

La Mucoviscidose

Formes révélées à l'âge adulte



Dr S. Durupt
CRCM adulte Lyon



Hôpitaux de Lyon

Mucoviscidose

- Maladie complexe touchant de multiples organes
- Facteur(s) génétique(s)
- Facteurs infectieux
- Facteurs nutritionnels-métaboliques (diabète)
- Facteurs psycho-sociaux

**Atteinte
Multi
organes**

CFTR

**Facteurs
psycho-
sociaux**

Nutrition

Diabète

Os

P.aeruginosa

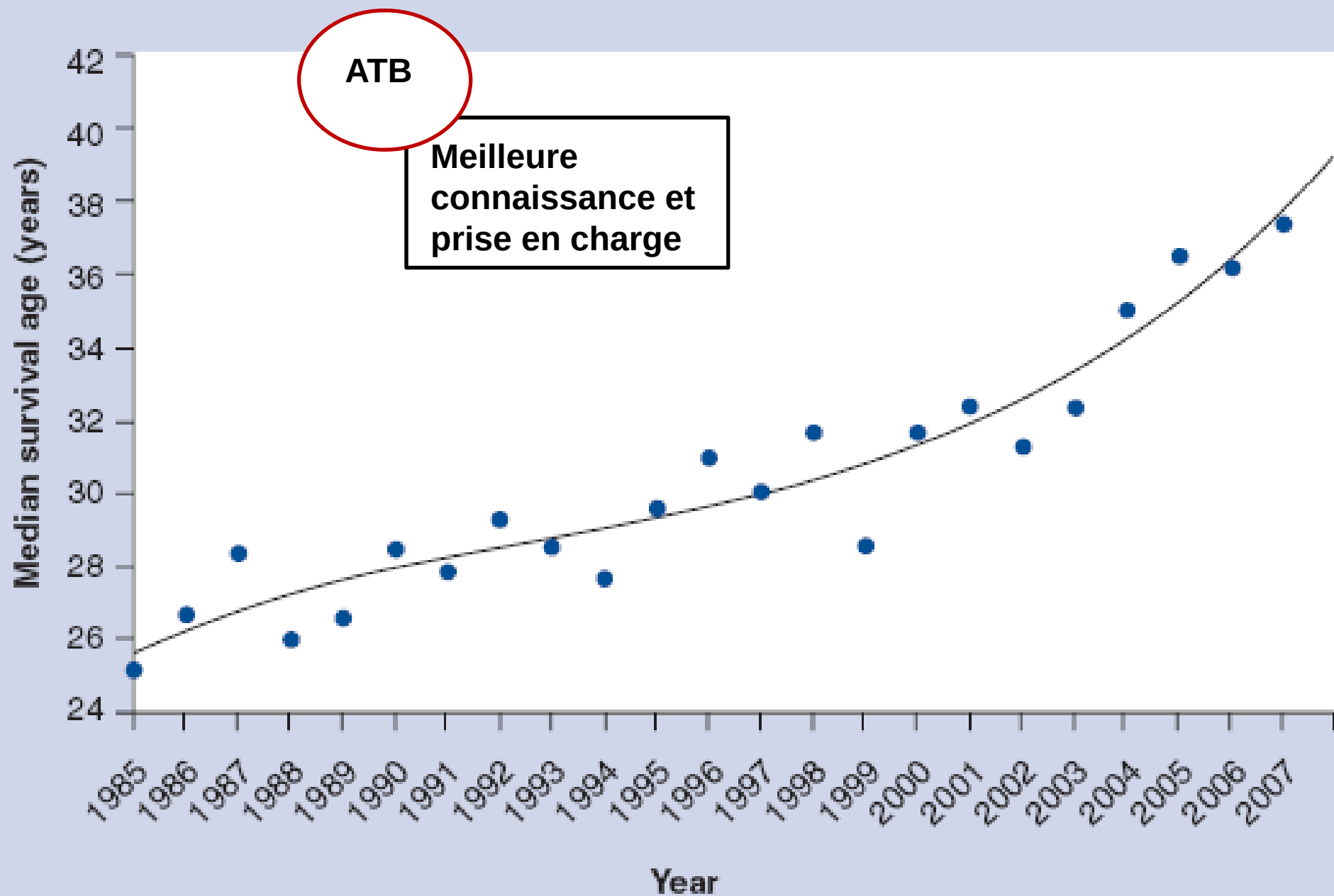
S.aureus



ATB

**Traitements
quotidiens
lourds**

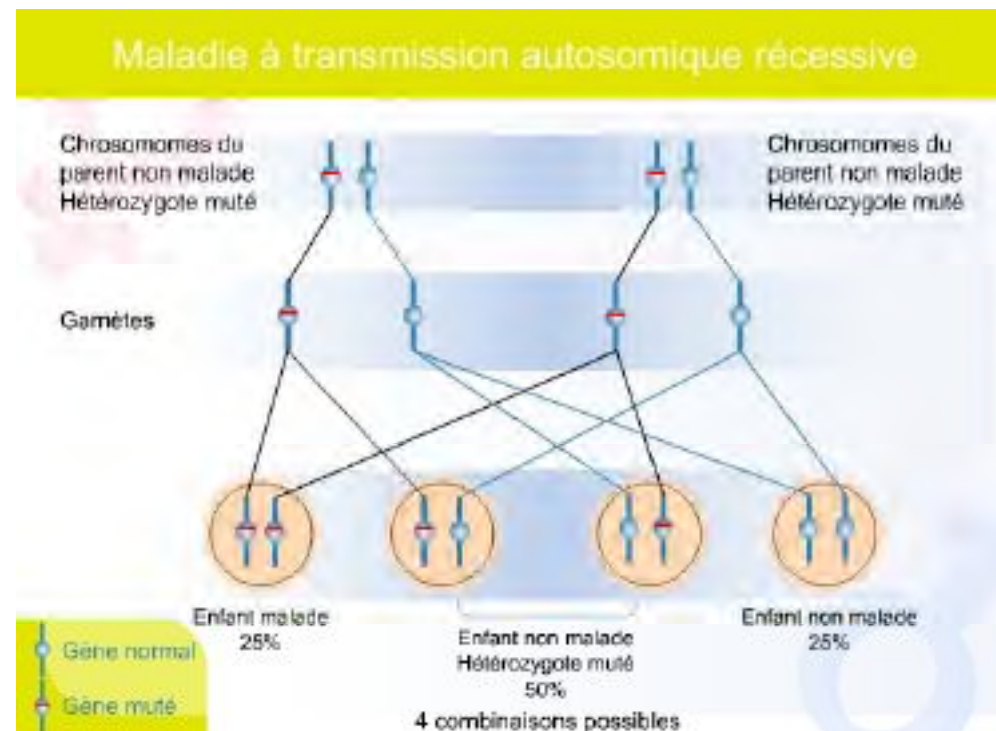
Grefe



Aspects génétiques et pathogénie de la maladie

Mucoviscidose

- Maladie génétique autosomale récessive
- 1 enfant / 2500 naissances
- Caucasien : gène présent dans 4%



Gène : CFTR

- **C**ystic
Fibrosis
Transmembraneconductance
Regulator
- $\Delta F 508$: 70% des mutations
- > 1500 mutations reconnues

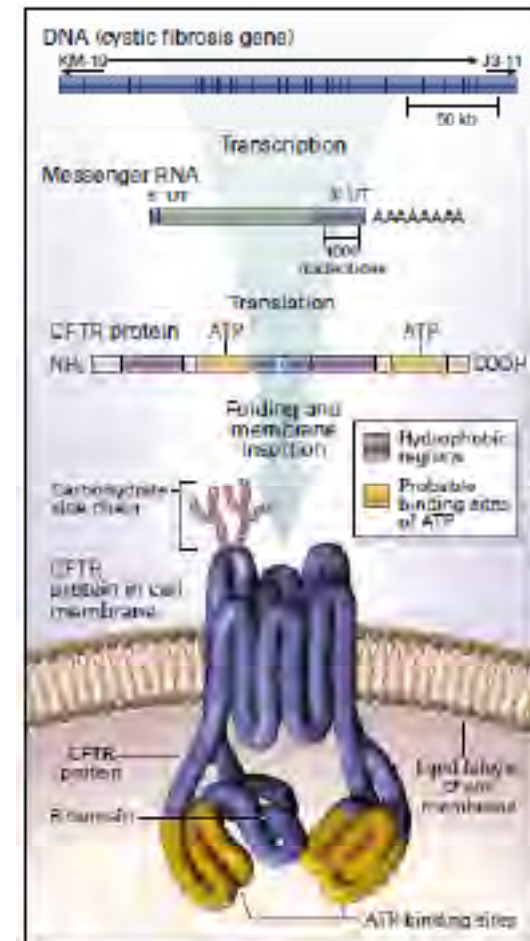
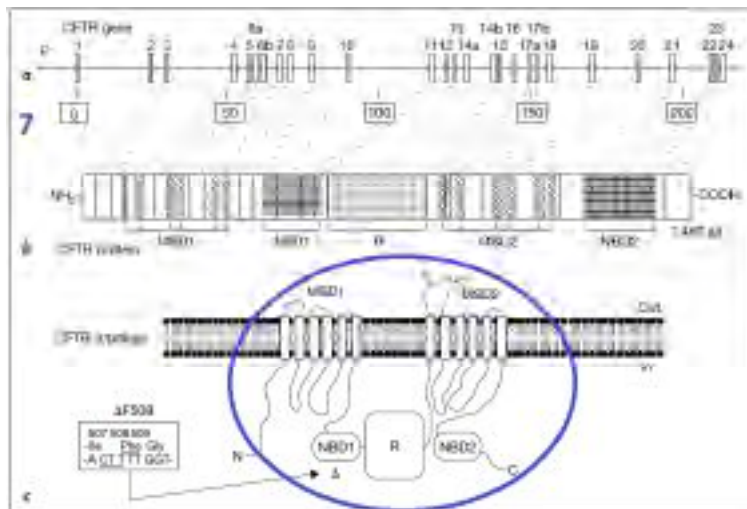


