

La mucoviscidose et la nutrition

Cystic Fibrosis (CF) Fibrose Kystique du Pancréas



Dr Raphaël CHIRON

Drs S. Fournier-Favre, R. Altwegg, M. Veyrac

Me Schiesser (diététicienne)

CRCM enfants-adultes,

CHU de Montpellier

Objectif

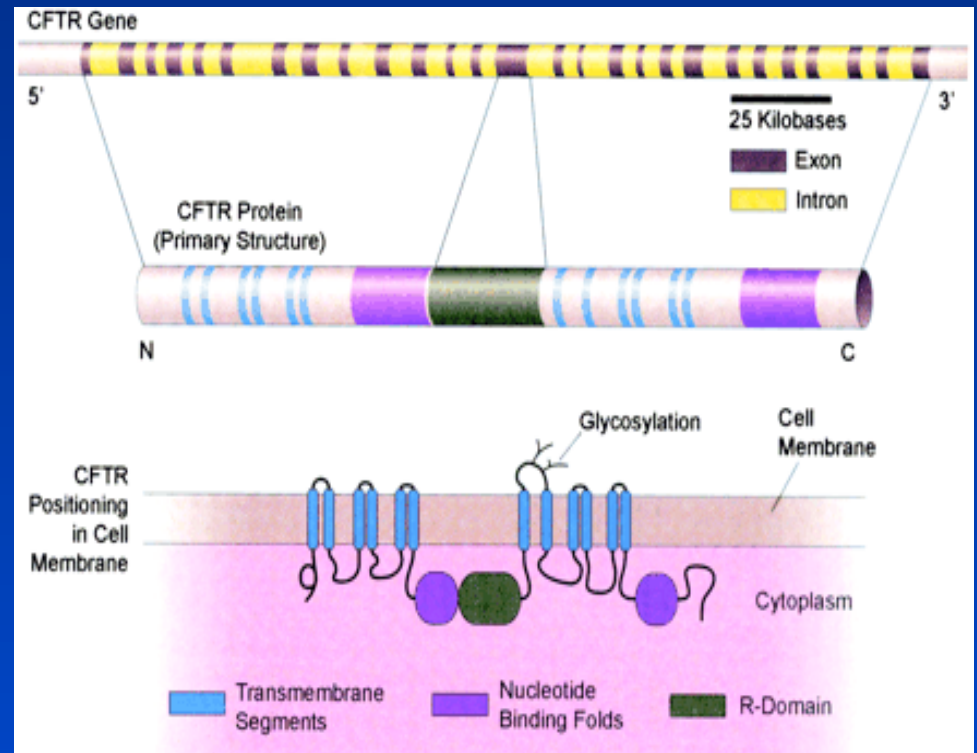
→ Vous convaincre que la mucoviscidose est aussi une maladie du tube digestif et de la nutrition

- **Quelques généralités**

- L'atteinte nutritionnelle est fréquente lors du diagnostic
- Elle est multifactorielle
- Elle est associée à un moins bon pronostic
- Elle est fortement liée à l'évolution respiratoire
- Les grands principes de la nutrition dans la mucoviscidose
- Les nouveaux traitements améliorent l'état nutritionnel

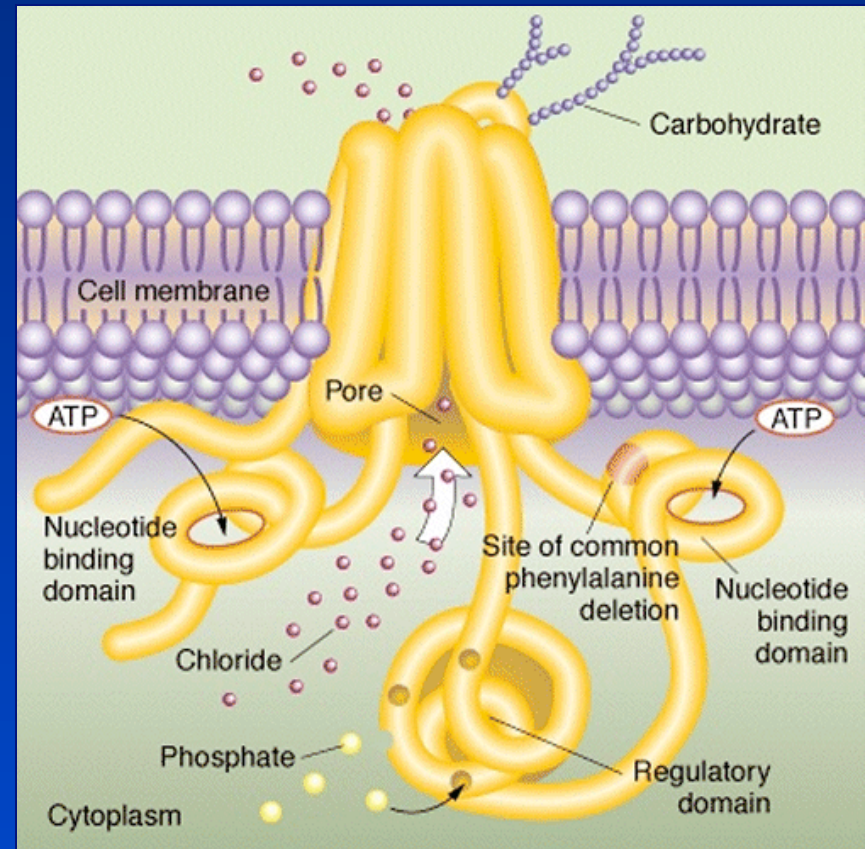
Génétique

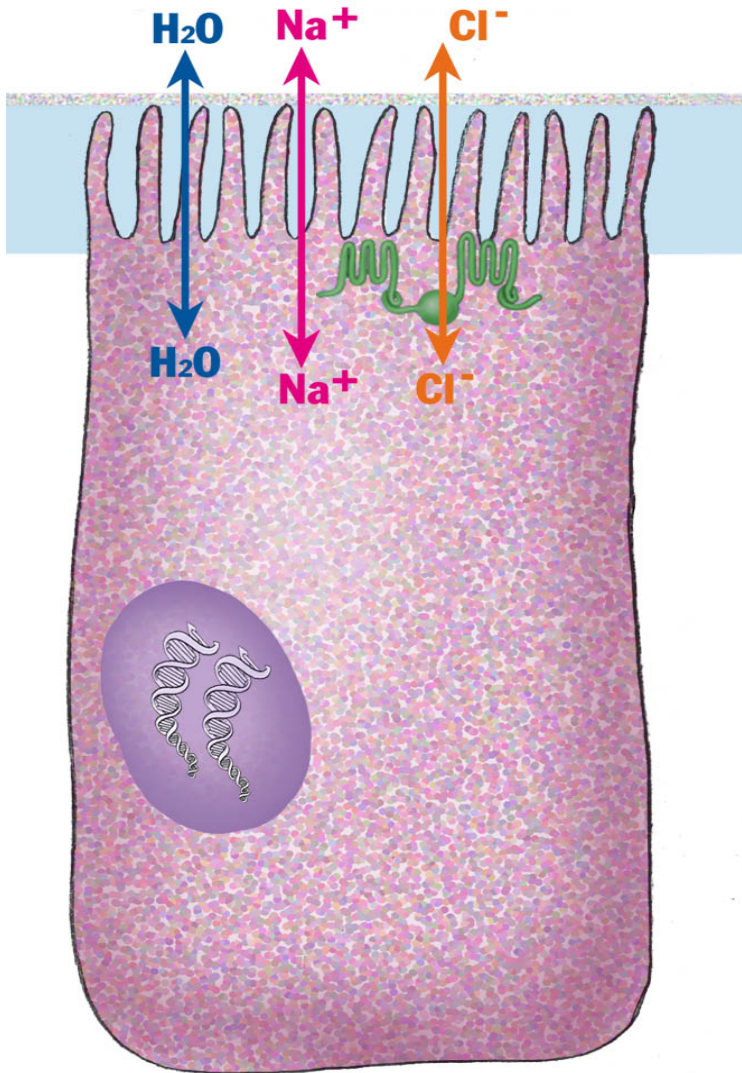
- Gène localisé sur le chr 7
- Cloné en 1989 : code la protéine CFTR ou «*Cystic Fibrosis Transmembranous conductance Regulator*»
- >1 900 mutations identifiées
- Mutation majeure: F508del



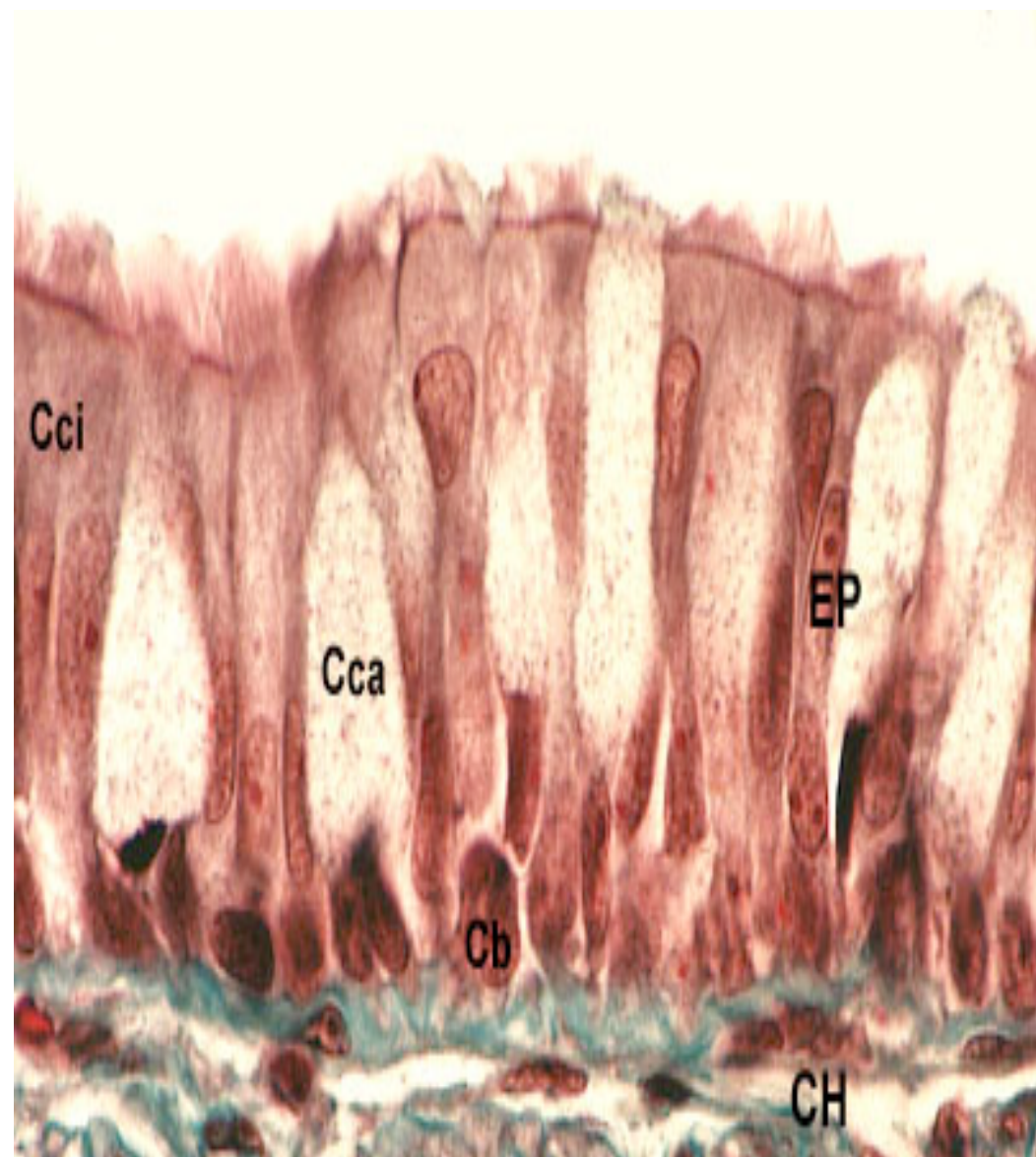
Physiopathologie

- **Absence ou inefficacité de la protéine membranaire CFTR**
- **Protéine CFTR : canal chlore, régule le transport ionique, synthétise des cytokines**

