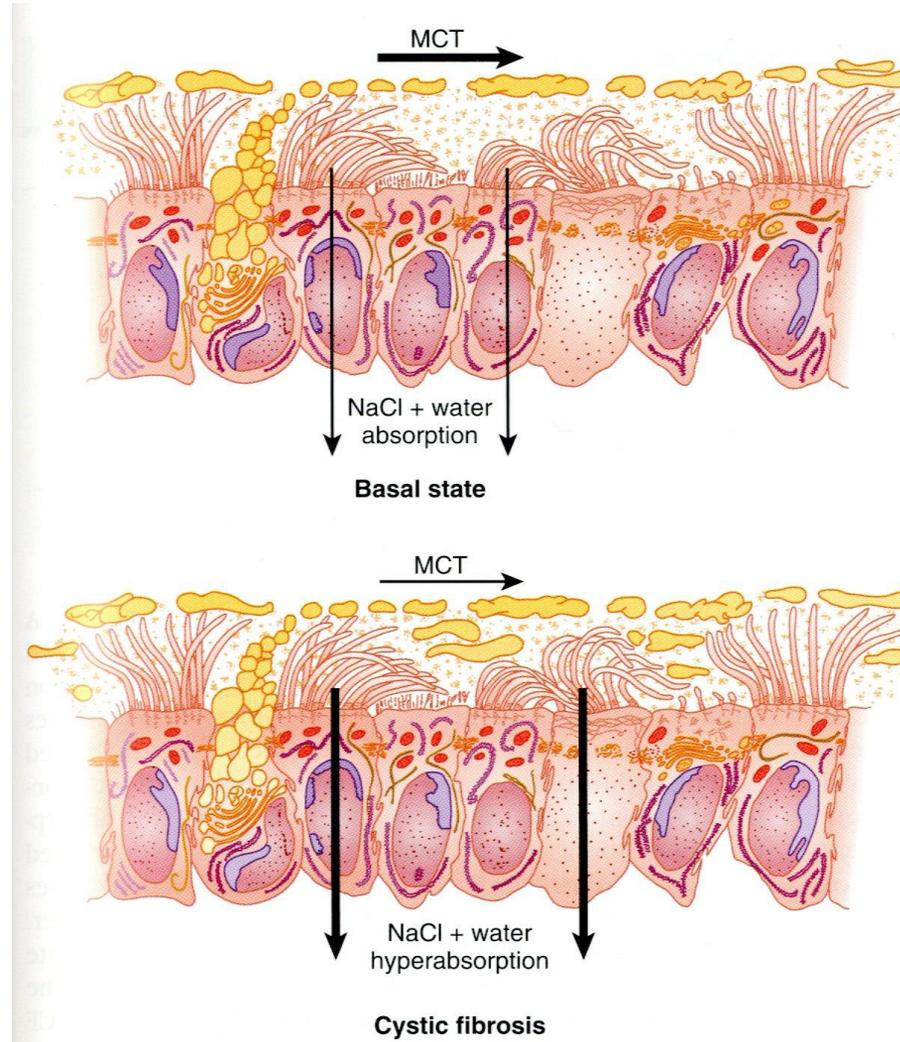
Cystic Fibrosis Transmembrane Regulatory Factor (CFTR)