Figure 1: DNA, Transcript, and Predicted Structure of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Protein. The gene contains 27 exons and is flanked by genomic markers KM-10 and J3-11. The messenger RNA is 6125 bp in length, including the 5' and 3' untranslated (UT) regions. The protein includes two hydrophobic transmembrane domains, two nucleotide-binding sites, and a highly charged regulatory (R) domain. The diagram of the folding of the protein is hypothetical. Adapted from Collins¹ with the permission of the publisher.



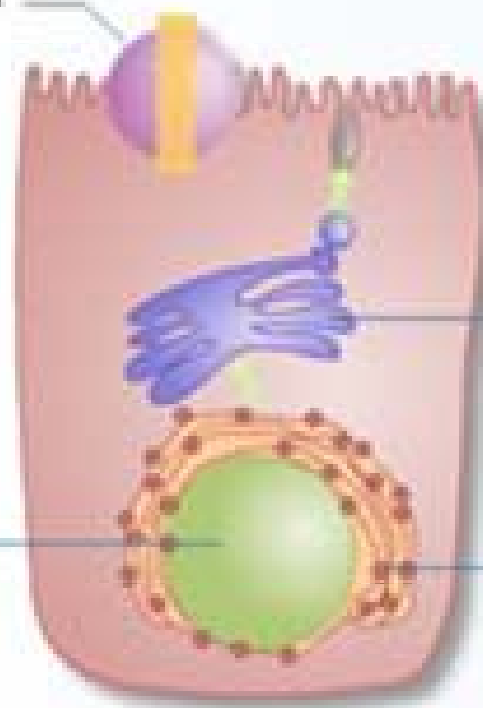
SYNTHÈSE NORMALE DE LA PROTEINE CFTR (DANS UNE CELLULE RESPIRATOIRE)

Protéine CFTR

Noyau

Golgi

R.E
(Réticulum Endoplasmique)