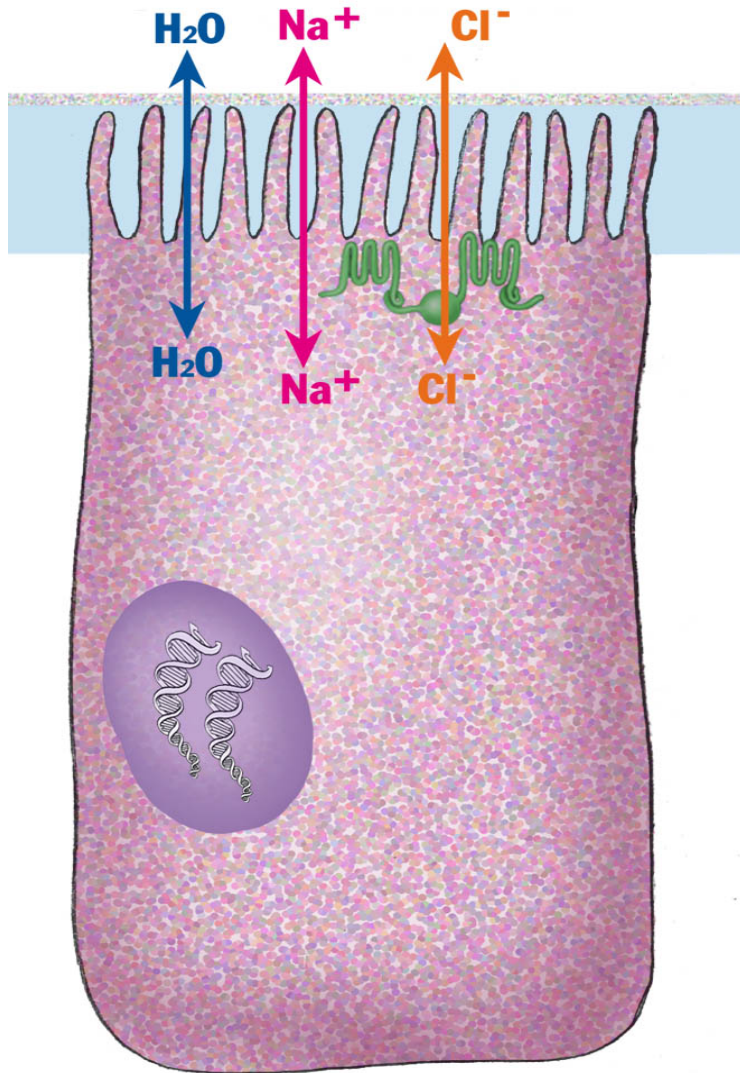




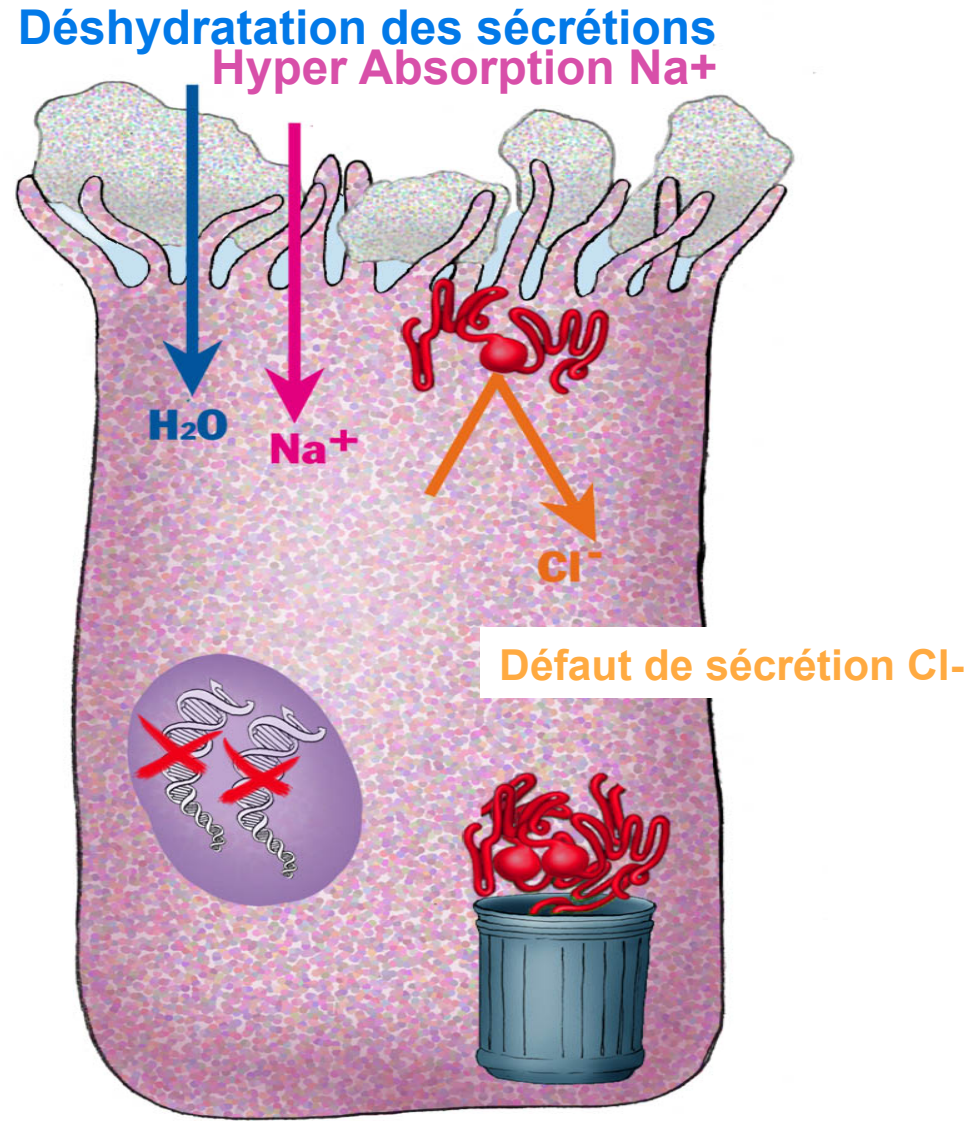
**Cellule épithéliale
épithéliale Non-muco**