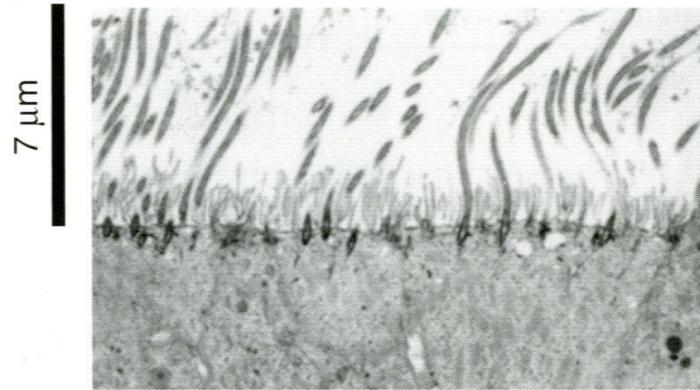


Chromosome 7

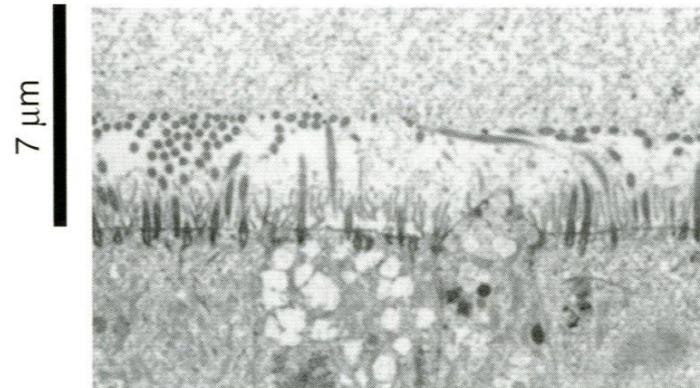
Protéine CFTR

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