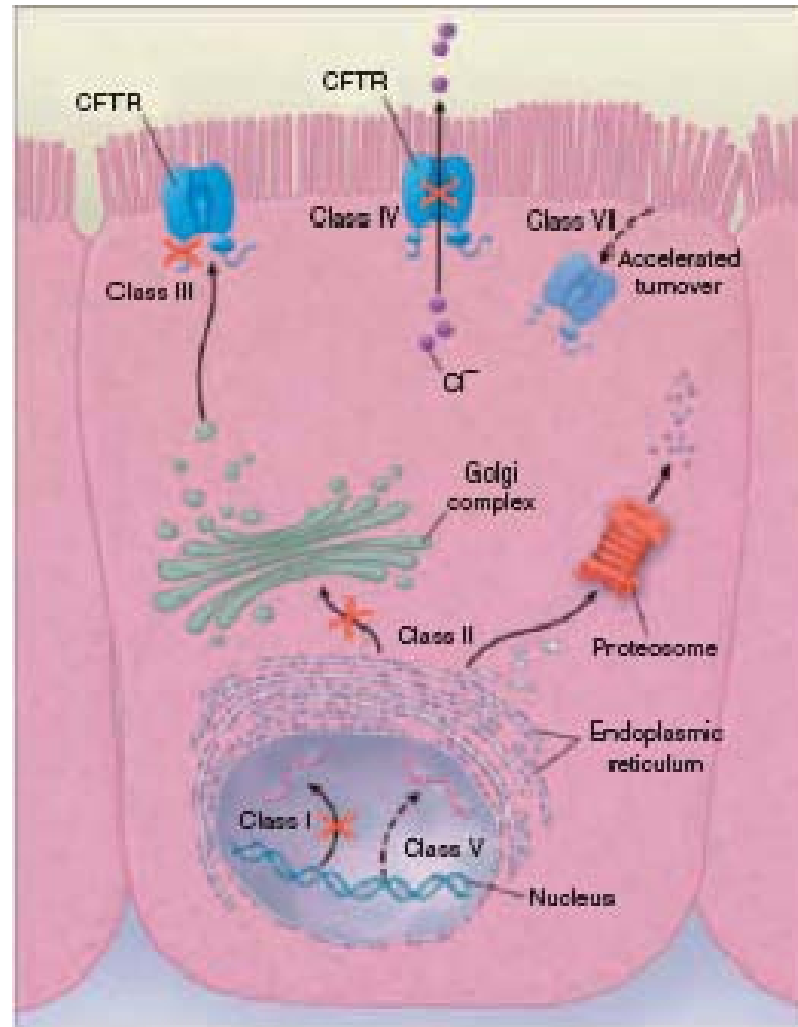


Mutations CFTR : classification

I : défaut de synthèse

II : blocage de la maturation

III : blocage de l'activation



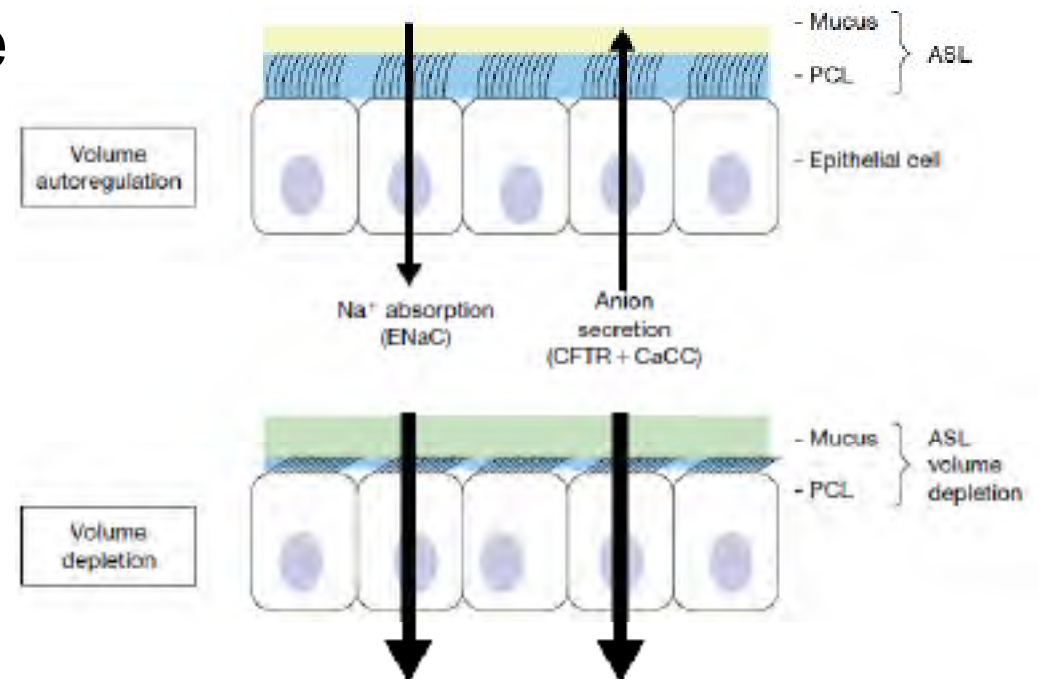
IV : altération de la conductance

V : synthèse réduite

VI : destruction accélérée

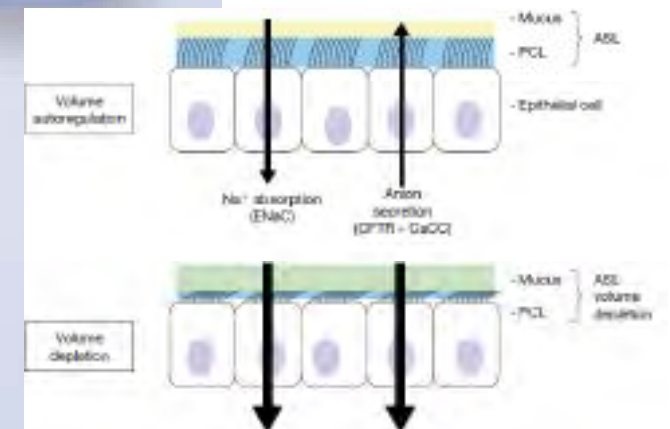
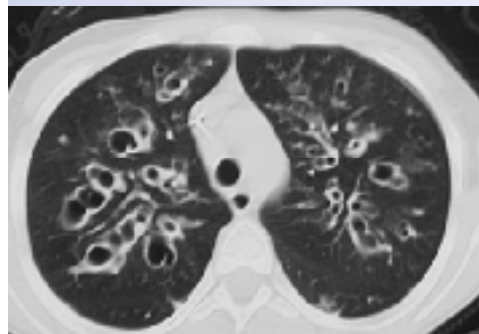
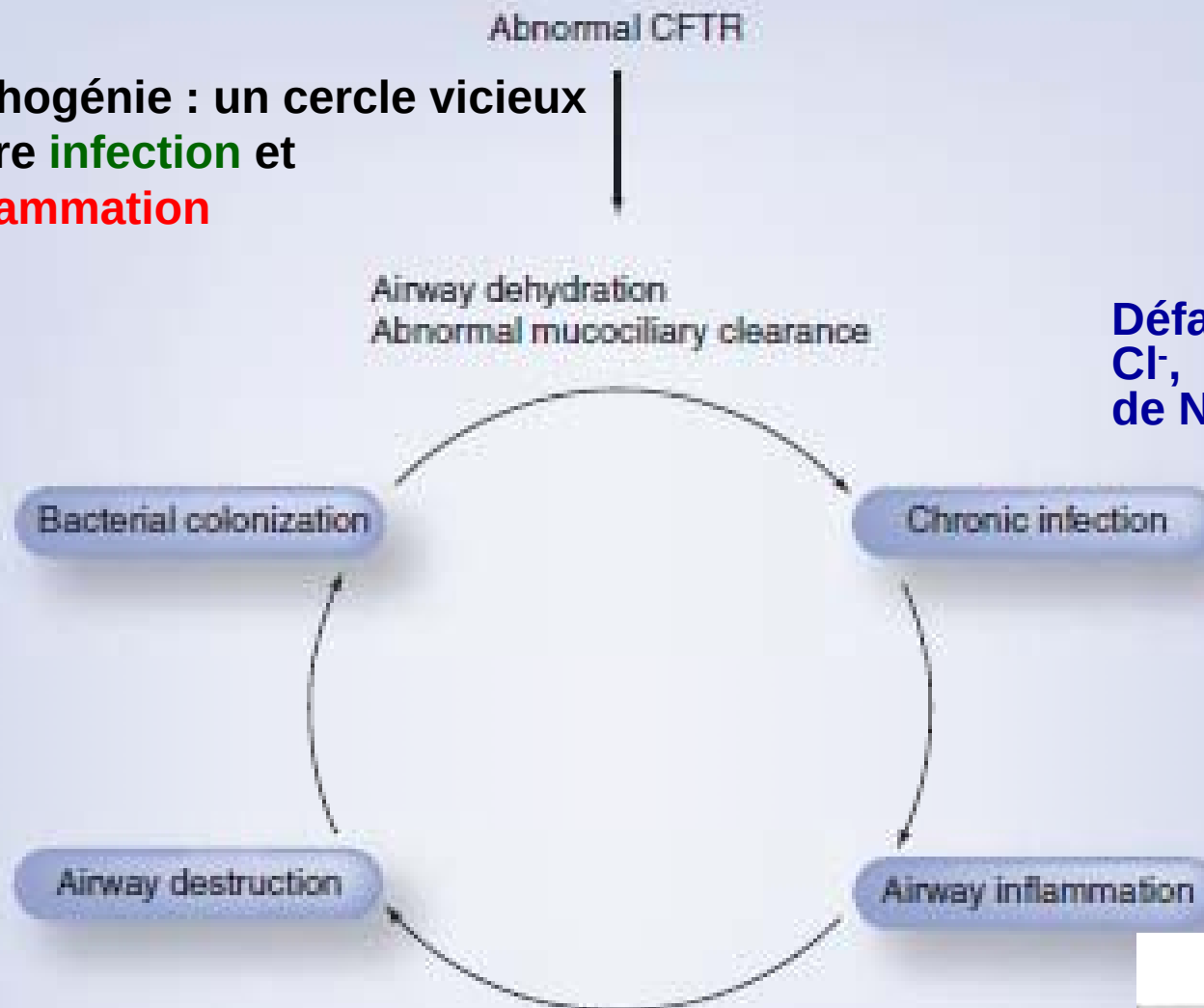
Rôles de CFTR

- **CANAL CHLORE**
- Régulation du PH de certains organites intracellulaires
- Stimulation endo et exocytose
- Transport ATP et glutathion
- Régulation de la production de cytokines



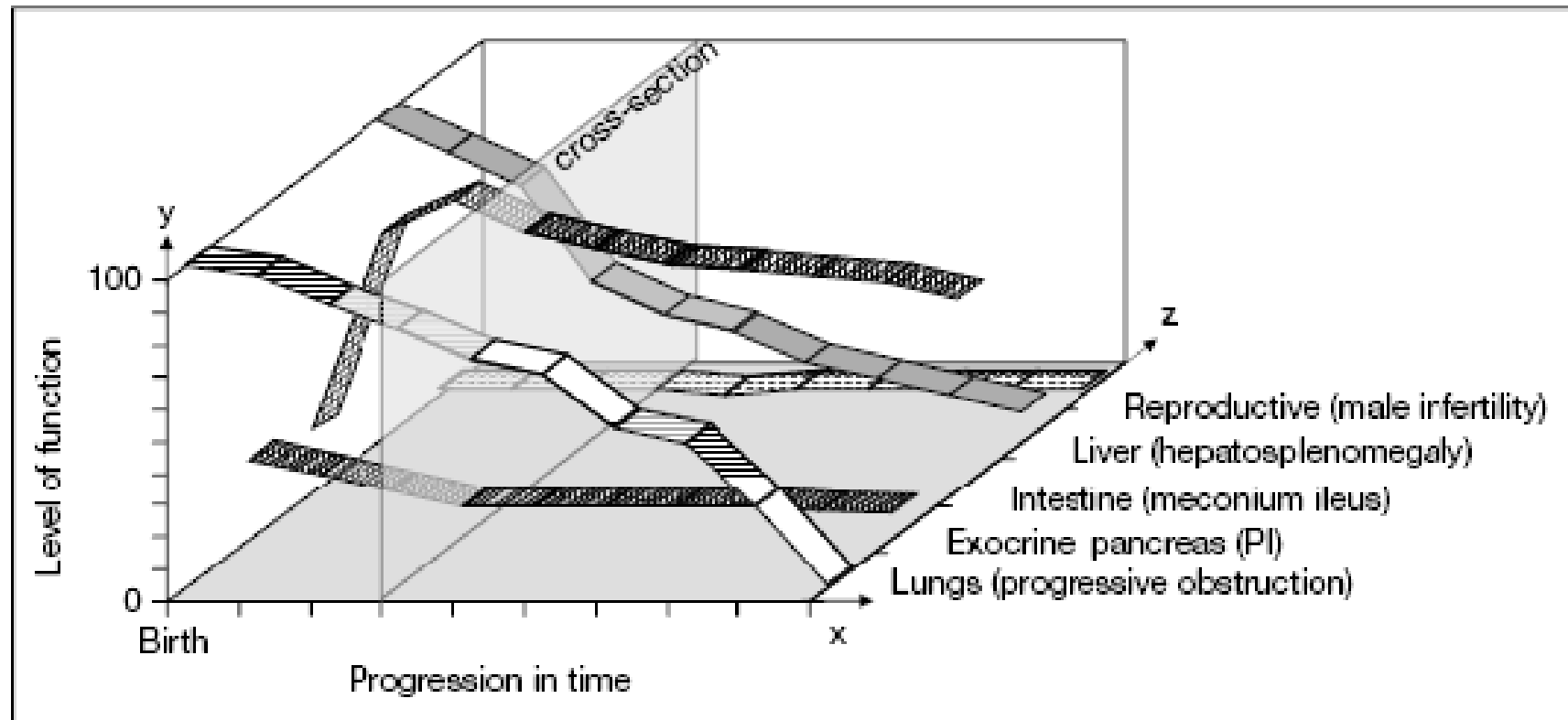
Pathogénie : un cercle vicieux
entre **infection** et
inflammation