Mucus « visqueux », épais, collant

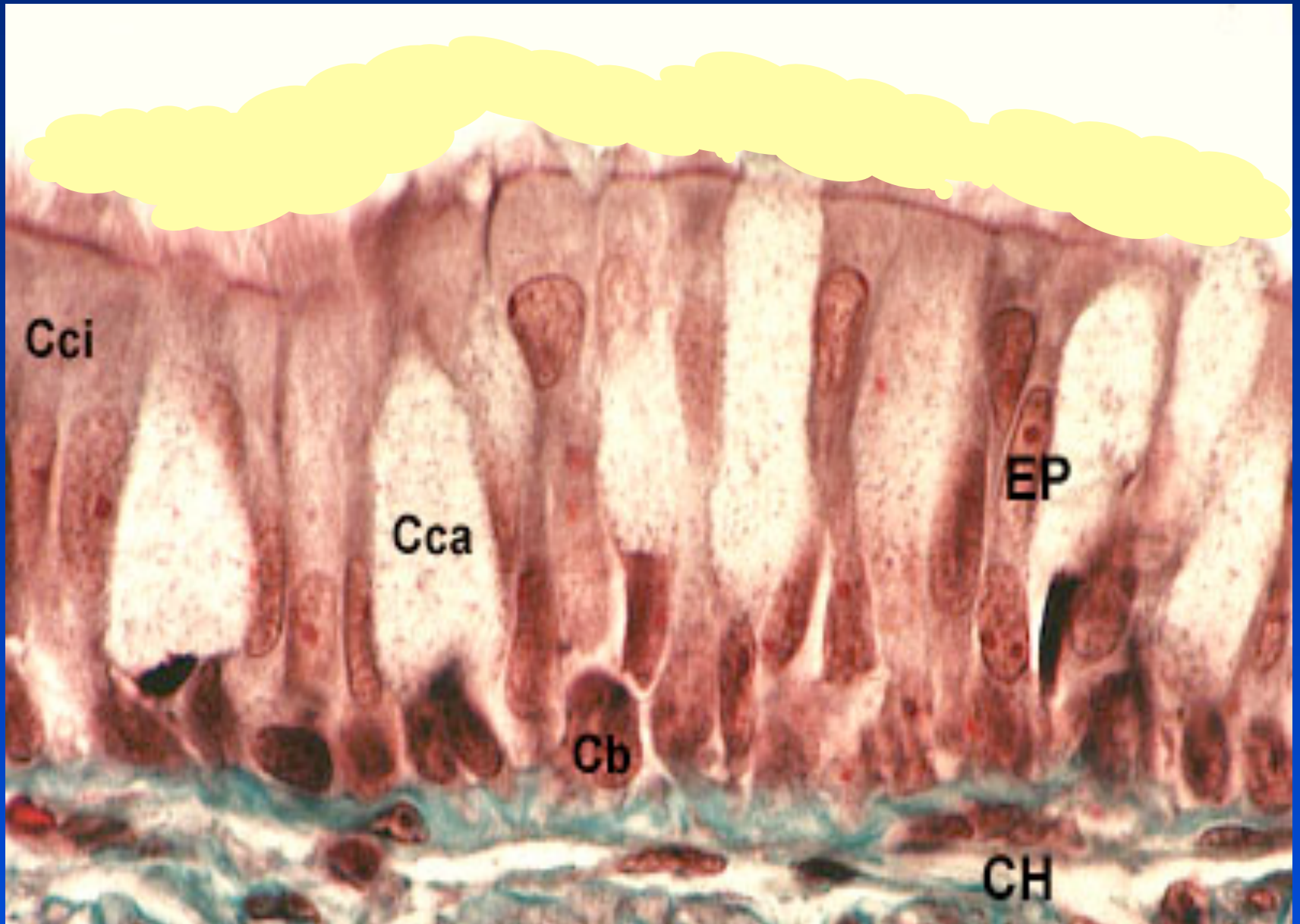


Cellule épithéliale Non-muco



Cellule épithéliale muco

Mucus → mauvaise clairance MC



INFLAMMATION

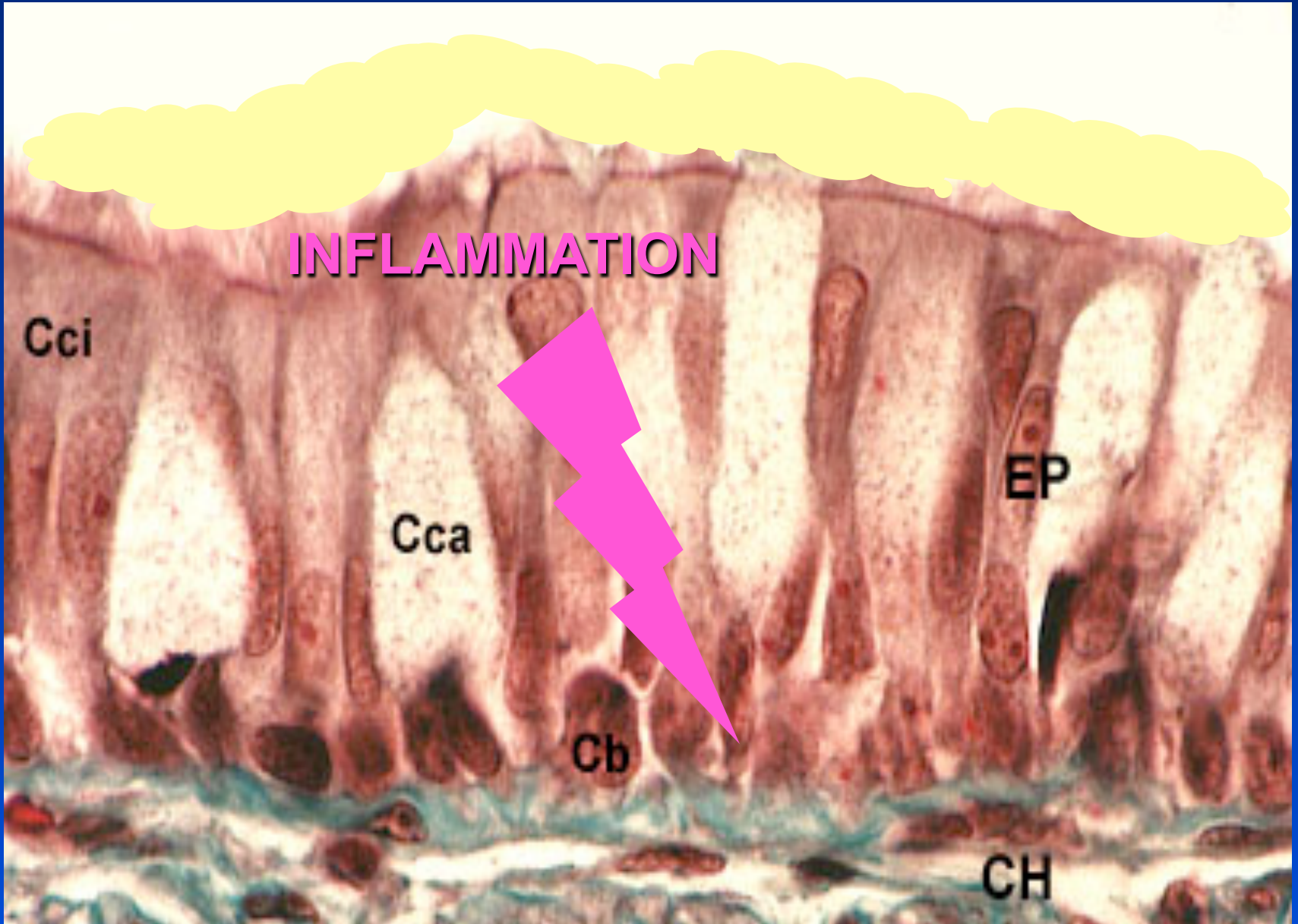
Cci

Cca

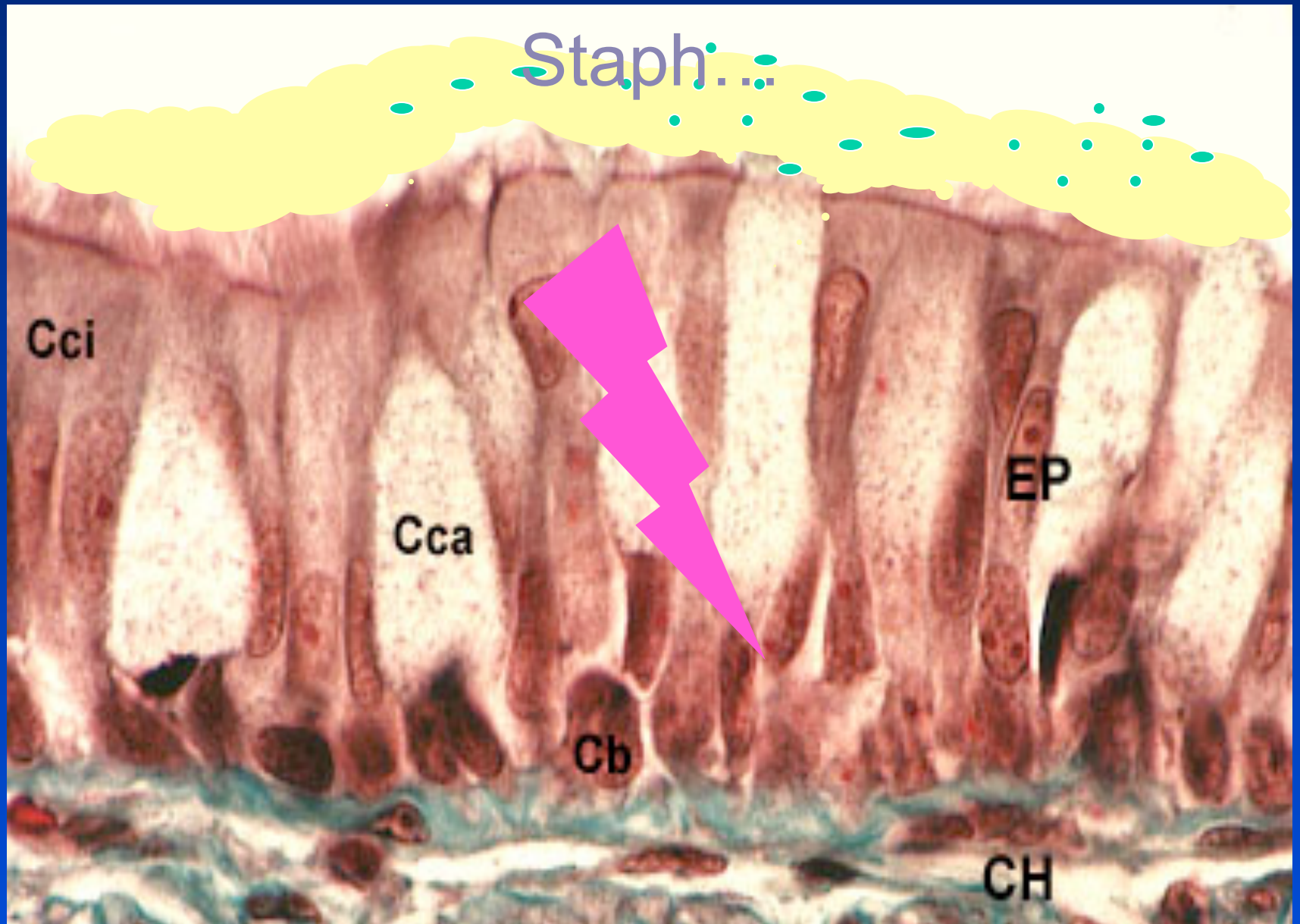
Cb

EP

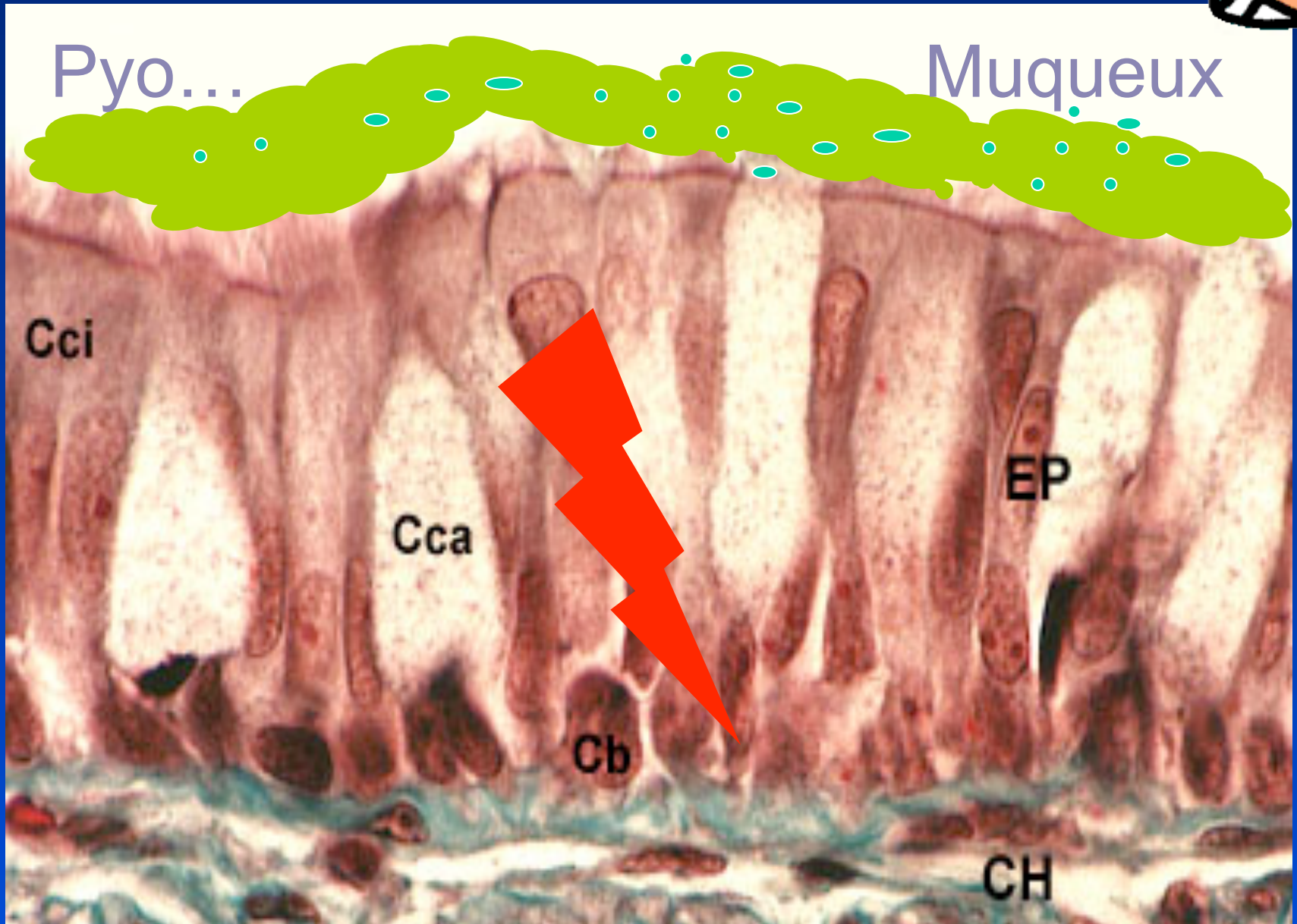
CH



Colonisation → Infection



Colonisation → Infection





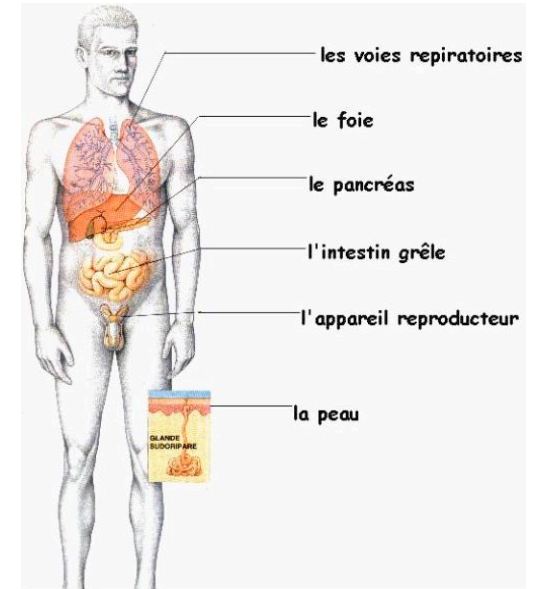
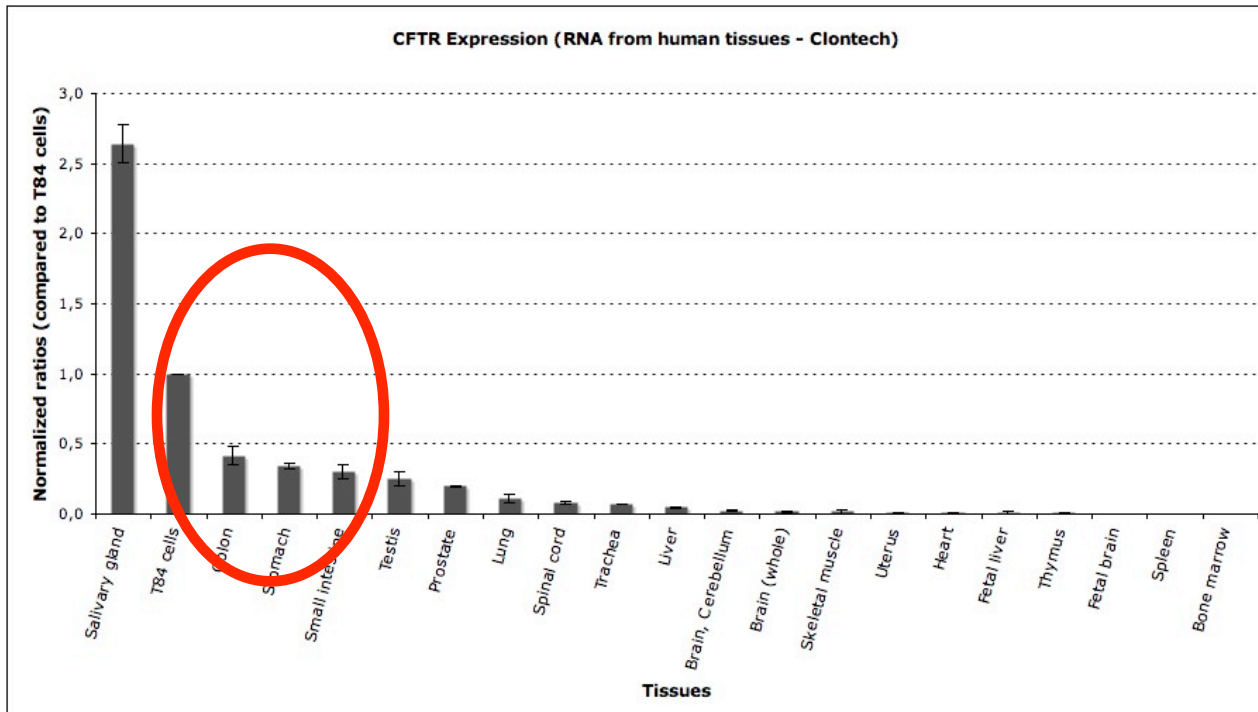
Mucus visqueux

Inflammation

Infection

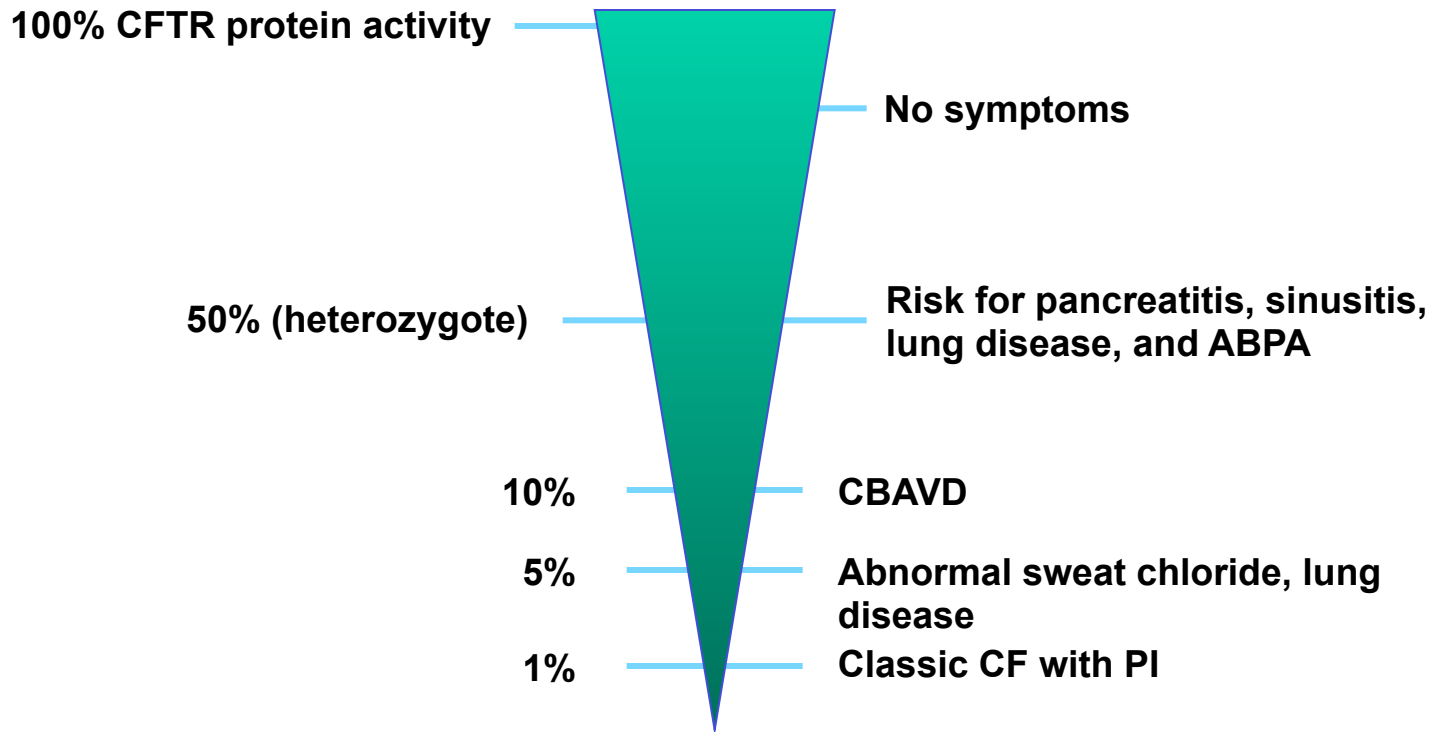
Activités protéolytiques

CFTR est présent dans de nombreux organes



Données de PCR Quantitative obtenues par Caroline Raynal, Génétique CHU Montpellier

L'activité de la protéine CFTR conditionne la clinique



Atteintes liées à la mucoviscidose

ORL

Agénésie sinus
Mucocèle ethmoïde
Polypose NS
Surinfection NS
Otites récurrentes
Hypoacousie

Cardio

CPC
MCP primitive (tr du R, MSN, IVG)
NRS>>

Gastro

Oesophagite, RGO, ulcère peptique

Duodéno-colique

Iléus
SOID
Constipation
IIA, Sténose colique, Appendicite
M coeliaque, IPLV, Crohn, Néo (?)

Pancréas

Endocrine DNID→DID
Exocrine si sécrétion<2%:
Maldigestion
(graisseuse, malabs lipid, AGE+ vit liposol)/; protéique

Hépat

Ictère cholestatique du NN
Stéatose, CBF, HTP
Sténose VBP
Lithiases, dyskinesie biliaire, chol scl

Rénale/métabolique

Néphrocalcinose (svt asympto)
Néphropathie médicamenteuse
SIADH

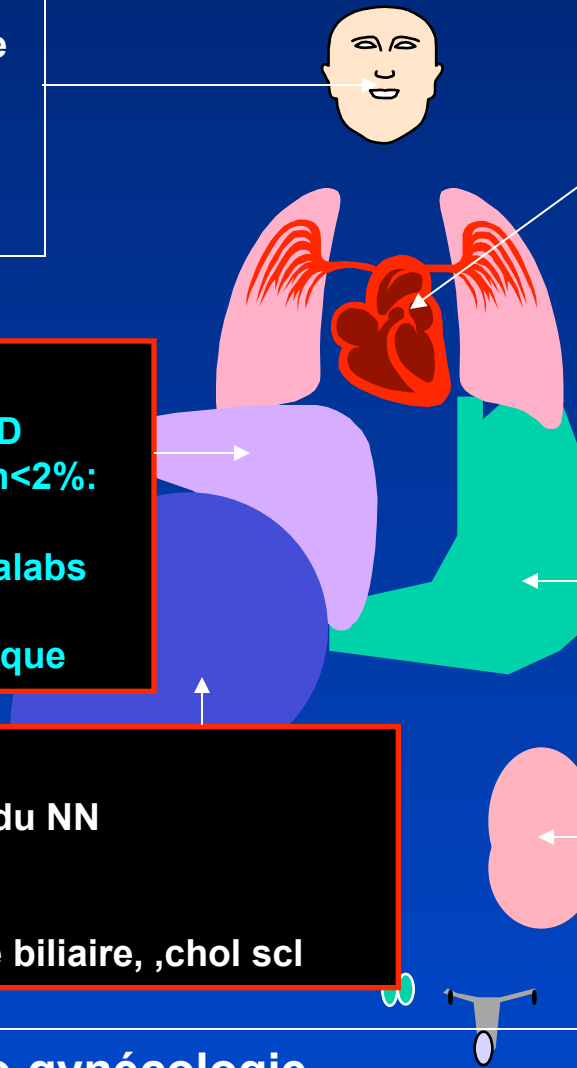
Rhumato

Hypoacousie
OAHP (évolution avec surinfections)
Arthralgies-arthrites- »OPM «
Dorsalgie (scoliose, cyphose)
Fluoroquinolones

Andro-gynécologie

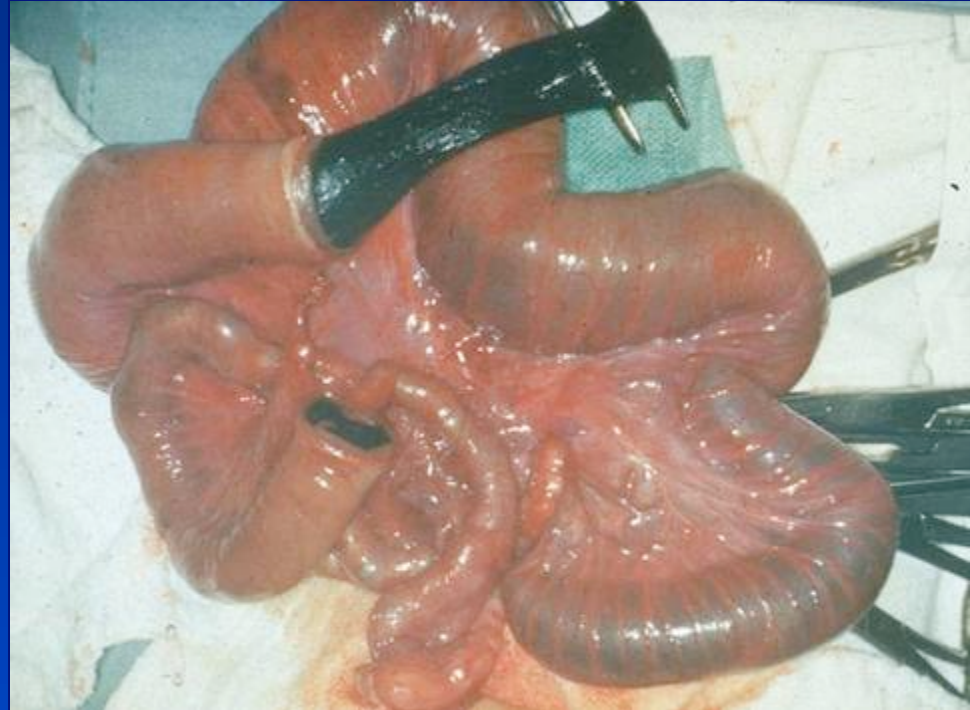
Retard pubertaire
ABCD, azoospermie (95%)
Diminution de la fertilité féminine

Amylose



Enfant

- Ileus méconial
- Diarrhée
- Perte d'appétit
- Cassure courbe
- Sueur salée
- Infections VA récurrentes
- Primo infection(s)



Ado-Adulte

- "Infections" des voies aériennes
- Obstructions intestinales
- Cirrhose, HTP
- Dénutrition
- Polypose NS
- Infertilité masc, fem N-↓
- Deshydratation aigue
- Osteoporose
- ...