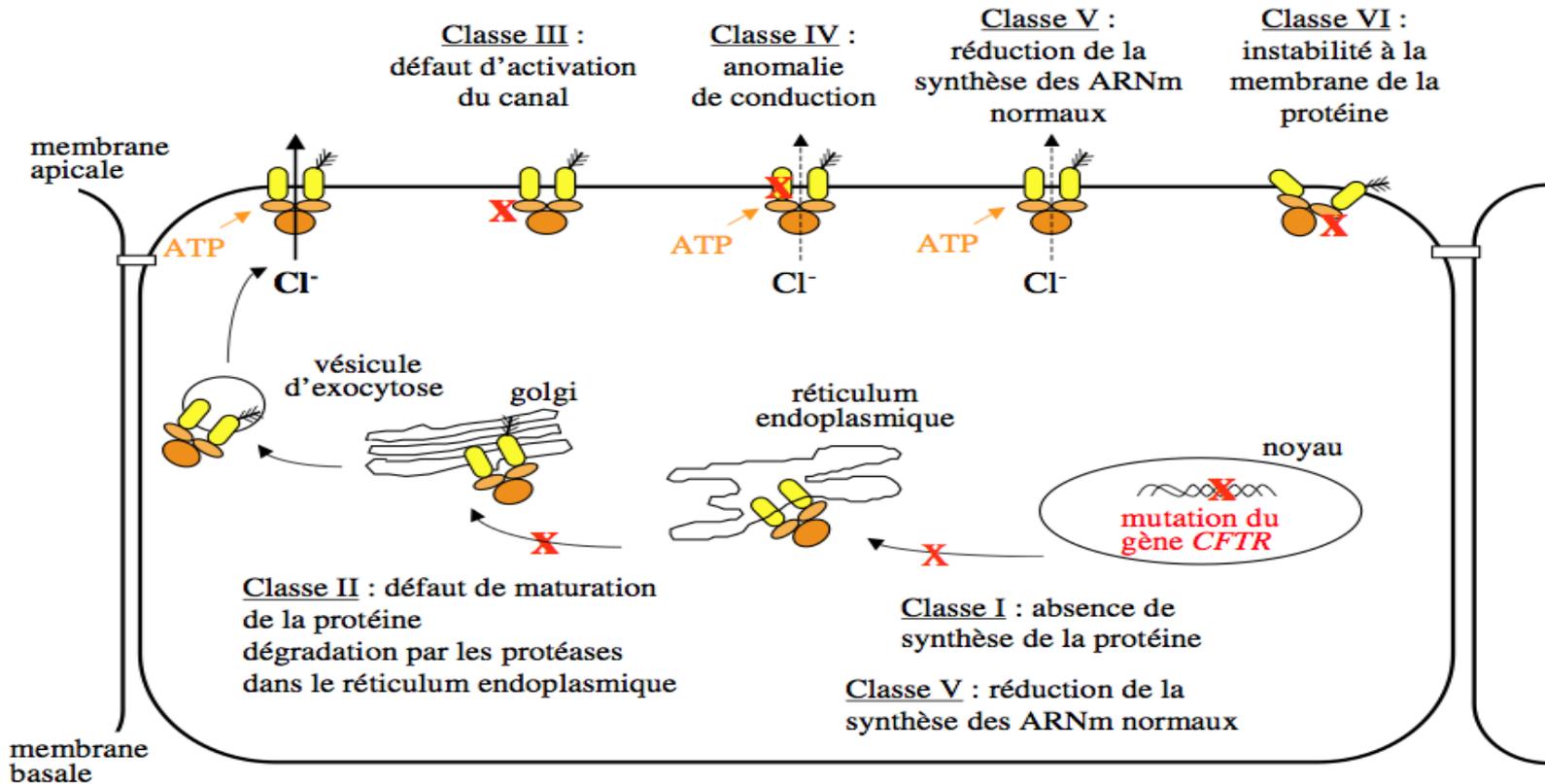


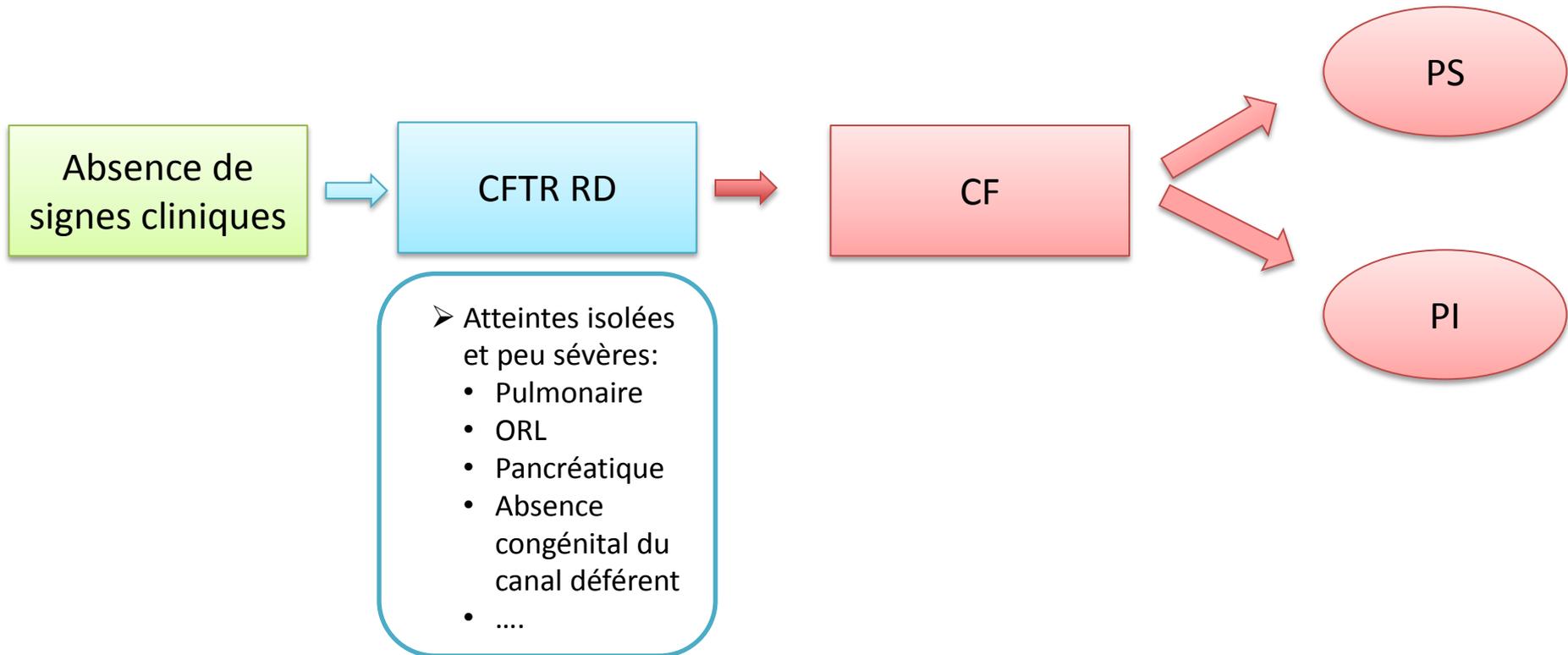
Basal state