Défaut de sécrétion de
 Cl^- , absorption exagérée
de Na^+ et d'eau



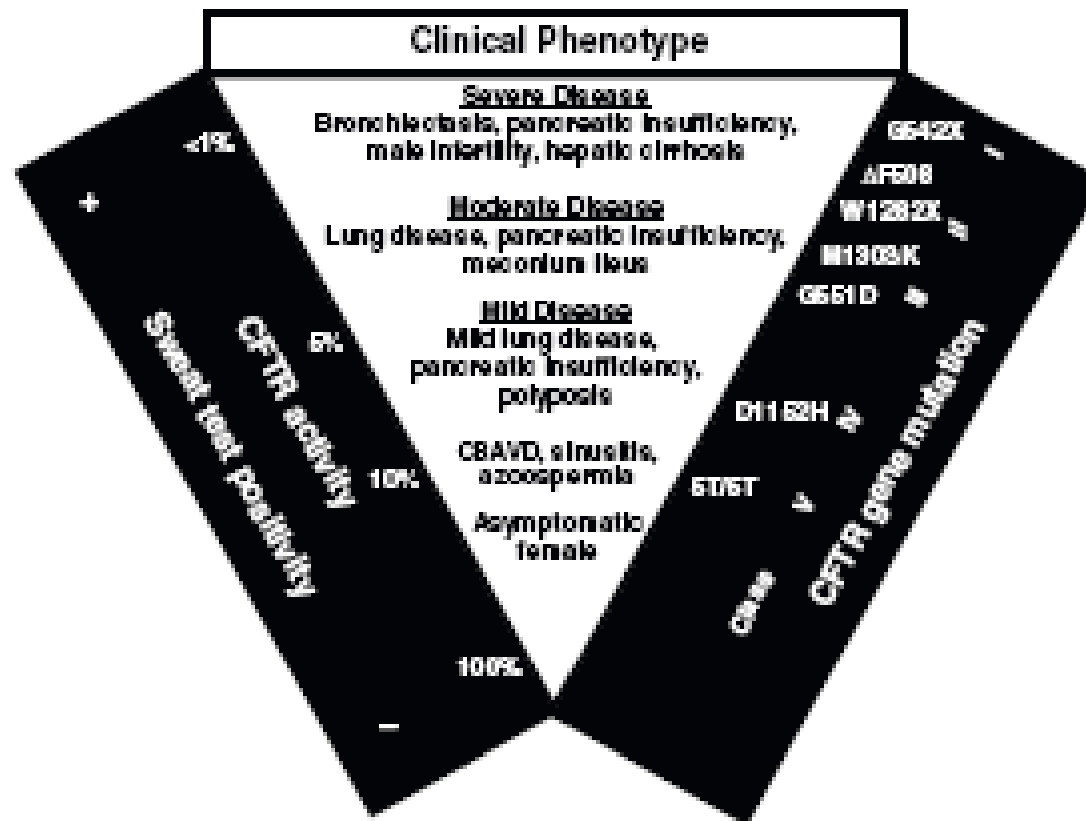
Corrélation Génotype / Phénotype

- Globalement : complexe et peu prévisible d'emblée
- Organe-dépendant pancréas > poumon



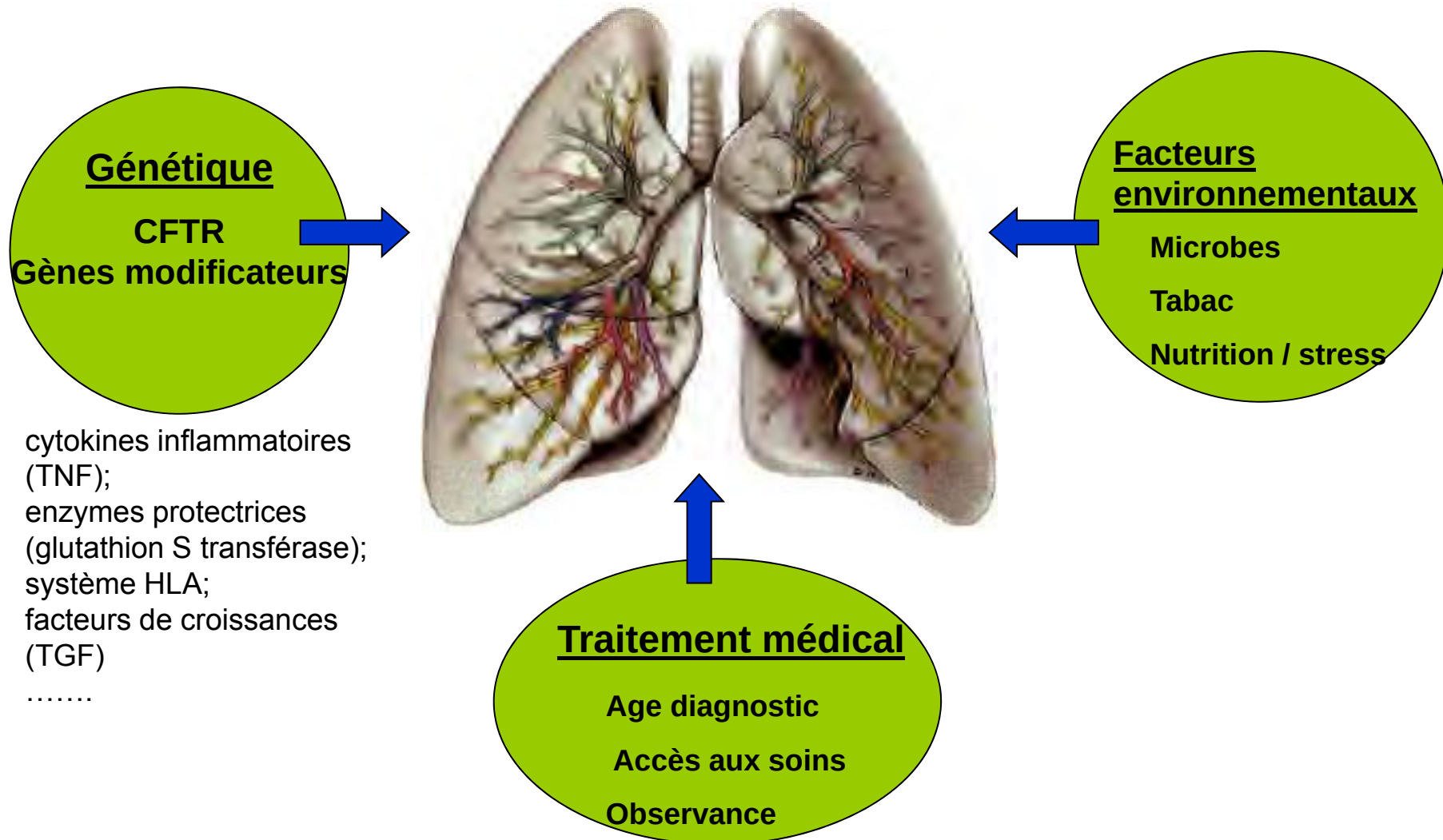
Corrélation Génotype / Phénotype

- Mais mutations des classes I à III plus « lourdes » que IV et V
- Mortalité supérieure dans les classes I à III





Corrélation Génotype / Phénotype



Mucoviscidose classique

Triade clinique
Test sueur > 60
2 mutations

Mucoviscidose révélée chez l'adulte (<5 %)

Poumon/sinus/pancréas/
ABCD
Test sueur variable
1 ou 2 mutations

CFTR



CFTR related disease / CFTRopathie

ABCD/ ABPA/ PR et DDB ?
Test sueur normal
1 ou 2 mutations

1 triade clinique

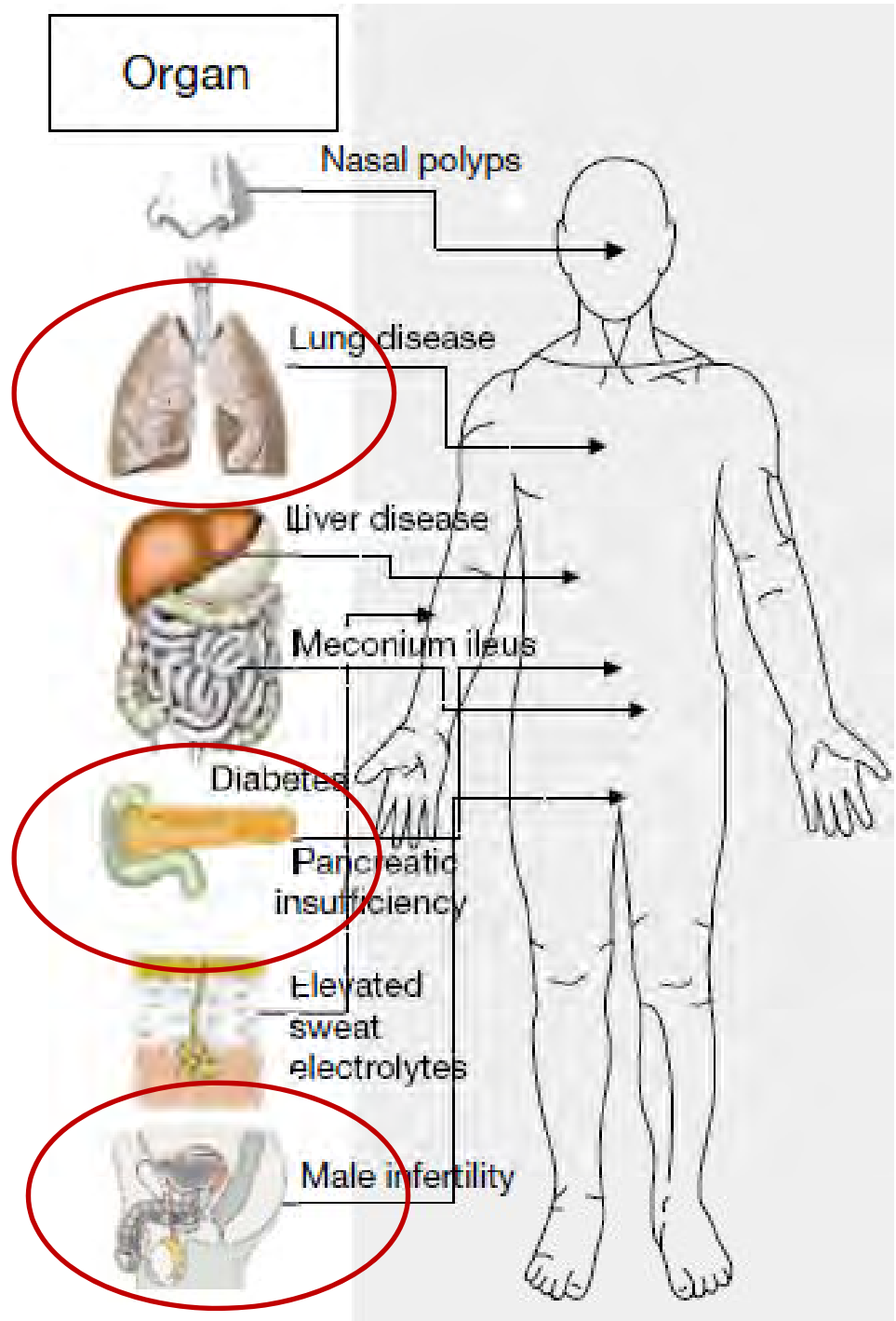
(Ou diagnostic anténatal)