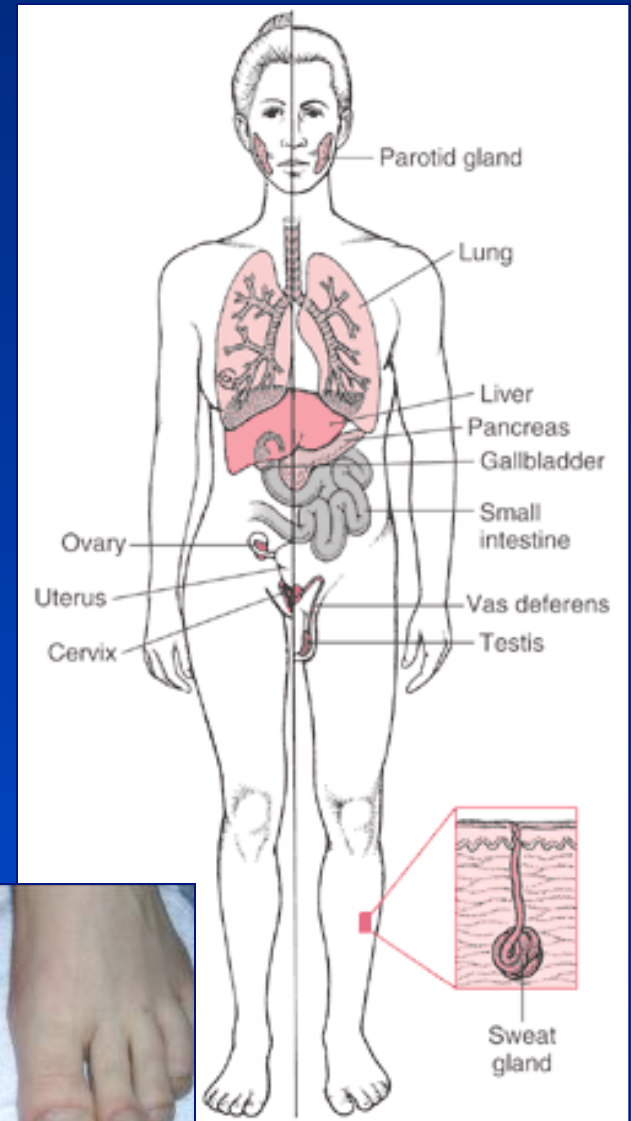
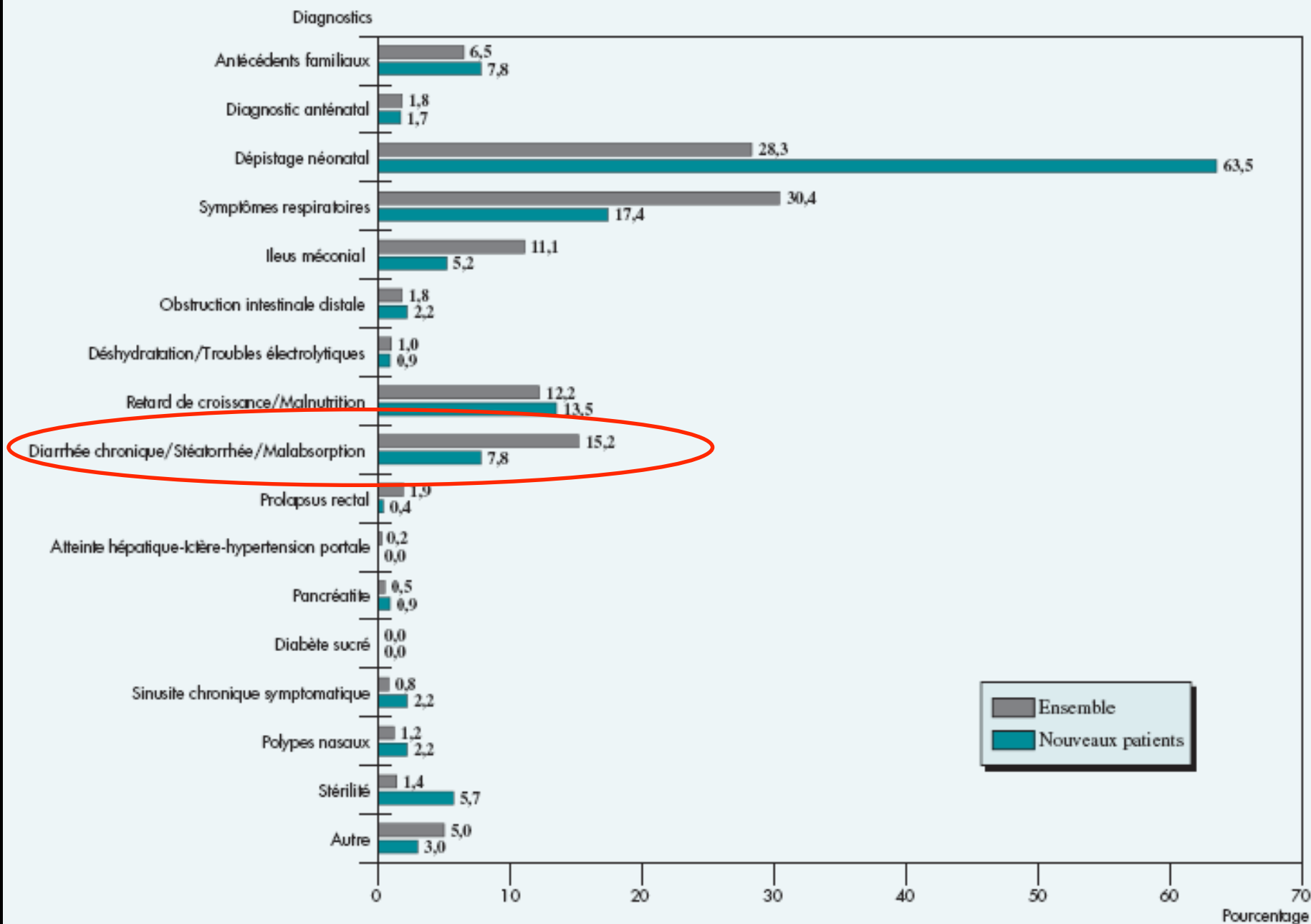
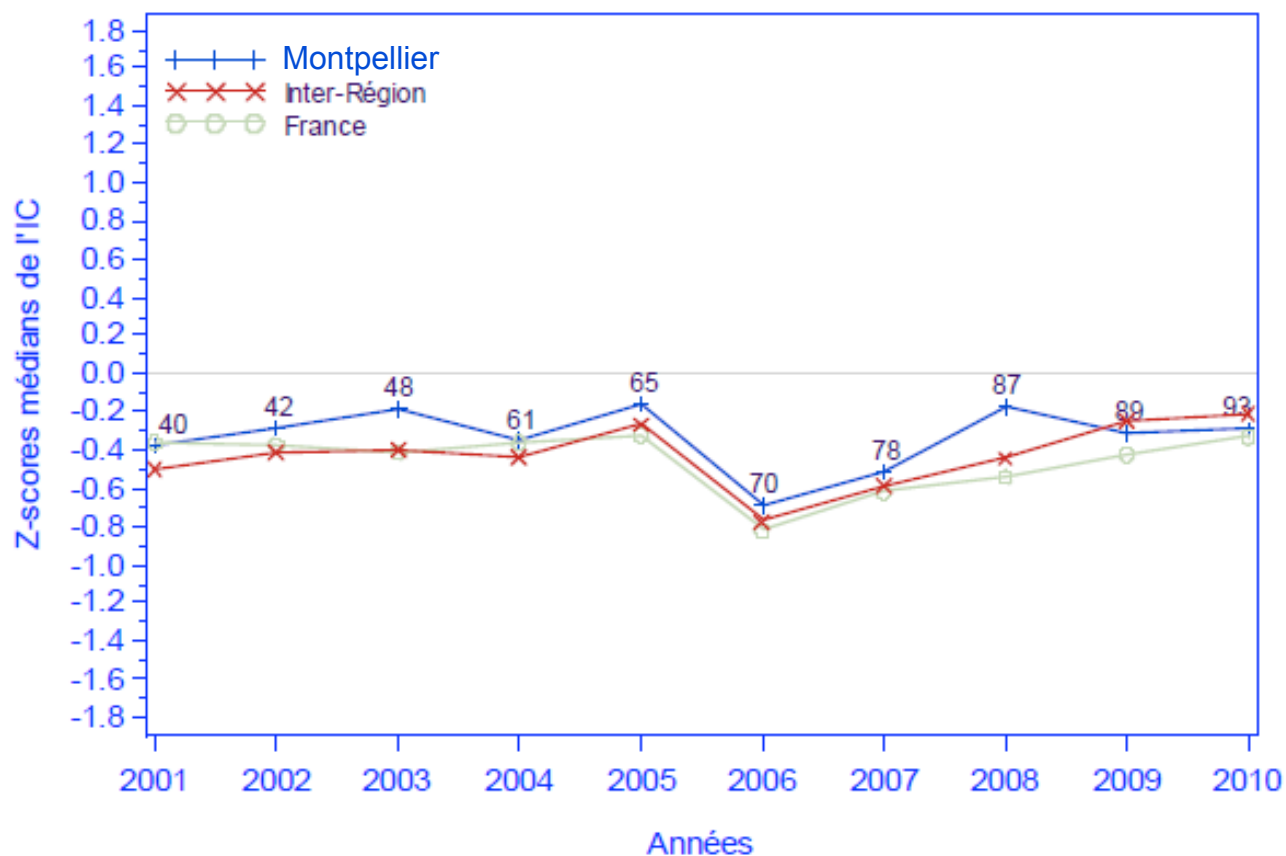


Figure 7 – Registre Muco 2009. Signes d'appel du diagnostic (en pourcentage du total de chaque population)



Evolution des Z-scores médians de l'IC entre 2001 et 2010



- **Quelques généralités**
- **L'atteinte nutritionnelle est fréquente lors du diagnostic**
- **Elle est multifactorielle**
 - Elle est associée à un moins bon pronostic
 - Elle est fortement liée à l'évolution respiratoire
 - Les grands principes de la nutrition dans la mucoviscidose
 - Les nouveaux traitements améliorent l'état nutritionnel

1. Diminution des ingesta

➤ Anorexie par

- Vomissements
- Toux, encombrement
- Inflammation
- Médicaments
- Dépression

- RGO
- Douleurs
- Constipation

- Régimes restrictifs

2. L'augmentation de la dépense énergétique

Travail respiratoire
Inflammation
Infection

Pertes sudorales

IPE malabsorption L,
P, vitamines liposolubles
ADEK, B12 et zinc

DID

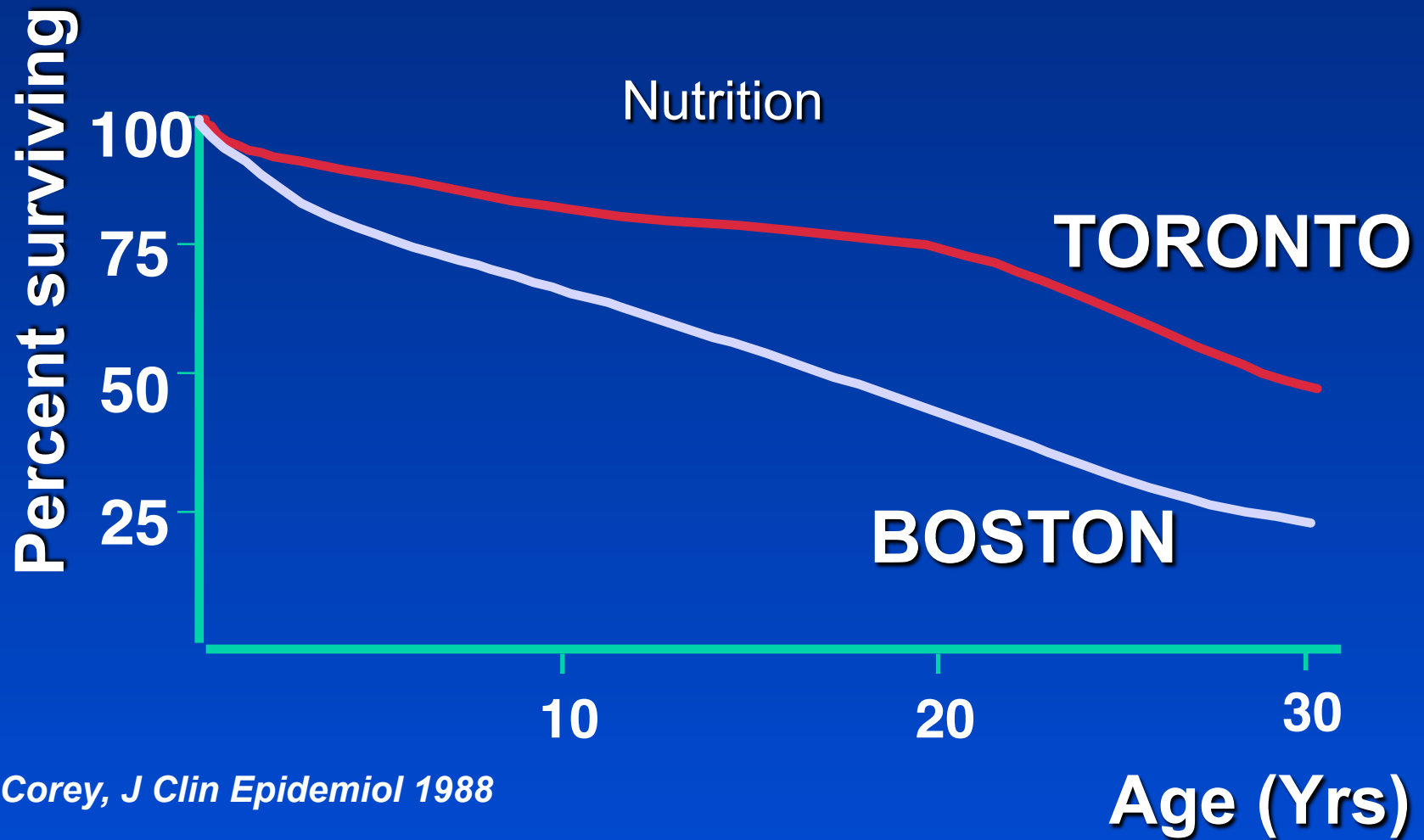
Résection

Dénutrition

3. Pertes

- Quelques généralités
- L'atteinte nutritionnelle est fréquente lors du diagnostic
- Elle est multifactorielle
- **Elle est associée à un moins bon pronostic**
- **Elle est fortement liée à l'évolution respiratoire**
- Les grands principes de la nutrition dans la mucoviscidose
- Les nouveaux traitements améliorent l'état nutritionnel