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

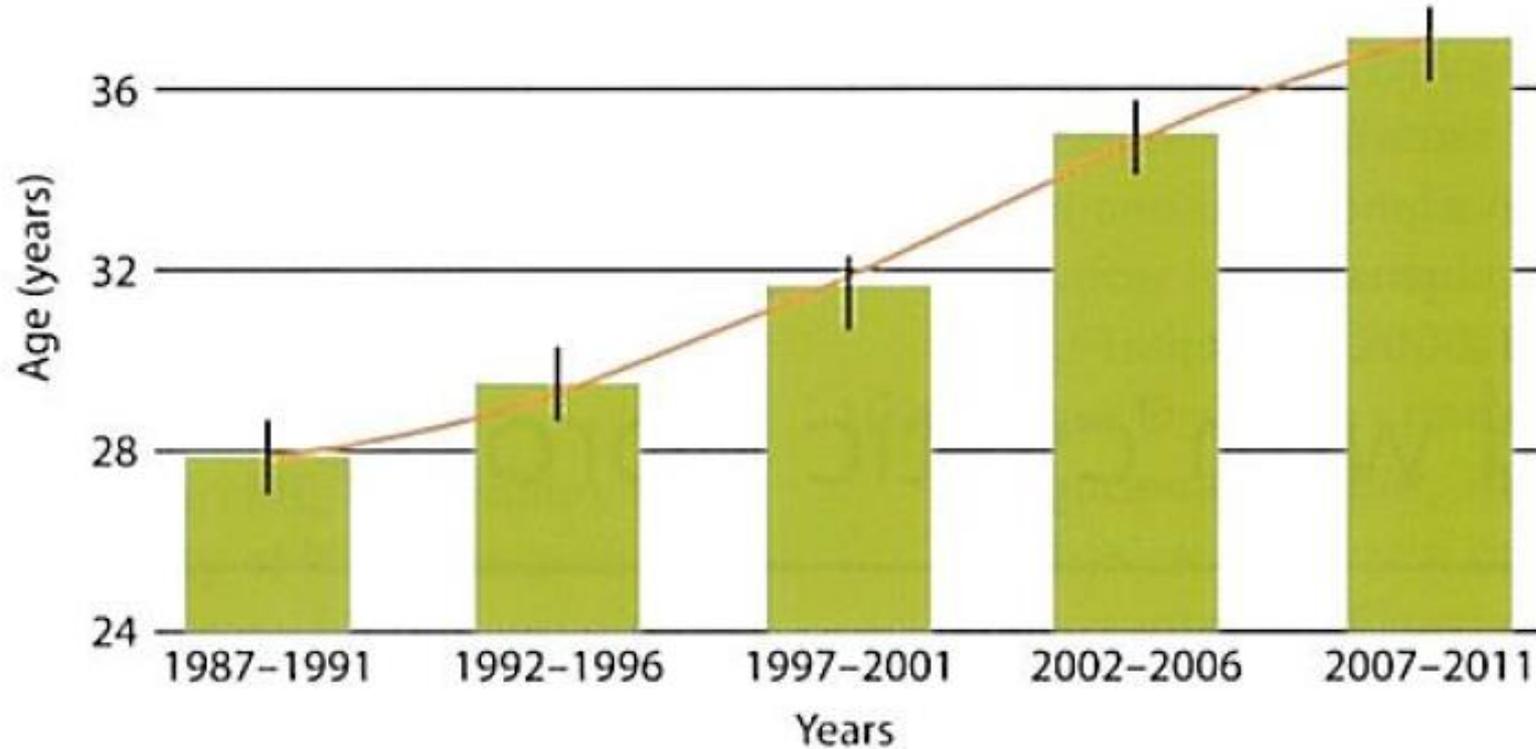
Pancreas

- Pancreatitis
- Insulin deficiency
- Symptomatic hyperglycemia