ET la mise en évidence d'une
dysfonction de CFTR

test de la sueur > 60 mmol/l

différence de potentiel nasal

2 mutations dans CFTR



Circonstances cliniques pouvant révéler une mucoviscidose de l'adulte



POUMON

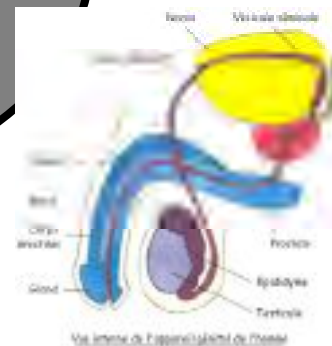


ORL

PANCREAS



**CANAUX
DEFERENTS**



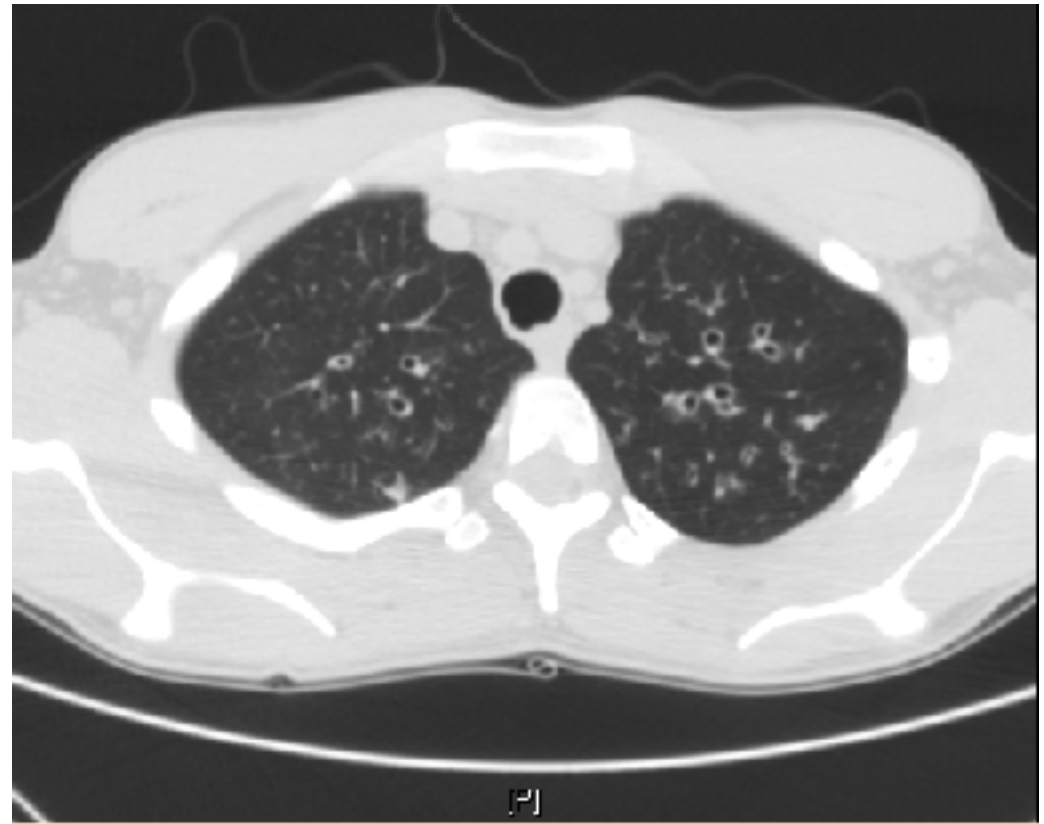
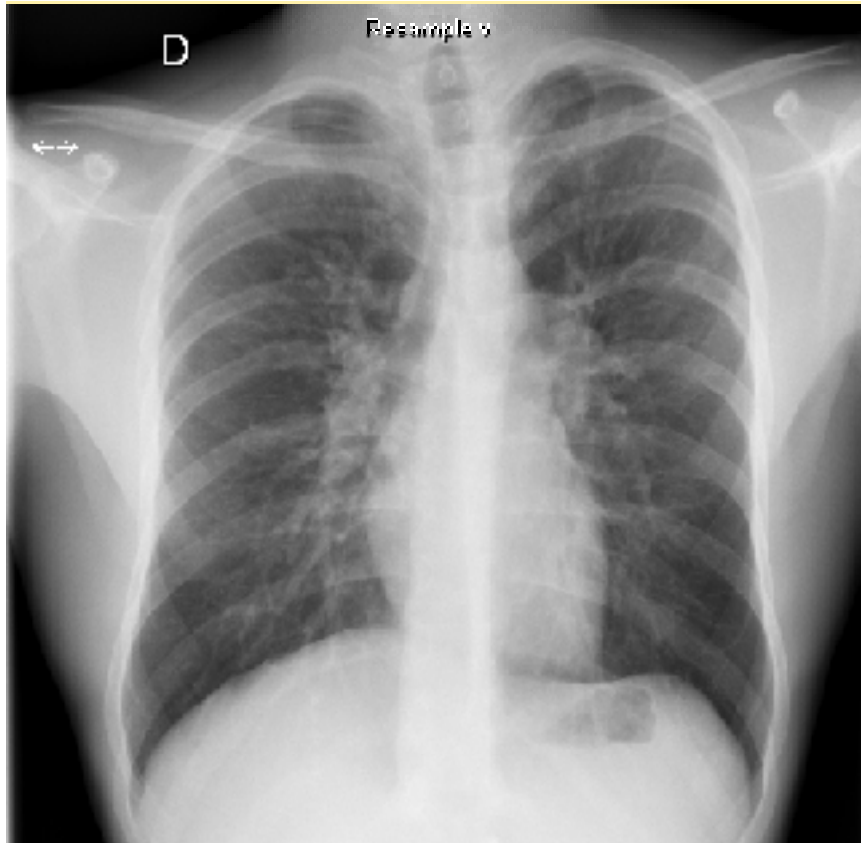
Aymeric né le 21/01/1992

- Vu à 17 ans (2008) pour asthme allergique persistant « diagnostiqué » en 2006
- Bronchorrhée sale matinale
- Aucun autre symptôme
- Aucun problème durant l' enfance
- 175 cm – 60 kgs (PI : 65 kgs) BMI 20

Compléments (1)

- Pas d'IP clinique et élastase fécale NI
- Colonisation bronches par SAMS
- Test de la sueur : 101 mmol/l
- Génétique : $\Delta F508$ / G628R

Compléments (2)