Courbes de survie Toronto / Boston

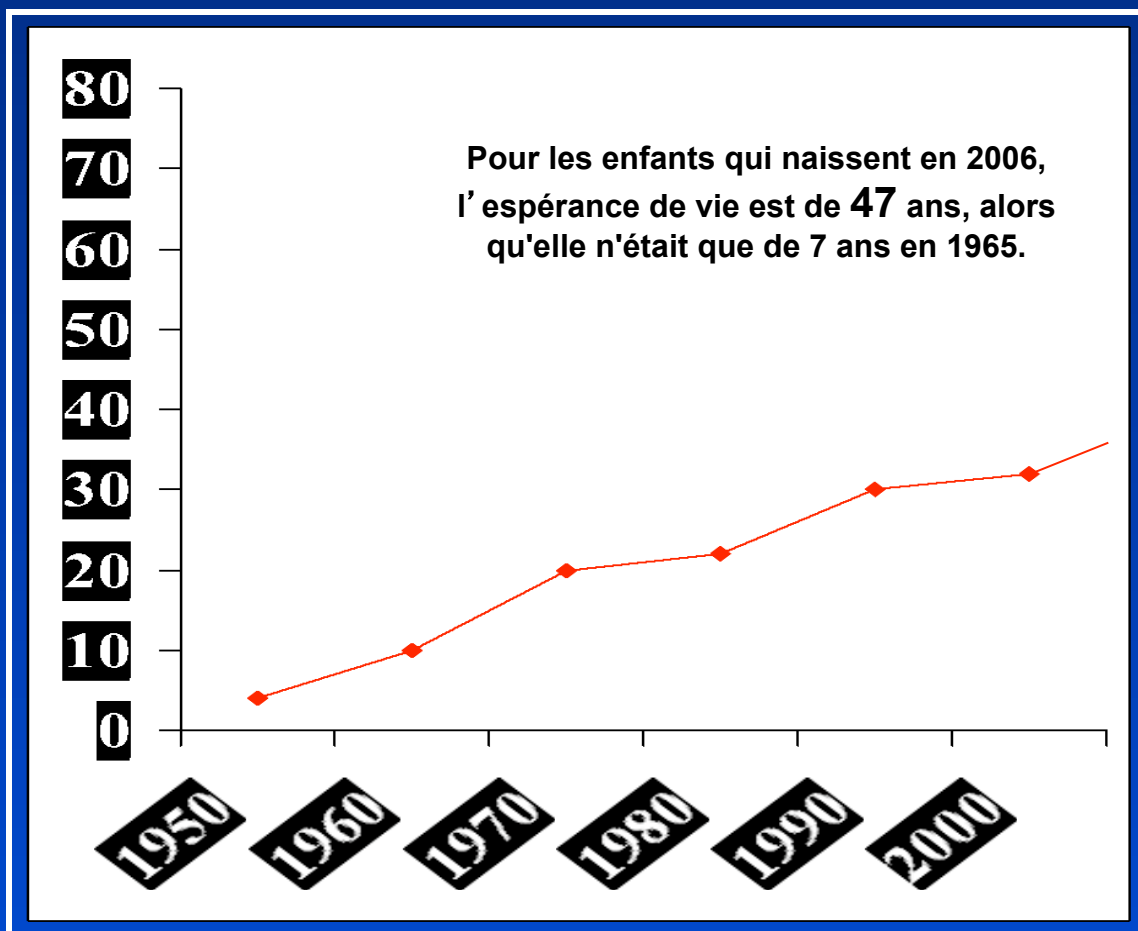


Corey, *J Clin Epidemiol* 1988

→ Une espérance de vie qui augmente

Aujourd' hui: >40 ans dans les pays développés

En France*



!!! l'âge moyen de décès de l'ensemble des patients n'est que de 29 ans

Survie des CF nés en 2000 > 50ans

The continuing improvement in survival of CF subjects in successive cohorts means that the previous prediction of median survival exceeding 50 years for those born in 2000 continues to look realistic, even in the absence of proven effective therapy aimed at correcting the basic CF defect.

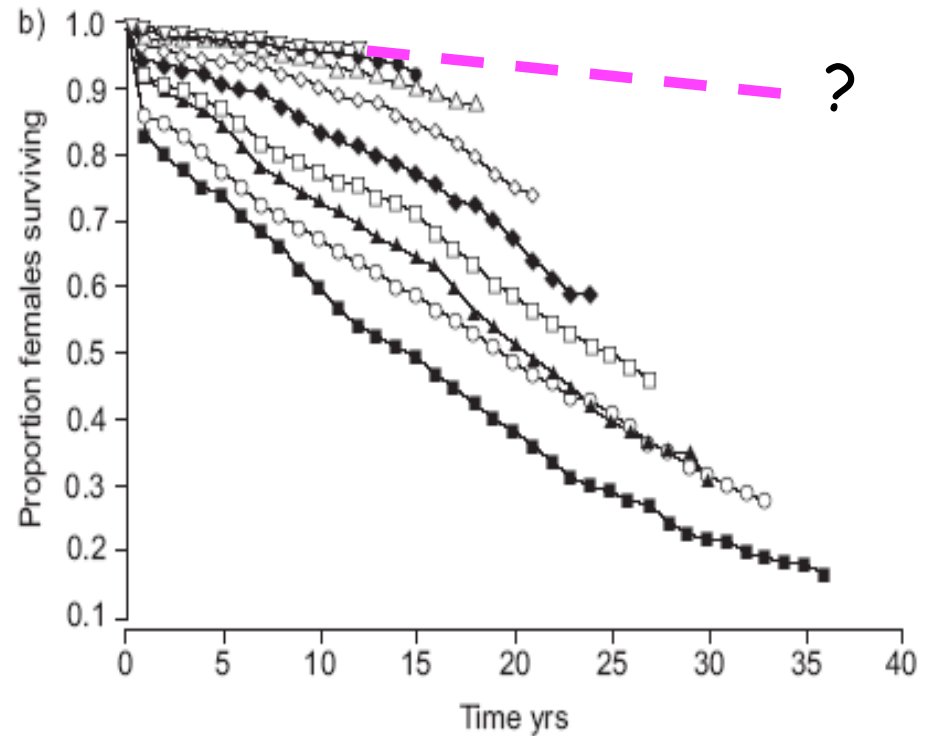
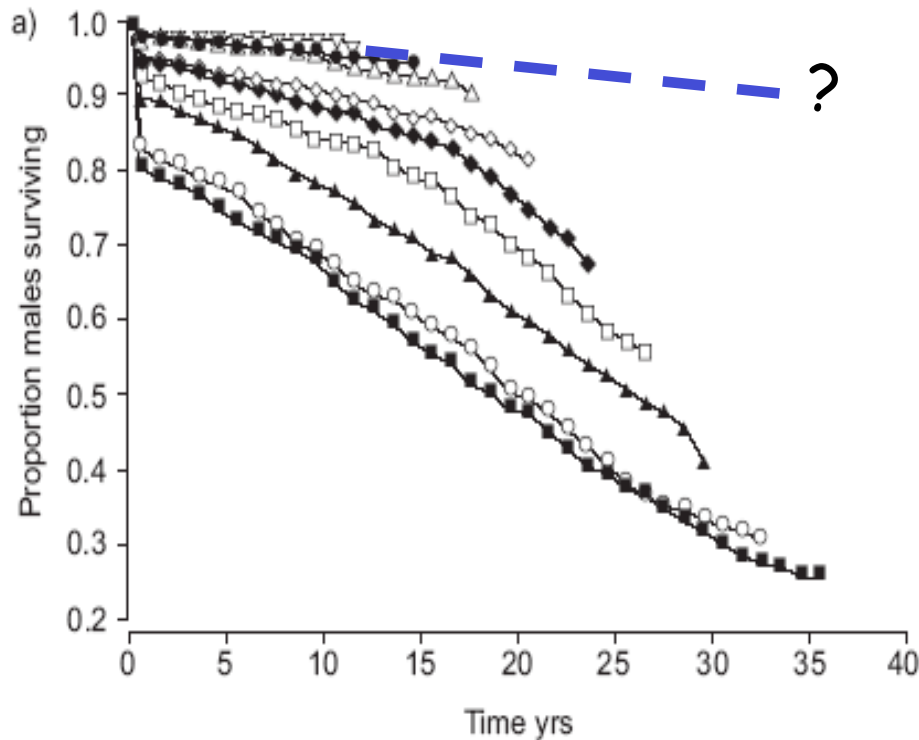


FIGURE 1. UK cystic fibrosis population. Proportion of a) males and b) females of each 3-yr cohort surviving until 2003. ■: 1968–1970; ○: 1971–1973; ▲: 1974–1976; □: 1977–1979; ◆: 1980–1982; ◇: 1983–1985; △: 1986–1988; ●: 1989–1991; ▽: 1992–1994.

✓ **Génotype CFTR / degré d'activité de la protéine CFTR**

✓ **Modifier Genes**

✓ **Sexe**

Facteurs pronostiques

✓ **Lutte contre l'infection (*P. Aeruginosa*)**

✓ **Kiné / clairance muco-ciliaire (*Activité physique*)**

✓ **Nutrition**

✓ **Suffisance pancréatique**

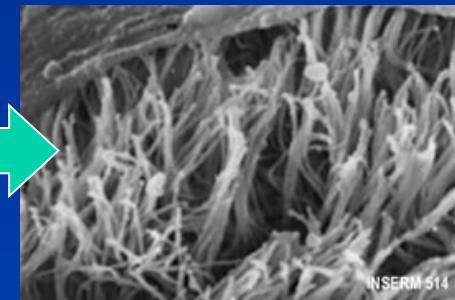
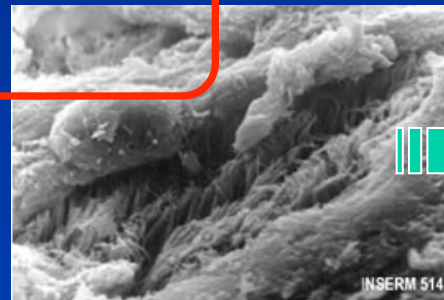
✓ **DID**

✓ **Suivi en centre spécialisé (CRCM)**

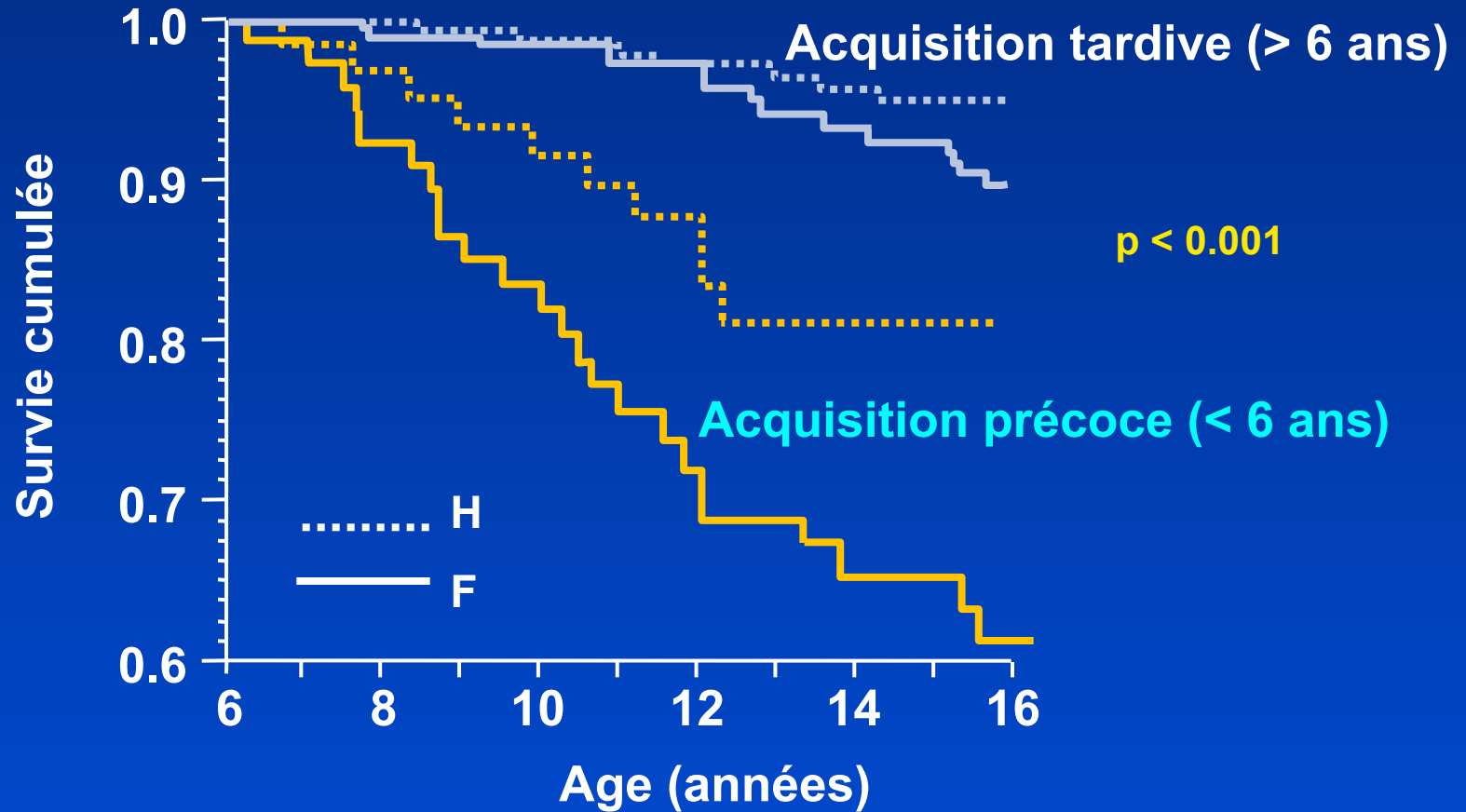
✓ **Être dépisté à la naissance (?)**

✓ **Statut socio-économique**

- ✓ Génotype CFTR / degré d'activité de la protéine CFTR
- ✓ Modifier Genes
- ✓ Sexe
- ✓ Lutte contre l'infection (*P. Aeruginosa*)
- ✓ Kiné / clairance muco-ciliaire
- ✓ Nutrition
- ✓ Suffisance pancréatique
- ✓ DID
- ✓ Suivi en centre spécialisé (CRCM)
- ✓ Être dépisté à la naissance (?)
- ✓ Statut socio-économique