- Diabetes

Reproductive

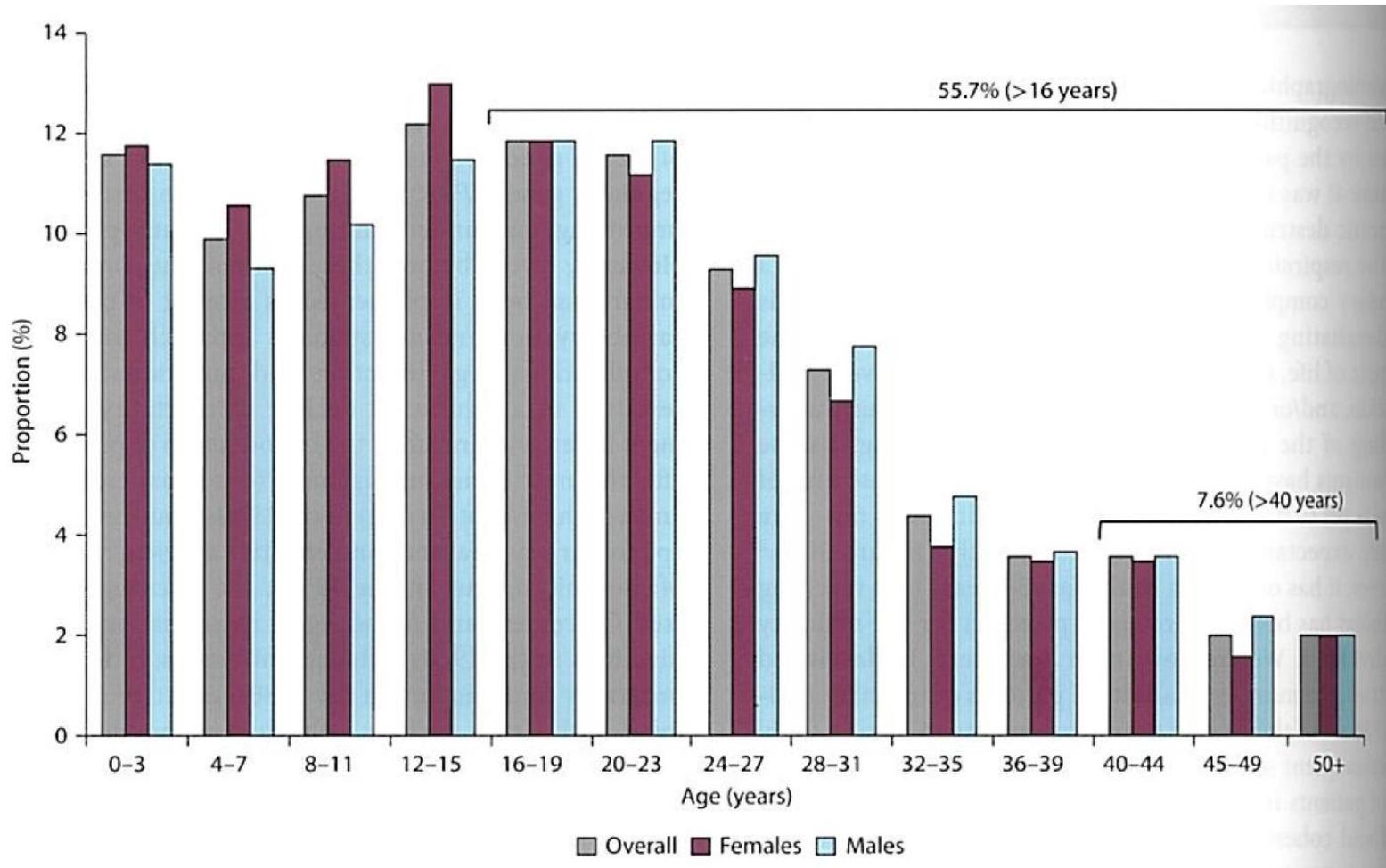
- Infertility (aspermia, Absence of vas deferens)
- Amenorrhea
- Delayed puberty