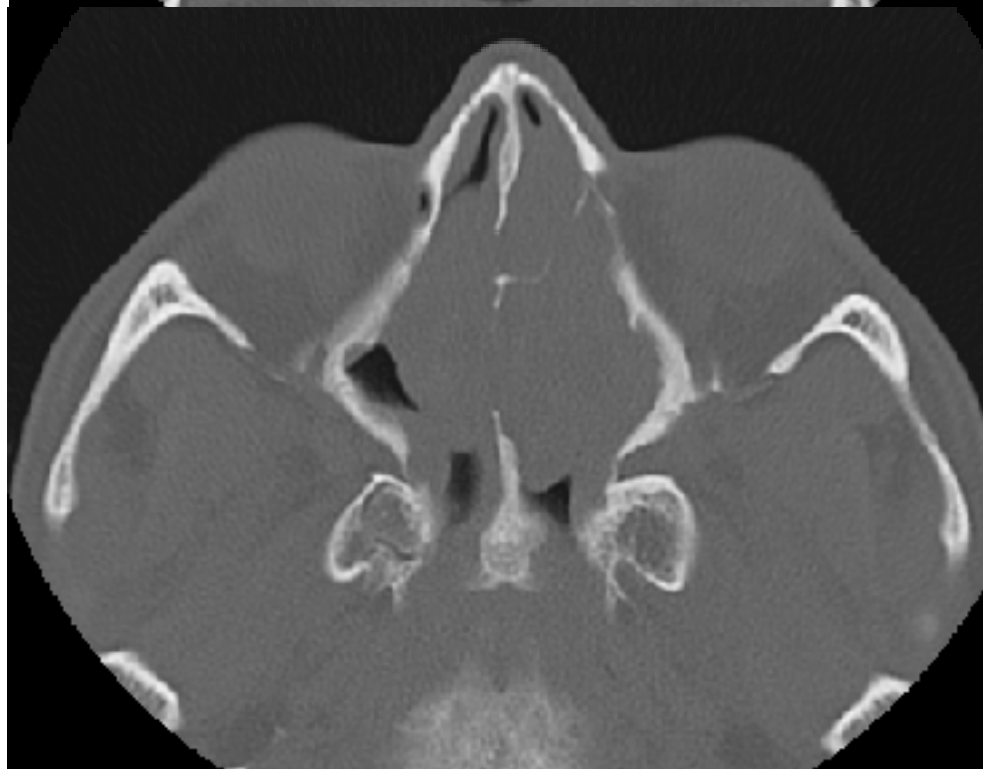
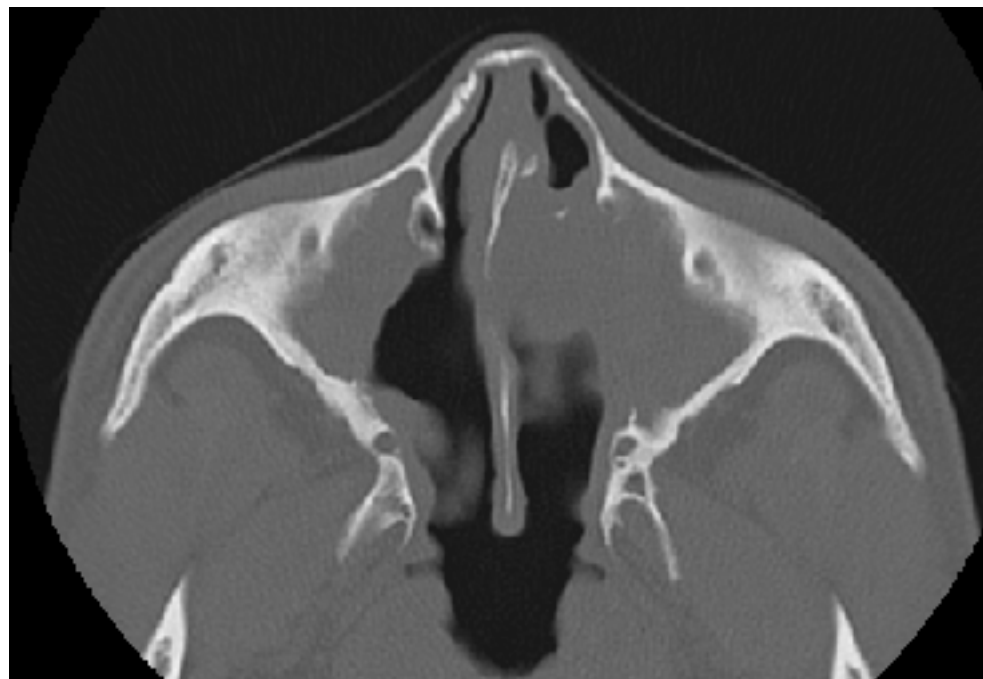
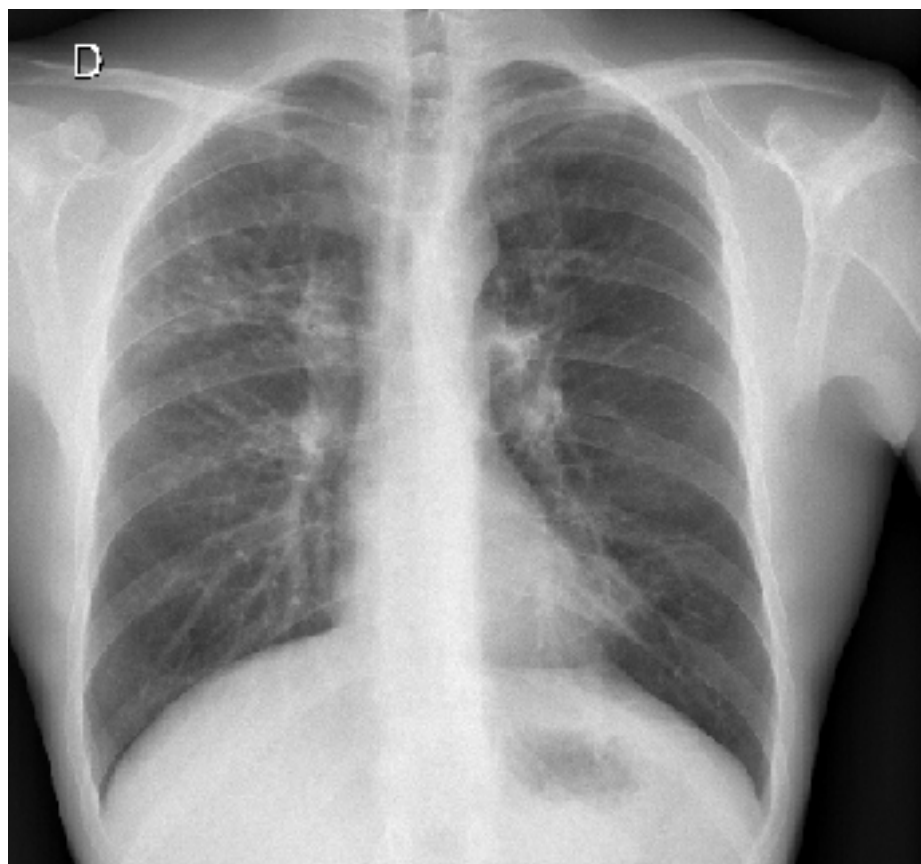


Jordan né le 20/03/1989

- 2003 tableau douloureux abdominal : pancréatite clinique et biologique
- Récidive en 2003 et 2004
- Bilan « classique » négatif
- Test de la sueur X 2 : 27 et 31 mmol/l
- Génétique CFTR : D1507 / G1069R
- Absence d atteinte autre organe en 2010

Alexis né le 22/11/1978

- Consultation en 2006 (27 ans!) pour polypose naso sinusienne sévère et multiples épisode de sinusite
- 182 cm pour 60 kgs avec selles molles depuis des années : IP (élastase)
- VEMS : 80 a 90% de la normale
- Colonisation à SAMS



Compléments

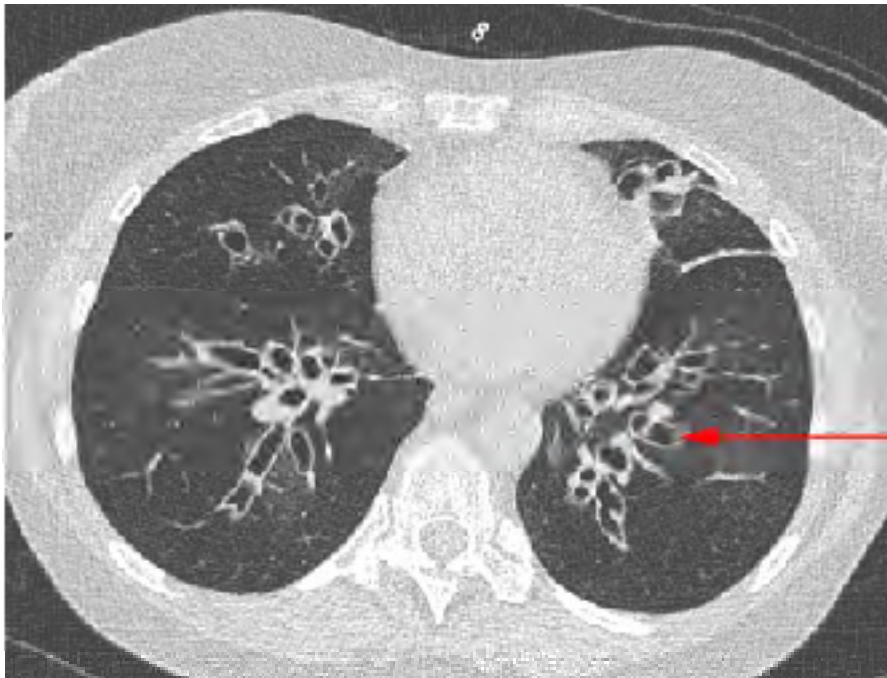
- Test de la sueur : 98 mmol /l
- $\Delta F508$ / H1054D

Y penser !