Valeur pronostique de la colonisation précoce à *P. aeruginosa*



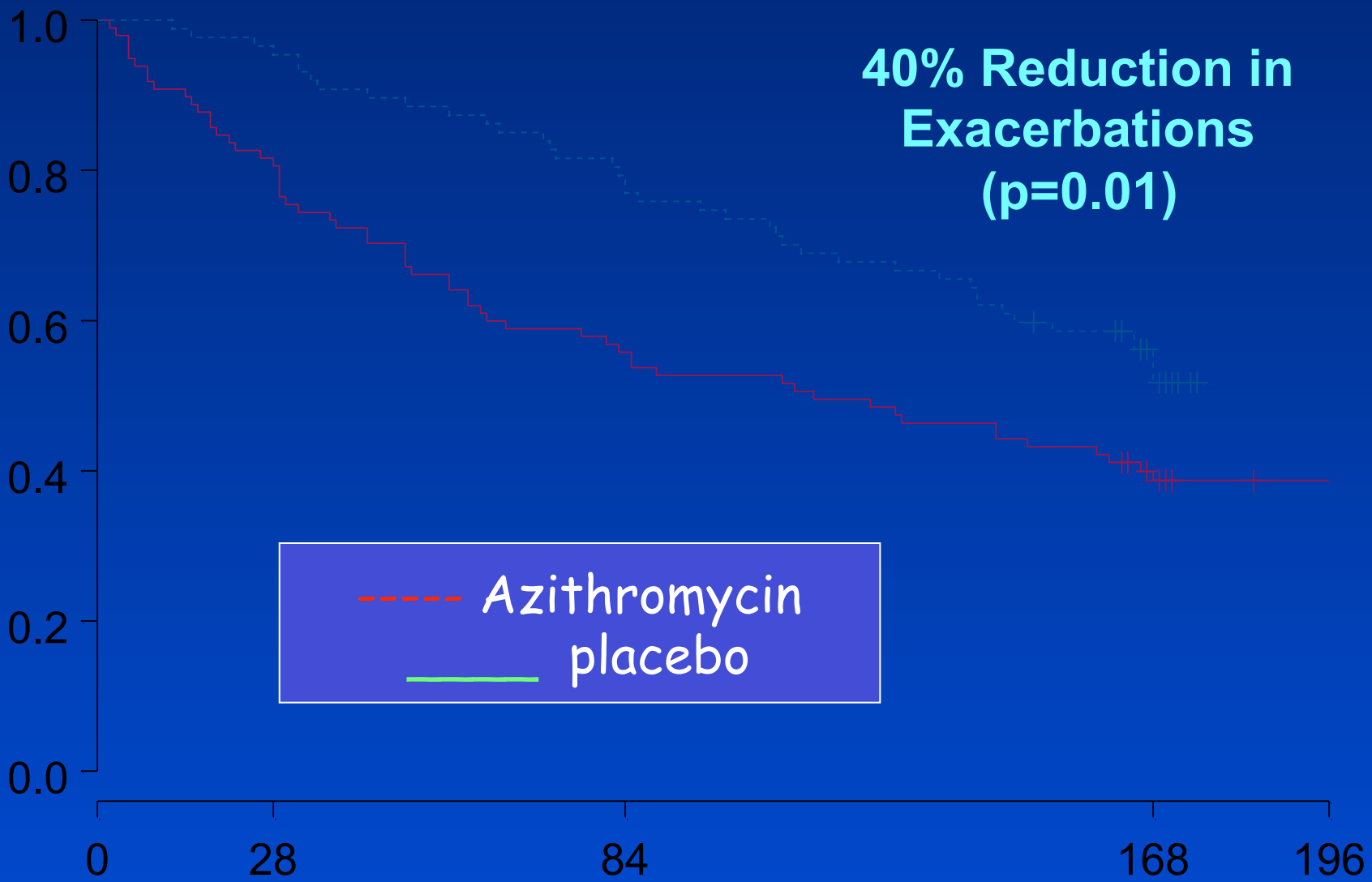
Prévention +++



- À la maison
- En réunion
- Au CRCM et autres unités
- Avec le matériel
- Avec les professionnels



Proportion of Participants Exacerbation Free

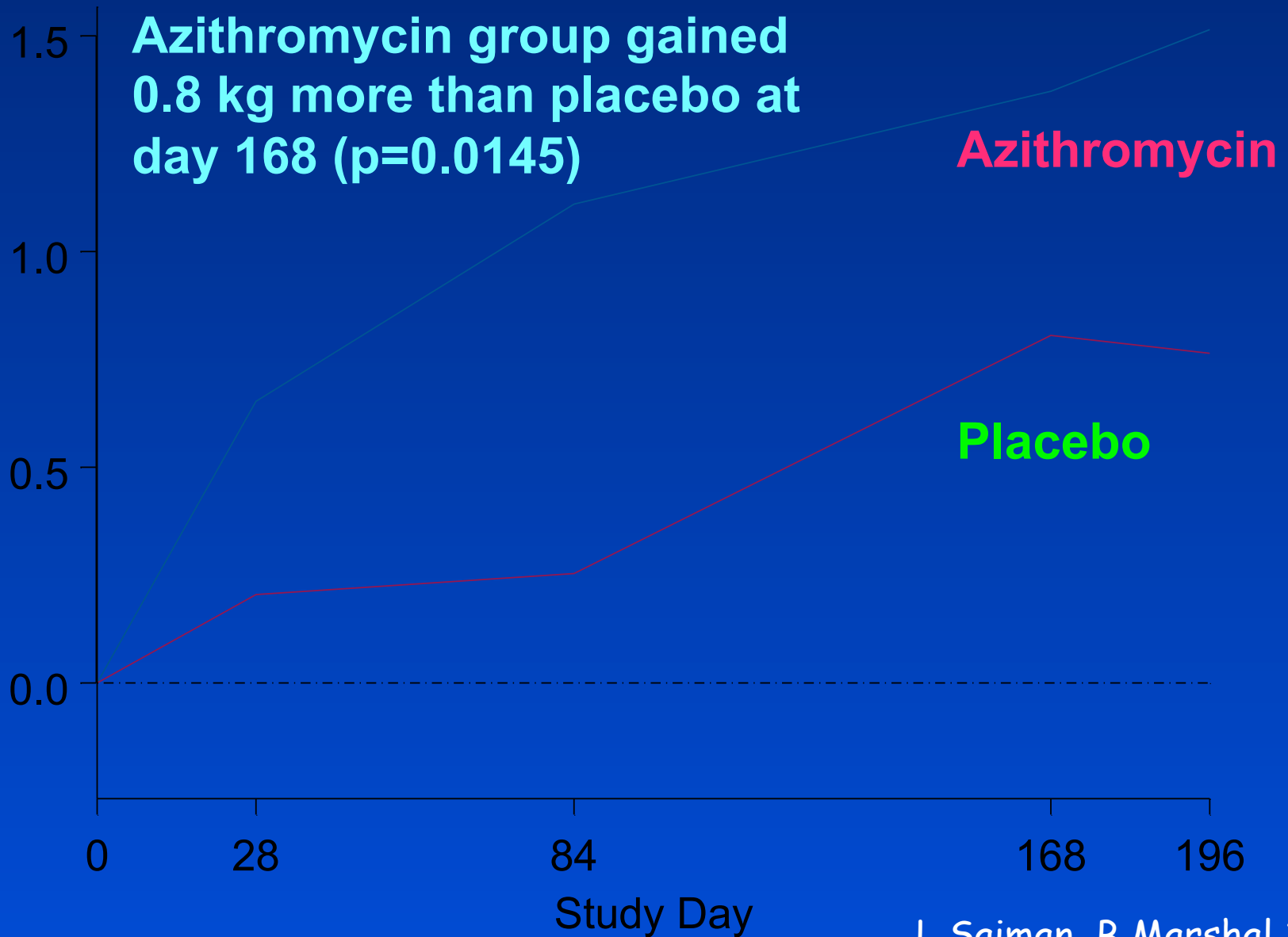


40% Reduction in Exacerbations
(p=0.01)

--- Azithromycin
— placebo

Study Day

Mean Change in Weight (kg)



✓ **Génotype CFTR / degré d'activité de la protéine CFTR**

✓ **Modifier Genes**

✓ **Sexe**

Facteurs pronostiques

✓ **Lutte contre l'infection (*P. Aeruginosa*)**

✓ **Kiné / clairance muco-ciliaire (*Activité physique*)**

✓ **Nutrition**

✓ **Suffisance pancréatique**

✓ **DID**

✓ **Suivi en centre spécialisé et son corollaire: l'esprit d'équipe!**

✓ **Être dépisté à la naissance (??)**

✓ **Statut socio-économique**

Figure 2a

Children 6 to 17 years, FEV₁ vs BMI
1999

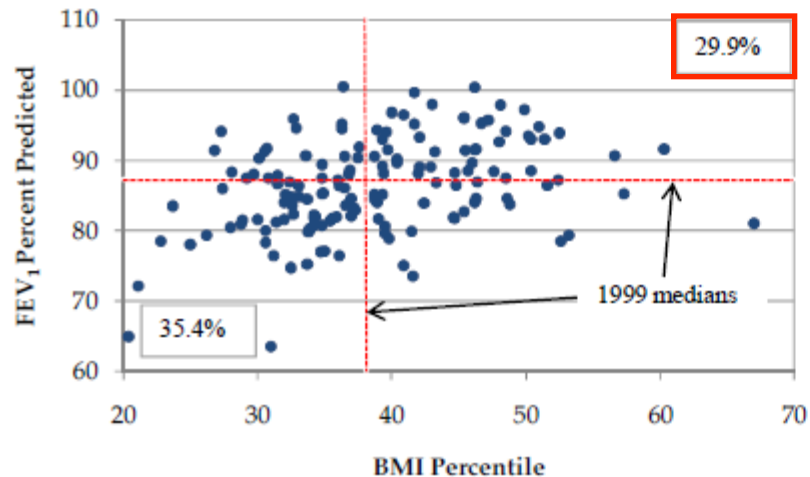


Figure 2b

Children 6 to 17 years, FEV₁ vs BMI
2009

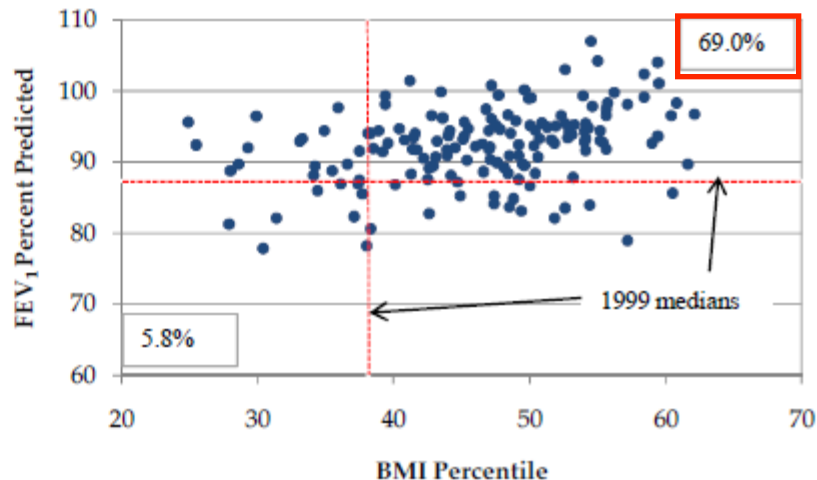


Figure 1c

Adults 18 to 30 years, FEV₁ vs BMI
1999

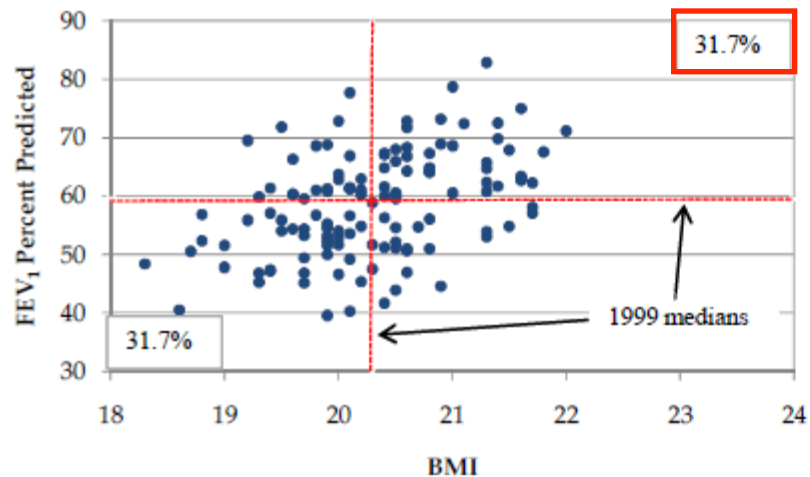
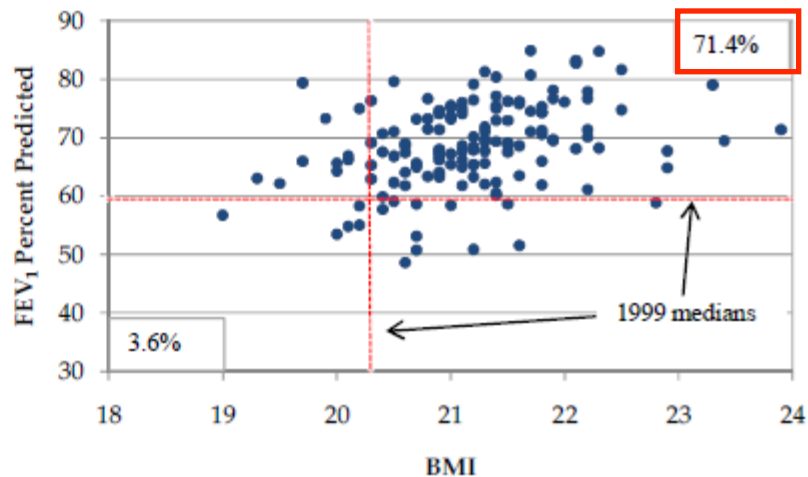


Figure 2d

Adults 18 to 30 years, FEV₁ vs BMI
2009



✓ Génotype CFTR / degré d'activité

✓ Modifier Genes

✓ Sexe

✓ Lutte contre l'infection (*P. Aeruginosa*)

✓ Kiné / clairance muco-ciliaire

✓ Nutrition

✓ Suffisance pancréatique

✓ DID

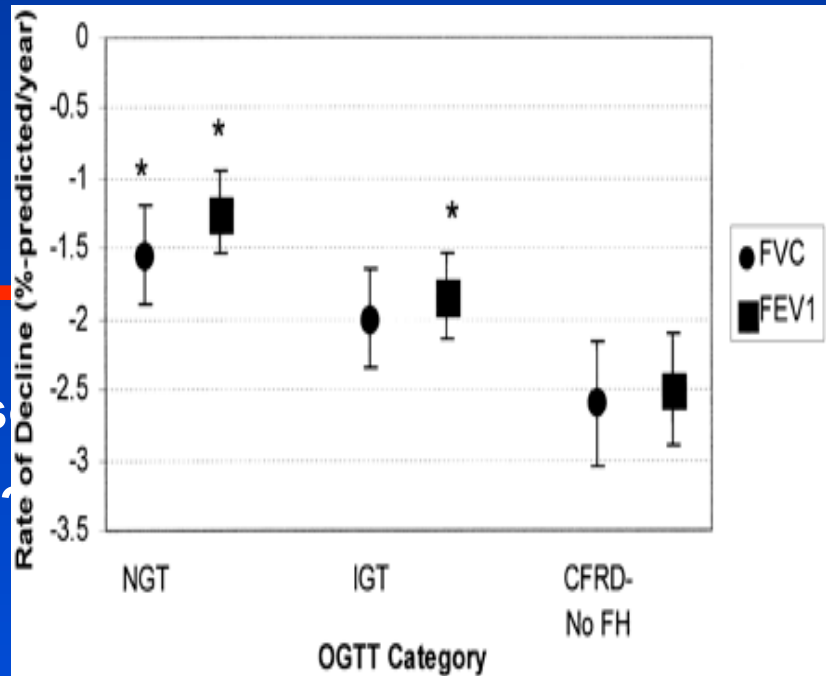
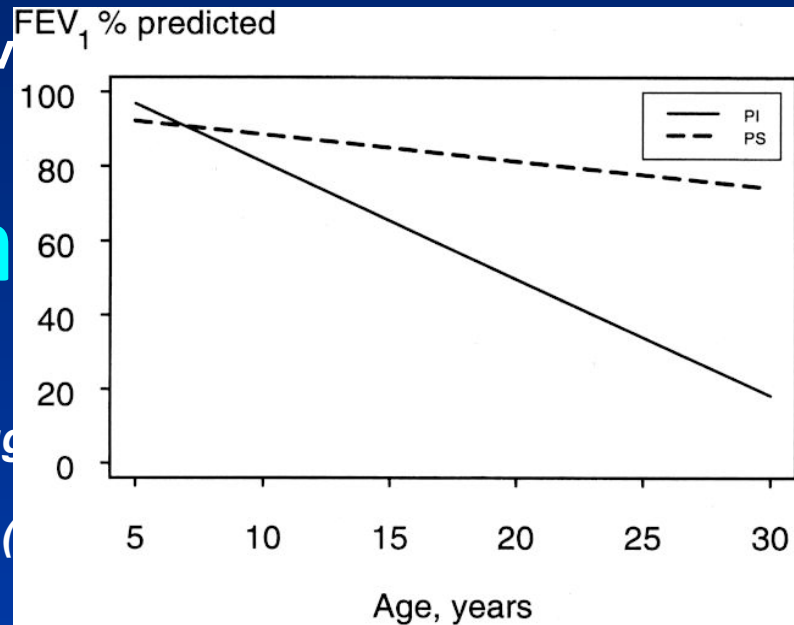
✓ Suivi en centre spécialisé et suivi

✓ Être dépisté à la naissance (?)