Traitements



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

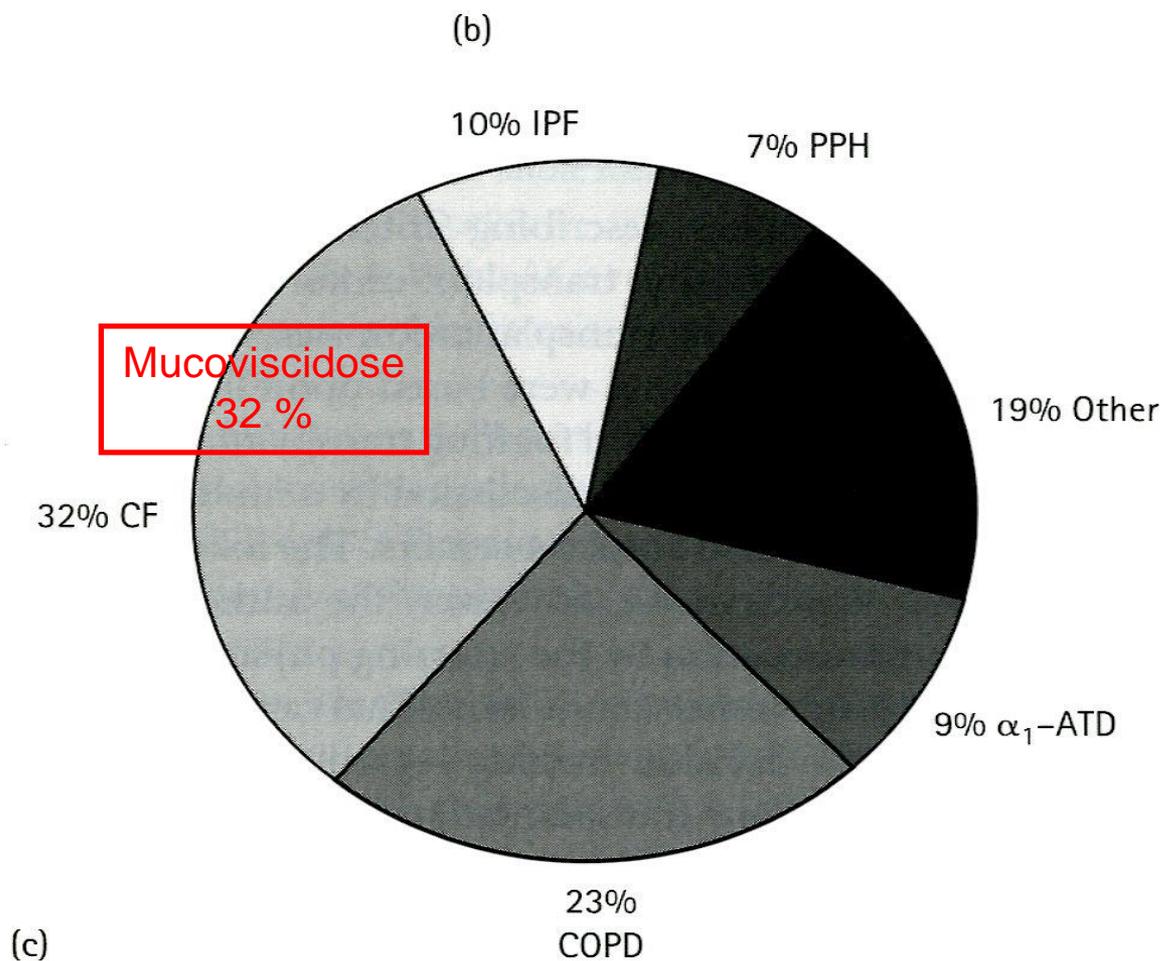
Traitements



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

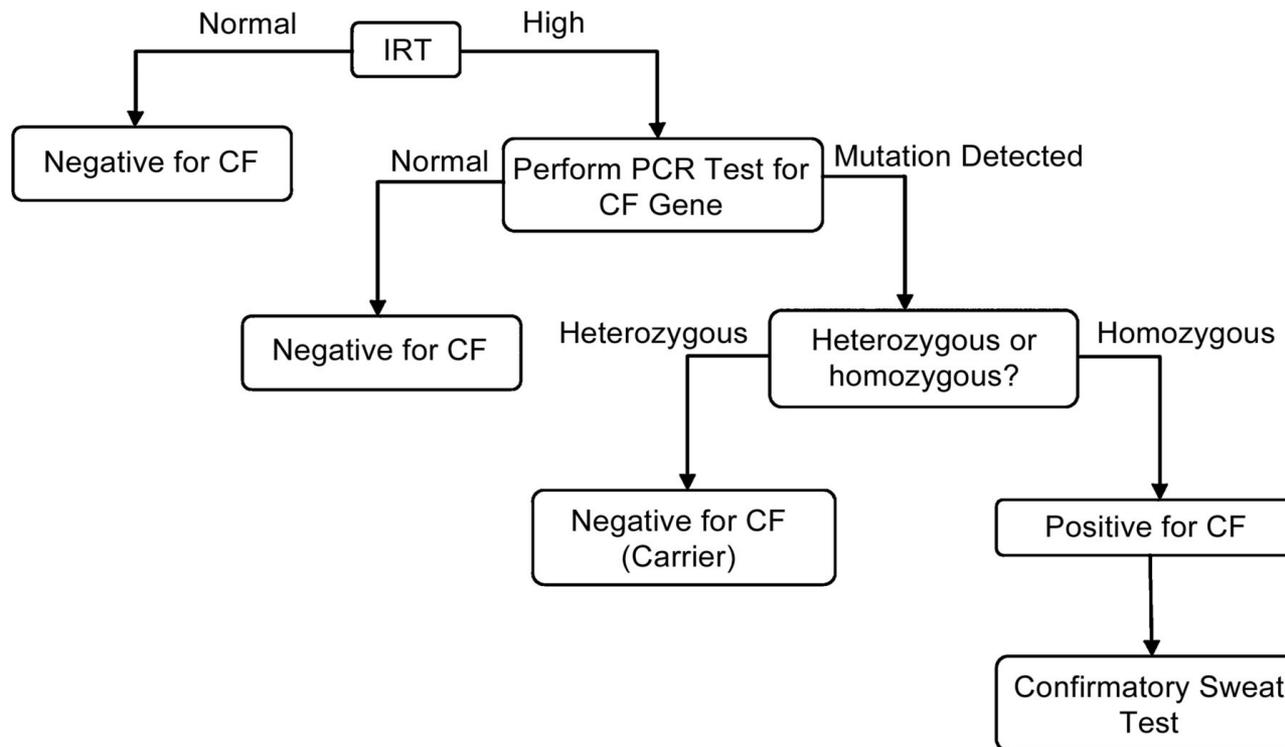
- Suspicion clinique
- Test à la sueur depuis 1958
- Test génétique
 - Panel
 - Séquençage