- **Bronchorrhée ou toux chronique** (DDB et colonisation à *pseudomonas*)
- Aspergillose Broncho-Pulmonaire Allergique - ABPA



Dilatation Des Bronches

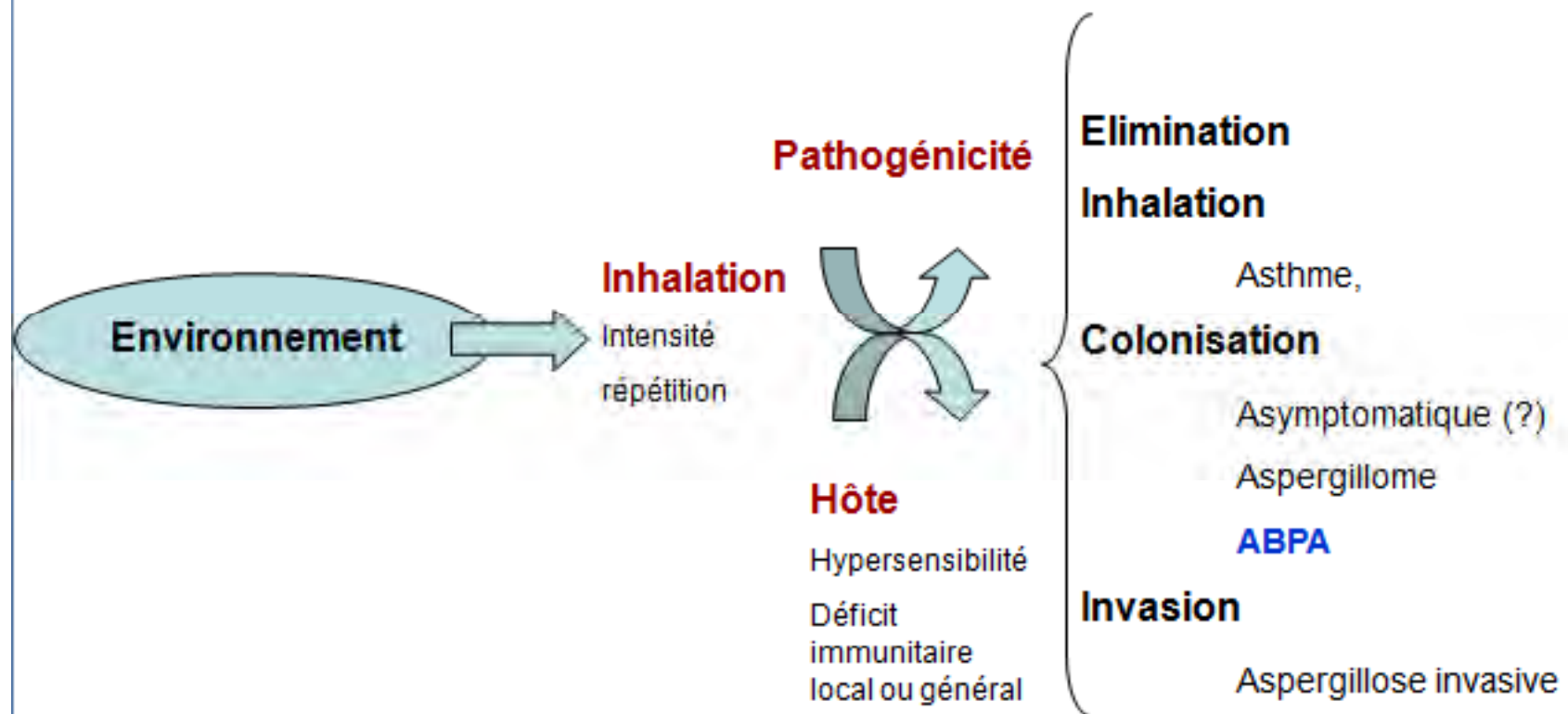


DDB généralisées :

Post infectieuses
Déficits Immunitaires
Kartegener
a1AT

A. Fumigatus et pathologies immuno-allergiques

- A. fumigatus (90%); A. flavus; A. niger



ABPA

- Diagnostic difficile ; signes cliniques peu spécifiques et intriqués avec ceux de la mucoviscidose
- **Aspergillus dans les crachats**
- **Ig E (500 IU/ml)**
- **Ig E anti aspergillaire (RAST)**
- **Ac anti aspergillaire**
- Hyper éosinophilie

Y penser aussi !

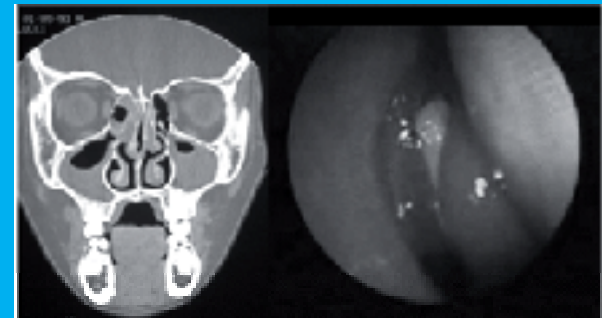
- Manifestations ORL sévère et/ou récidivantes (Obstruction nasale, rhinorrhée, hypo ou anosmie)
 - Polypose Naso Sinusienne (PNS)
 - Sinusite et pansinusite

PNS :

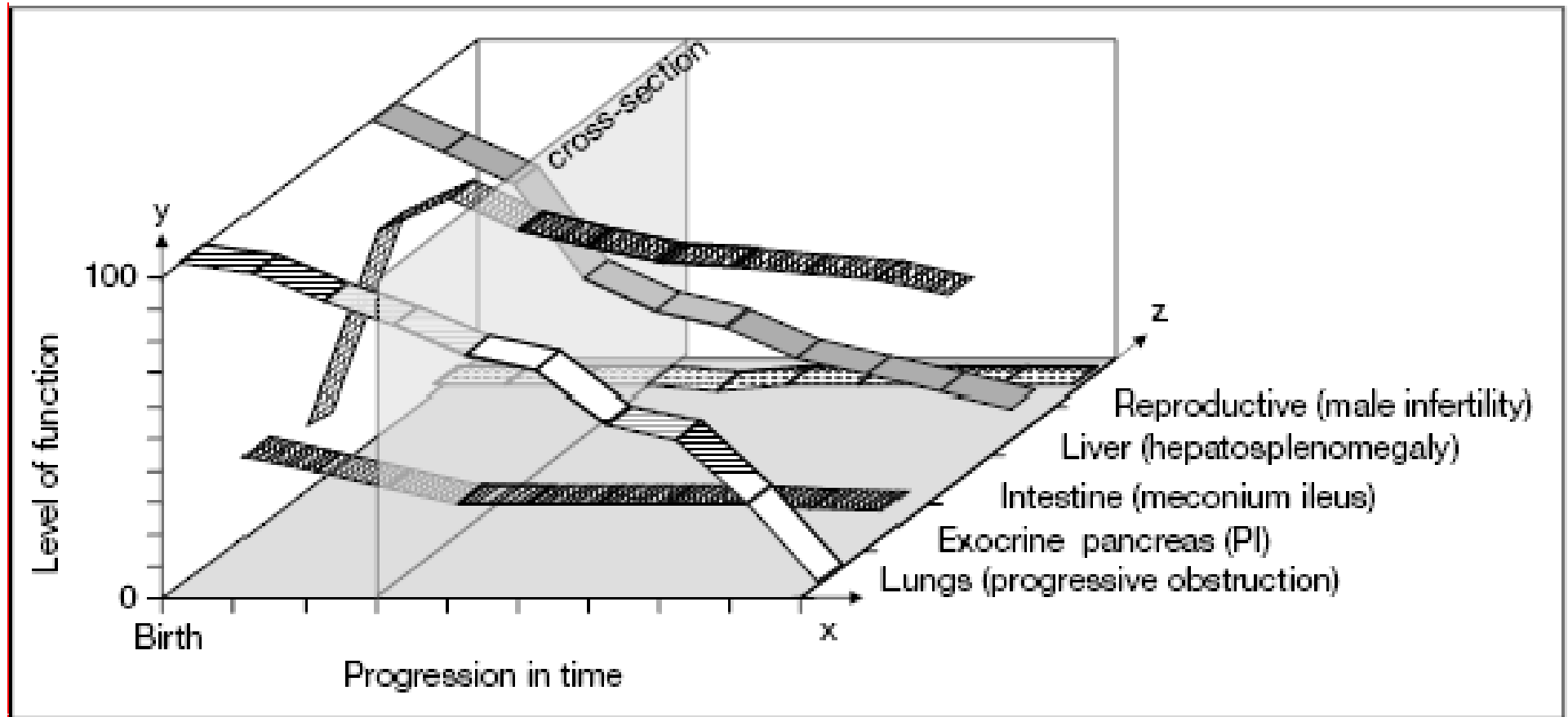
Allergie (asthme)