✓ Statut socio-économique

Fa

ues



- Quelques généralités
- L'atteinte nutritionnelle est fréquente lors du diagnostic
- Elle est multifactorielle
- Elle est associée à un moins bon pronostic
- Elle est fortement liée à l'évolution respiratoire
- **Les grands principes de la nutrition dans la mucoviscidose**
- Les nouveaux traitements améliorent l'état nutritionnel

Un peu d'histoire...

- 1970' : intérêt croissant des problèmes nutritionnels
 - Attitude restrictive (30 à 40 g de graisses / j) → L'« **Allan Diet** » (Allan JD, Am J Dis Child 1973) efficace mais astreignante
 - Arrivée des **enzymes pancréatiques gastro-résistantes** → permet un apport normal en graisse
 - 1978, "un bon état nutritionnel est associé à un meilleur pronostic" (Kraemer R, Acta Paediatr Scand 1978)
 - Traitement non chirurgical de l'iléus méconial par lavement à la Gastrografine
 - Sévérité de l'infection à *P.aeruginosa* et pronostic vital sont liés
 - Protocole danois des antibiothérapies IV / 3 mois
- **Nouvelles préparations d'enzymes gastro-résistantes**
- La nutrition IV remplacée par la nutrition entérale
- Années 1990, identification du gène CFTR
- 2000' modèle des **CF center (CRCM)**; Mise au point des ttt nébulisés; La greffe
- 2011: **thérapie protéique** (correcteurs et potentialisateurs)

Diminution des ingesta

➤ Anorexie par

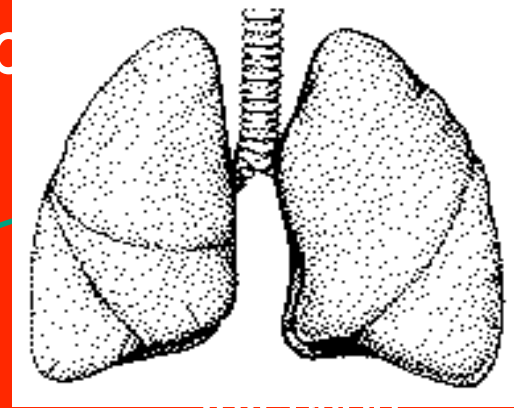
- Vomissements
- Toux, encombrement
- Inflammation
- Médicaments
- Dépression

- RGO → IPP, ...
- Douleurs
- Constipation

- Régimes restrictifs

→ Alimentation libre

L'augmentation de la
dépense
due



Infection

Dénutrition

→ Hydratation, sel
Pertes sudorales

IPE malabsorption L,

→ Alimentation hypercalorique et
normolipidique

→ Extraits pancréatiques Vitamines

→ ADO, Insuline

...Assistance nutritionnelle

Vitamin K supplementation for cystic fibrosis.

Jagannath VA, Fedorowicz Z, Thaker V, Chang AB.

Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jan 19.

« Dose et voie d'administration de la Vit K
en curatif et préventif » ?

- 2 études randomisées soit 32 patients
 - Normalisation du taux sérique de vitamine K et de l'osteocalcine après 1 MOIS de traitement quotidien de 1 mg de vit K orale
 - Aucune étude à long terme
 - Niveau de preuve FAIBLE
-

Appropriate goal level for 25-hydroxyvitamin D in cystic fibrosis.

West NE, Lechtzin N, Merlo CA, Turowski JB, Davis ME, Ramsay MZ, Watts SL, Stenner SP, Boyle MP.

Guidelines recommandent un taux de 25-hydroxyvitamin D ≥ 30 ng/mL.

Justifié par l'augmentation de la PTH chez les sujets sains en dessous de ce seuil.

Si PTH > 50 pg/ml, risque de diminution de la masse osseuse.

Dans la mucoviscidose ?

Etude Prospective sur 216 patients adultes (25OHD moy 25.7 ng/mL, PTH moy 46.7pg/mL.)

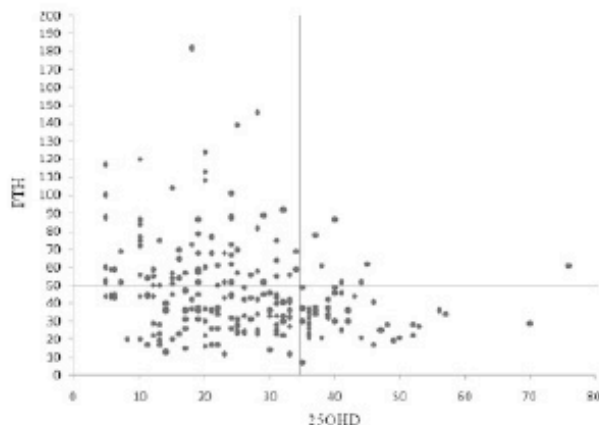


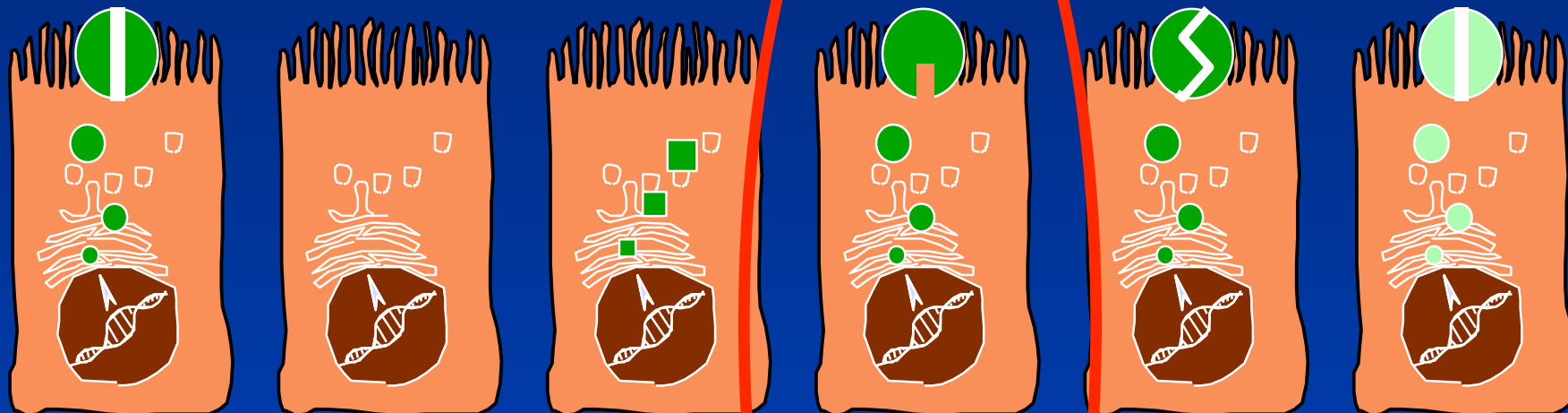
Table 2—Sensitivity of 25OHD Levels for Suppressing PTH Levels to <50 pg/mL

25OHD Cut Point	Sensitivity, %
≥ 20	49.3
≥ 25	60.3
≥ 30	81.3
≥ 32	85.3
≥ 34	88.0
≥ 35	90.7
≥ 38	92.0
≥ 40	93.3
≥ 42	96.0
≥ 44	96.0
≥ 46	98.7

- Seuil proposer de 25OHD ≥ 35 ng/mL pour limiter le risque d'hyperparathyroïdie secondaire

Chest. 2011 Aug;140(2):469-74.

- Quelques généralités
- L'atteinte nutritionnelle est fréquente lors du diagnostic
- Elle est multifactorielle
- Elle est associée à un moins bon pronostic
- Elle est fortement liée à l'évolution respiratoire
- Les grands principes de la nutrition dans la mucoviscidose
- **Les nouveaux traitements correcteurs améliorent l'état nutritionnel**