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

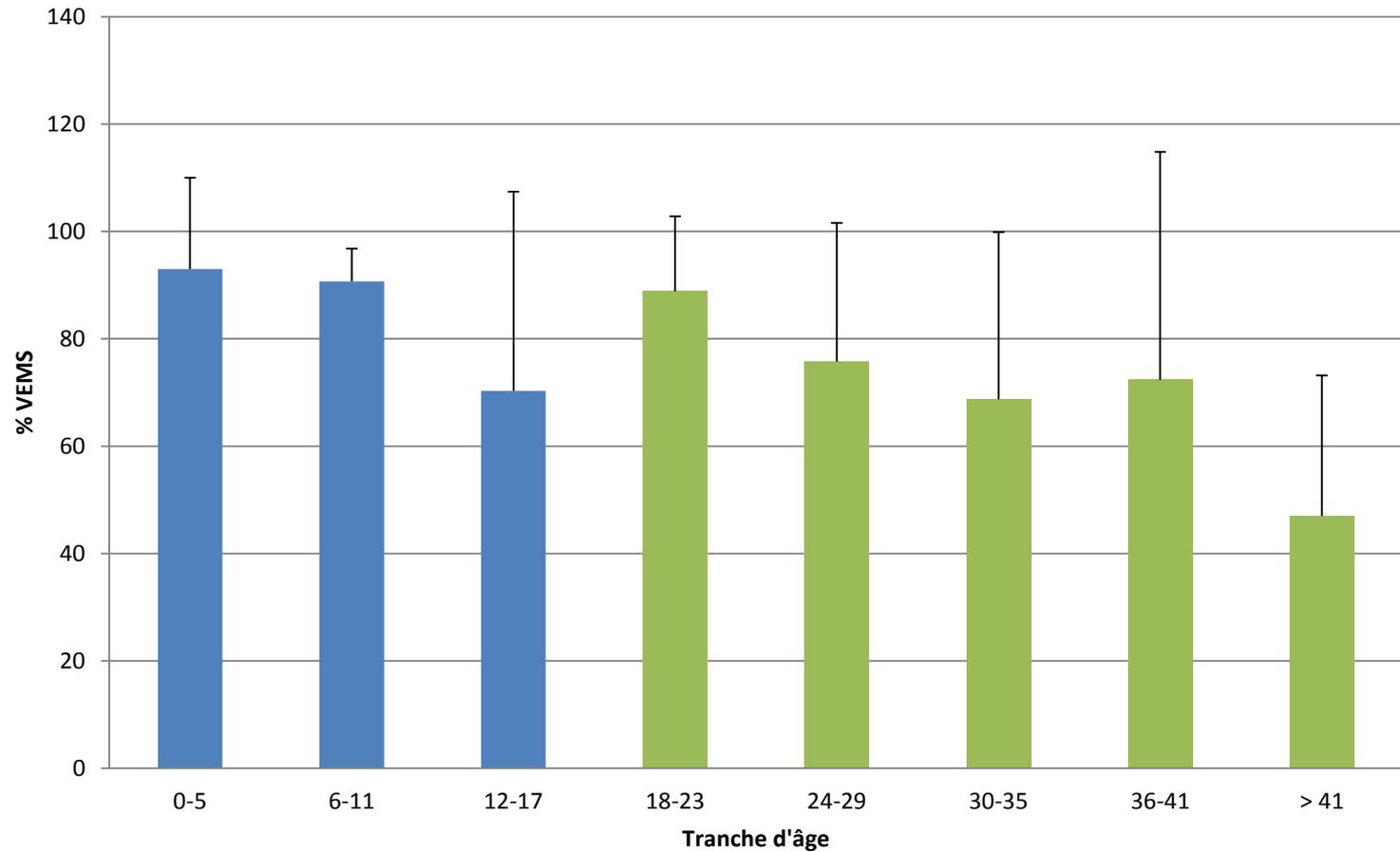


Le Centre Luxembourgeois de mucoviscidose et des maladies apparentées

Nombre de patients en 2016

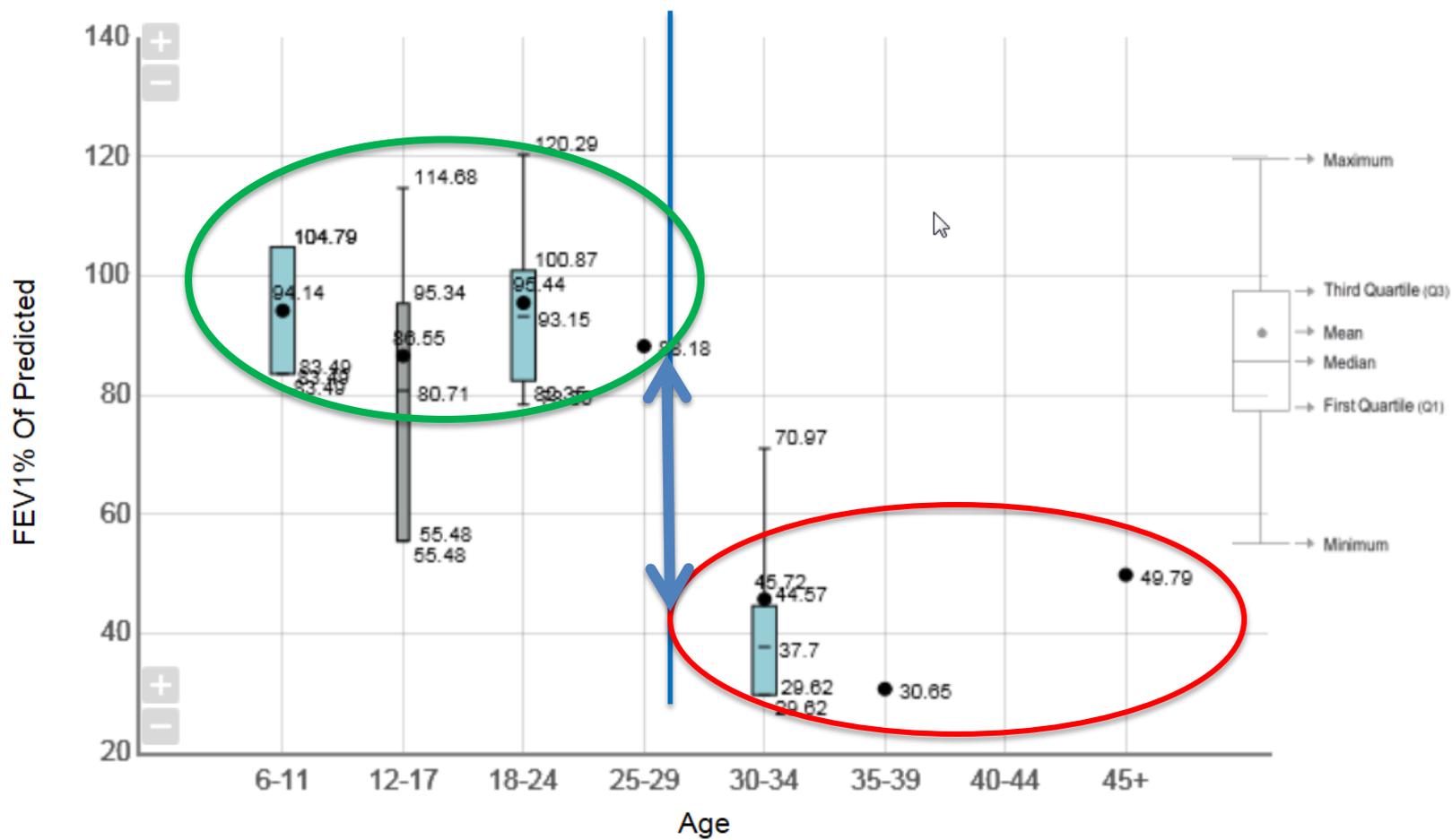
| Patients | Nombre de patients |
|---|--------------------|
| Patients mucoviscidose | 39 |
| * Dont nouveaux cas en 2016 | 4 |
| Patients CFTR-RD | 8 |
| Maladies apparentées | 16 |
| * Dont Dyskinésie Ciliaire | 6 |
| * Dont bronchectasie sévère d'étiologie non déterminée | 8 |
| TOTAL patients actuels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

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% |
| ΔF508 homozygote | II | 21 | 53,8% |
| ΔF508 hétérozygote | | 7 | 17,9% |
| 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 | 5,1% |
| Totale | | 39 | 100% |

| 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!