Syndrome de Widal : asthme + PNS + Allergie aspirine

Idiopathique



Et aussi ! PANCREAS

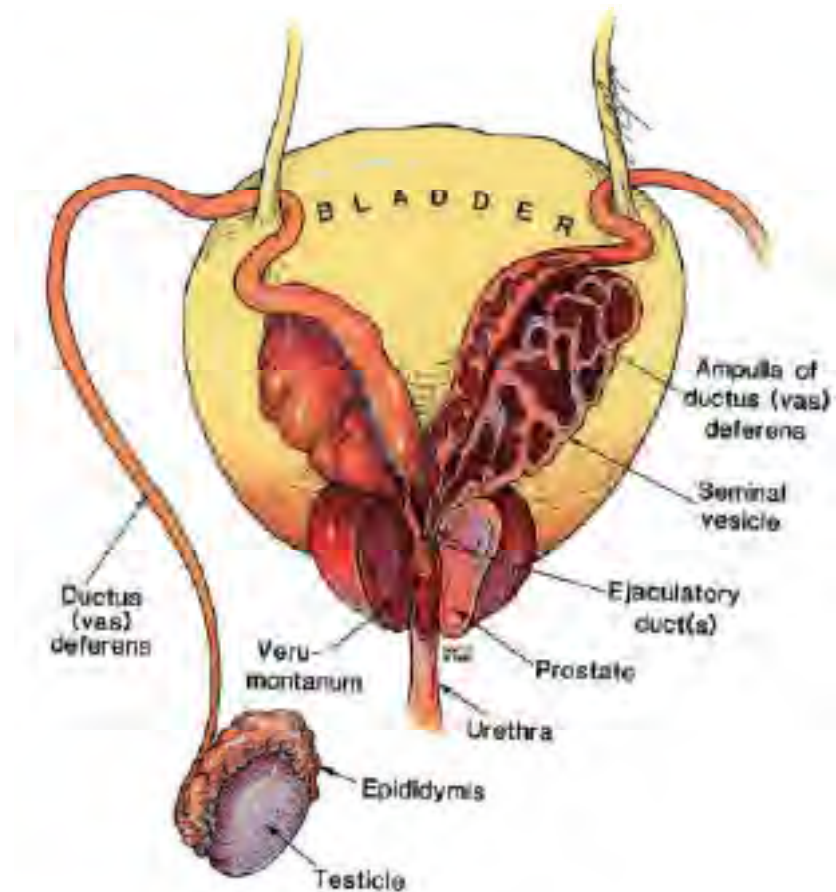


Pancréatites

- **Isolées**
- **Associées à une atteinte sinus et ABCD**
- **Pouvant évoluées vers une PC**
- **Imagerie non spécifique**
- **Mutations de CFTR : 10 à 20% des pancréatites « idiopathiques »**

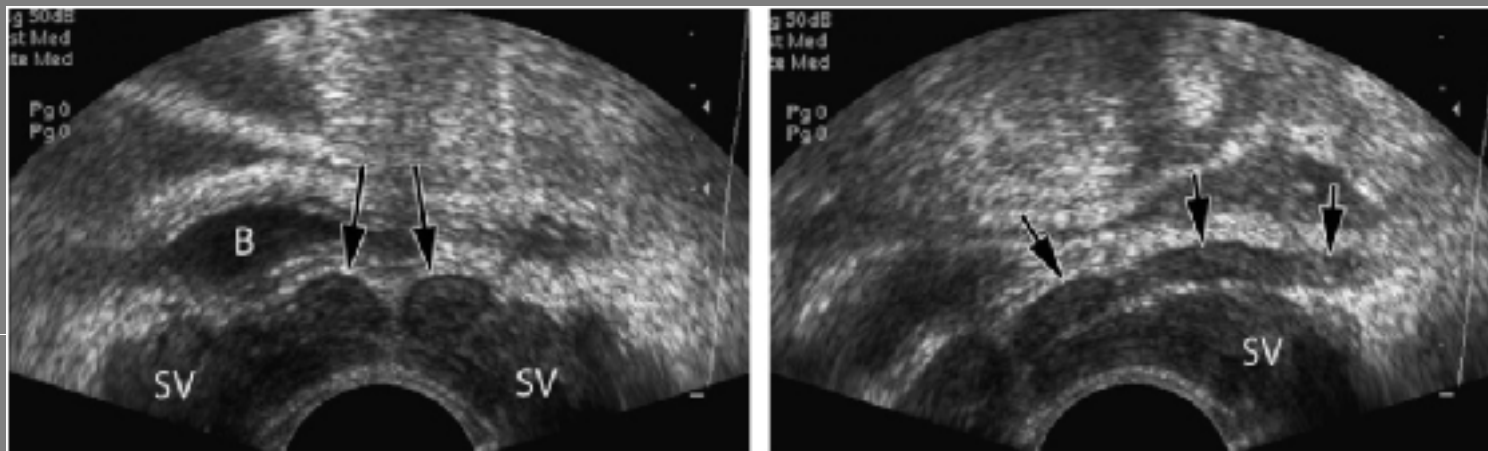
Et enfin!

- Agénésie des canaux déférents – stérilité
- 90% des garçons sont stériles par agénésie des canaux déférents, sans atteinte de la « fonction sexuelle »



ABCD

- Plus forte liaison entre CFTR et ABCD parmi les CFTRpathies
- Monosymptomatique
- Atteinte modeste sinus +/- poumon de bon pronostic



Diagnostic (1)

- Clinique
- Imagerie : TDM sinus/poumon
- ECBC : P.aeruginosa / S.aureus
- Elastase fécale
- **Test de la sueur** – équipe entraînée (100 mg de sueur)
 - Chlore > 60 mmol/l : positif
 - Chlore < 40 mmol/l : négatif
 - $40 < \text{Chlore} < 60$: intermédiaire

Diagnostic (2)

Causes of elevated sweat chloride levels

Metabolic disorders

- CF
- Mucopolysaccharidosis, type I
- Pseudohypoaldosteronism
- Glycogen storage disease, type I
- Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency

Dermatologic conditions

- Ectodermal dysplasia
- Atopic dermatitis

Environment

- Protein calorie malnutrition
- Psychosocial failure to thrive

Other causes

- Klinefelter syndrome
- Autonomic dysfunction
- Nephrosis

**10% de FP et de FN
avec le test de la sueur**



Classic Respiratory Disease but Atypical Diagnostic Testing Distinguishes Adult Presentation of Cystic Fibrosis

Claire L. Keating, MD; Xinhua Liu, PhD; and Emily A. DiMango, MD

CHEST 2010; 137(5):1157-1163

Sweat Test Result	Age < 12 y % (No.)	Age 12-18 y % (No.)	Age > 18 y % (No.)
CF (≥ 60 mmol/L)	92.7 (6,548)	85.5 (470)	75.8 (498)
Indeterminate (40-59 mmol/L)	3.2 (229)	10.6 (58)	13.6 (89)
Normal (<40 mmol/L)	4.1 (289)	4.0 (22)	10.7 (70)
Unknown	n = 1,291	n = 45	n = 157

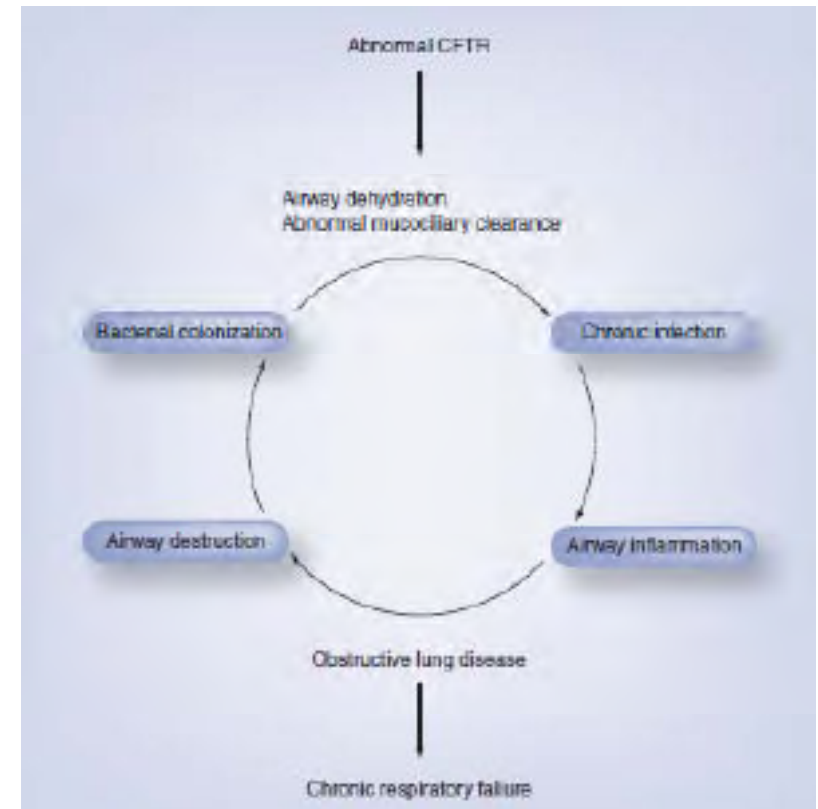
* $P < .001$ for differences in sweat chloride levels across age groups.
CF = cystic fibrosis.

Diagnostic (3)

- **Recherche des mutations de CFTR**
- 30 plus fréquentes qui couvrent 85% des allèles mutés
- Séquençage du gène
- Hétérozygotie composite :
 - ΔF 508 / mutation de classe IV ou V

Prise en charge - CRCM

- Aérosols
- Drainage des sécrétions
 - Kinésithérapie
- Azithromycine
- Antibiotiques
- Anti-inflammatoires
- Extraits pancréatiques
- Vitamines



Merci et bonne journée