Normal

I

II

III

IV

V

Pas de production

Défaut de transport

Défaut de regulation

Défaut de conduction

Production réduite

G542X

G551D

R117H

A455E

deletion AA

394delTT

Δ F508

Alternative Splicing

3849+10kbC→T

Sévère

Formes atypiques, modérées

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

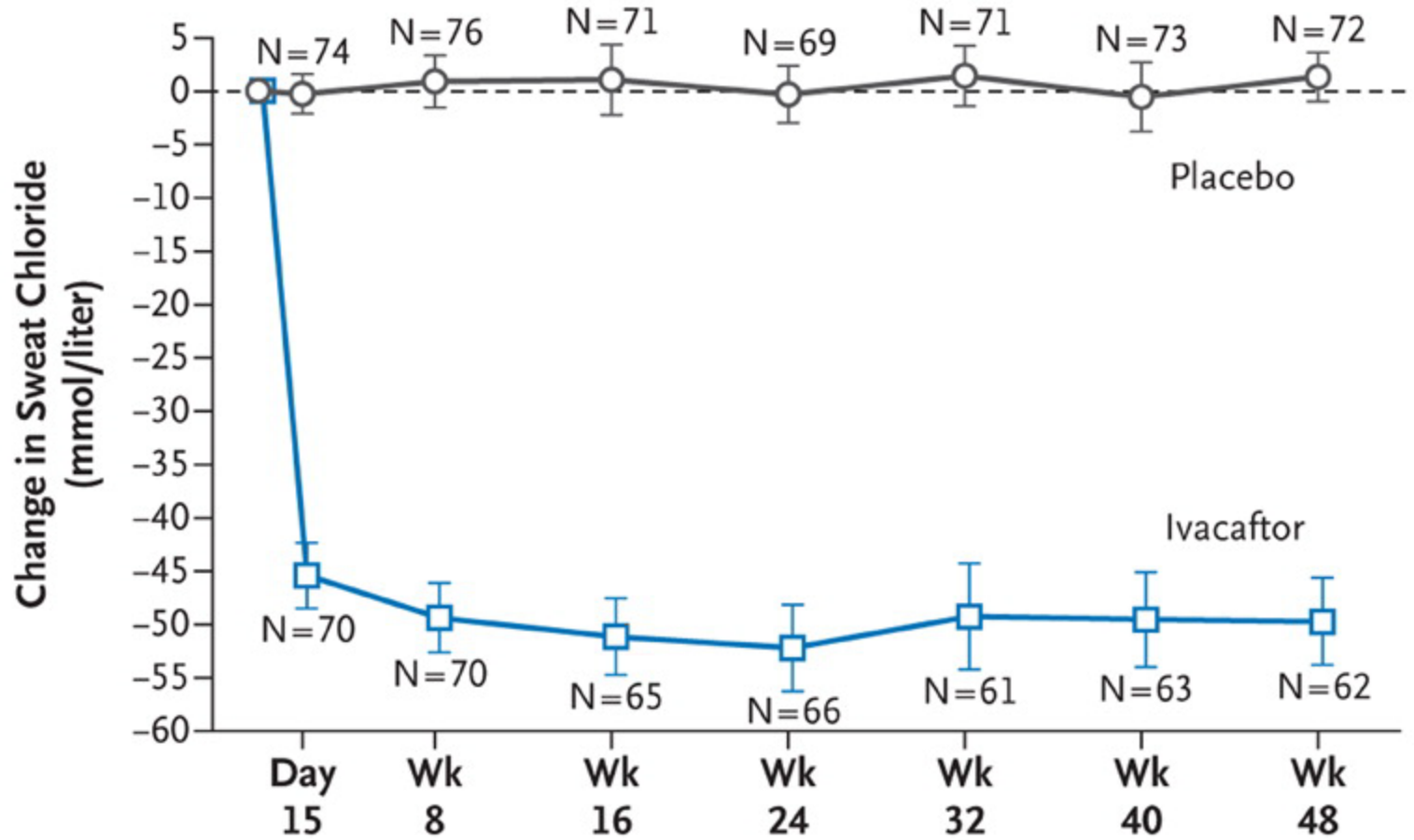
ESTABLISHED IN 1812

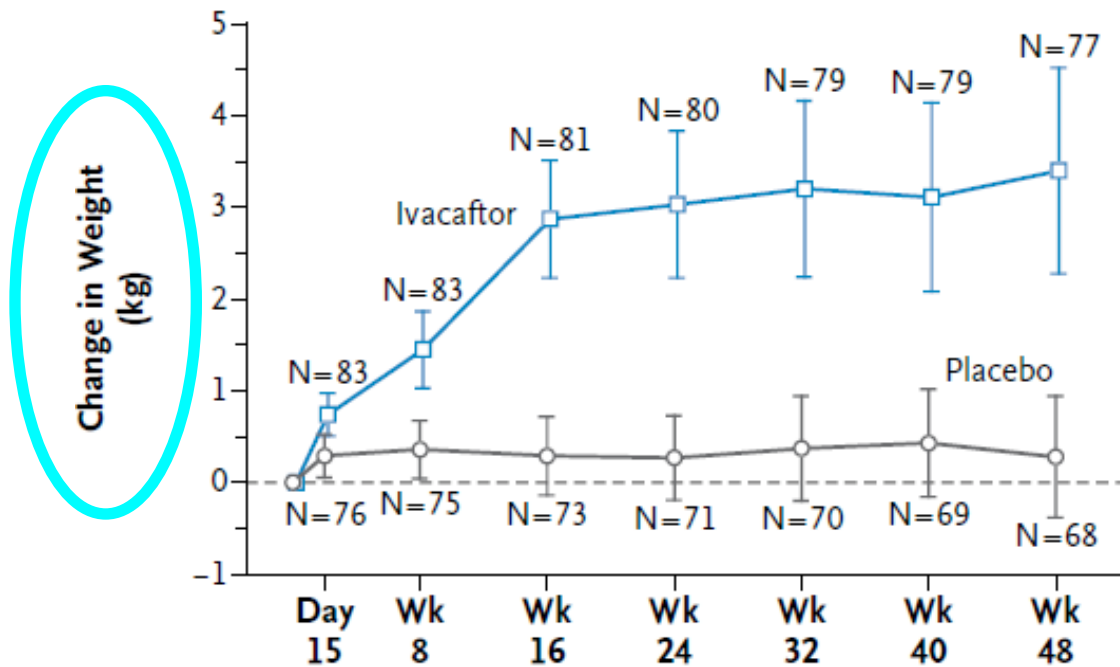
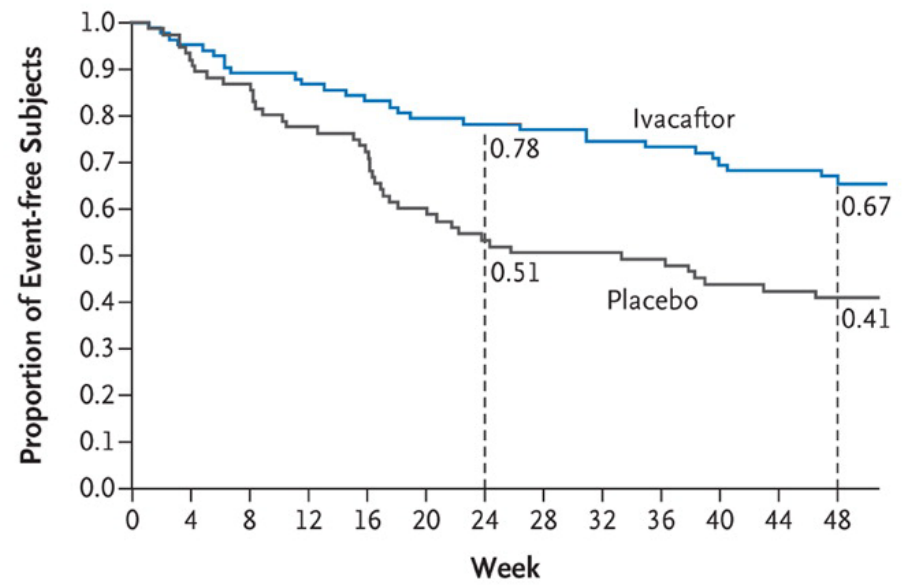
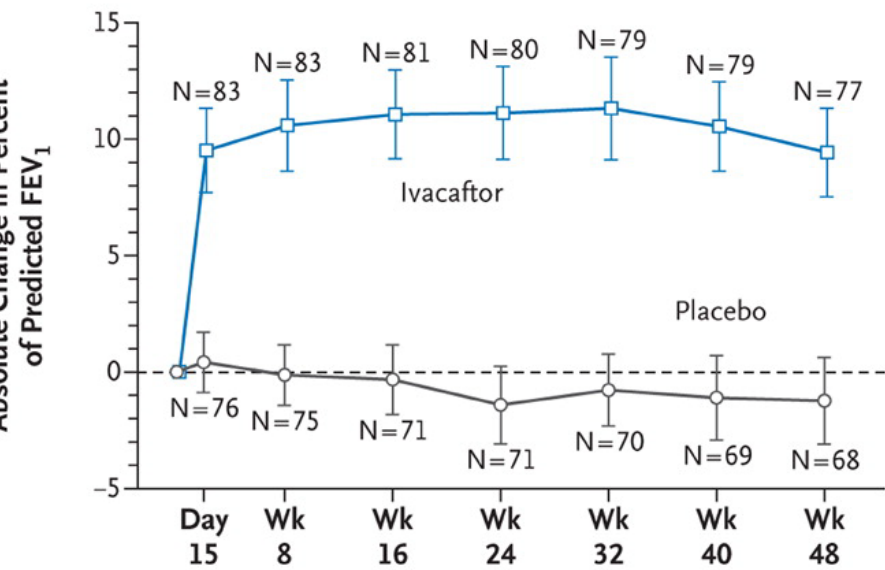
NOVEMBER 3, 2011

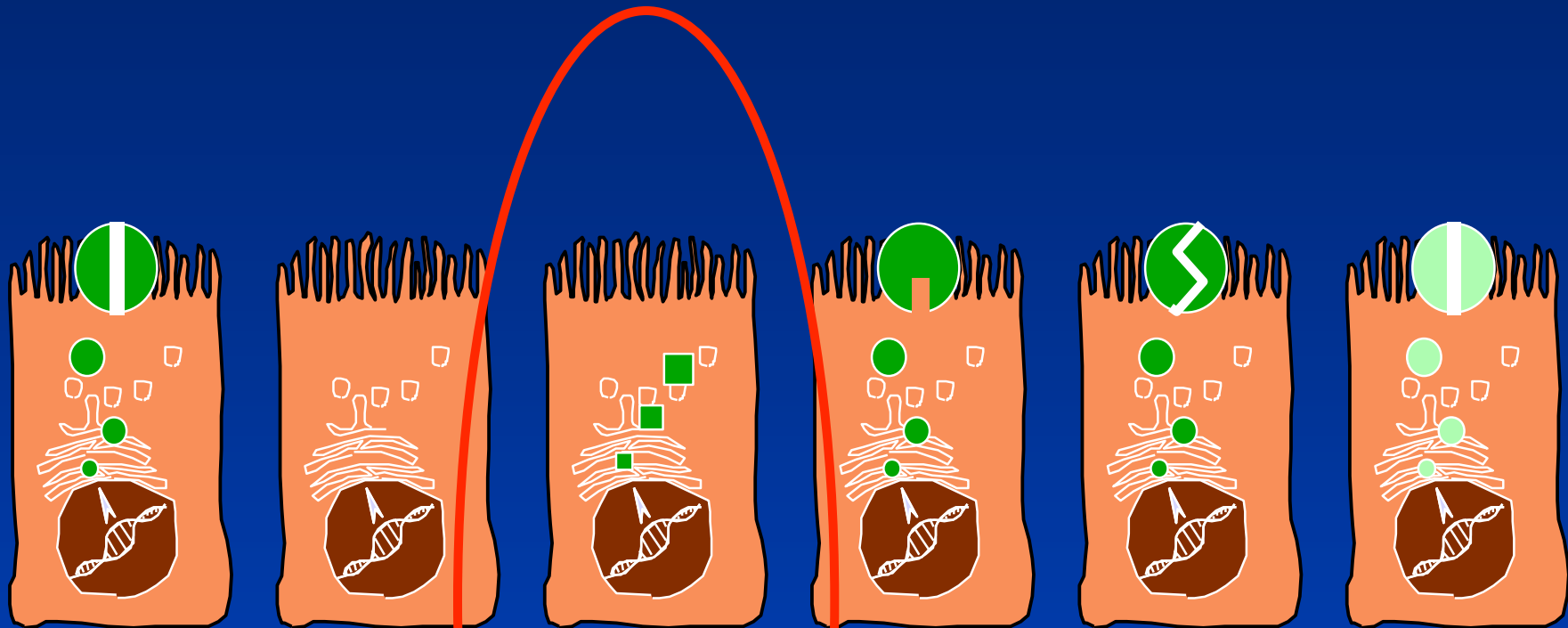
VOL. 365 NO. 18

A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the *G551D* Mutation

Bonnie W. Ramsey, M.D., Jane Davies, M.D., M.B., Ch.B., N. Gerard McElvaney, M.D., Elizabeth Tullis, M.D.,
Scott C. Bell, M.B., B.S., M.D., Pavel Dřevínek, M.D., Matthias Griesse, M.D., Edward F. McKone, M.D.,
Claire E. Wainwright, M.D., M.B., B.S., Michael W. Konstan, M.D., Richard Moss, M.D., Felix Ratjen, M.D., Ph.D.,
Isabelle Sermet-Gaudelus, M.D., Ph.D., Steven M. Rowe, M.D., M.S.P.H., Qunming Dong, Ph.D., Sally Rodriguez, Ph.D.,
Karl Yen, M.D., Claudia Ordoñez, M.D., and J. Stuart Elborn, M.D., for the VX08-770-102 Study Group*







Normal

I

II

III

IV

V

Pas de
production

Défaut de
transport

Défaut de
regulation

Défaut de
conduction

Production
réduite

G542X

G551D

R117H

A455E

394delTT

deletion AA
 Δ F508

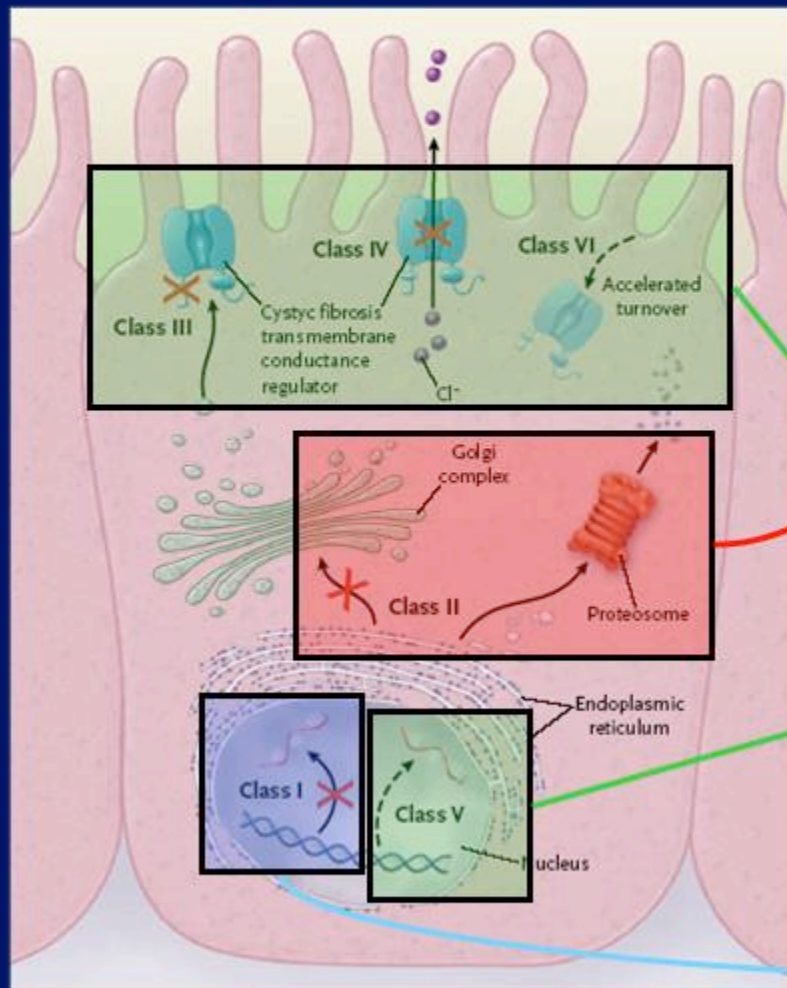
Alternative
Splicing

3849+10kbC→T

Sévère

Formes atypiques, modérées

Therapeutic Approaches by Class



**F508del CFTR
Processing Corrector**

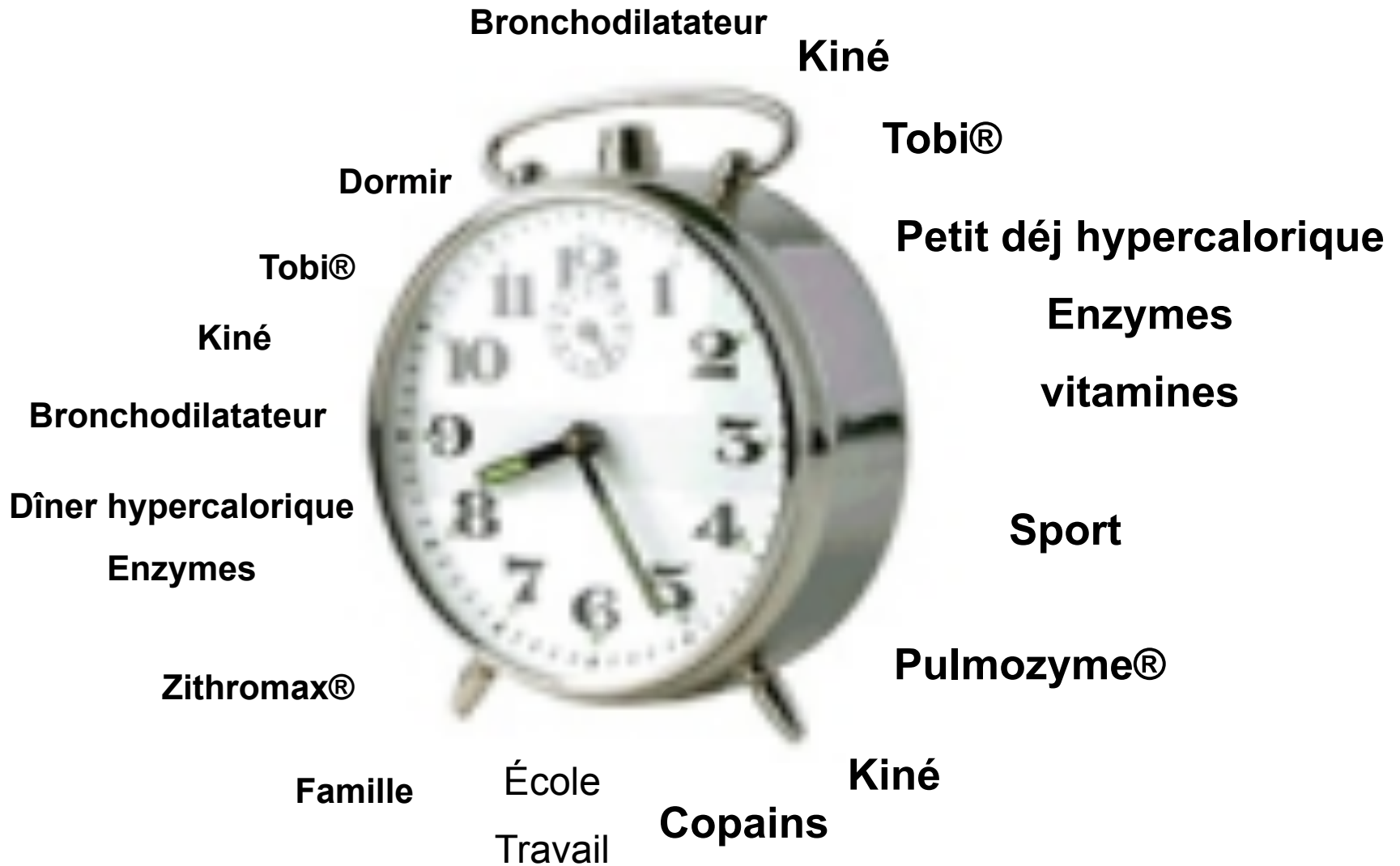
CFTR Potentiators

**Translational
Readthrough**

Pipeline CFF 2012



Et dans la pratique????



...>2 heures de soins / jour - 10 à 30 cp ou gélules / jour

Problèmes courants

- Observance++++
- Sous estimation de la bronchorrhée, de la dyspnée, de la surinfection
- **Dénutrition (déni fréquent)**
- Chambre implantable
- Aérosols
- L'inefficacité des traitements
- Transplantation pulmonaire
- Psy, social

Taux de compliance dans la mucoviscidose (Quittner 2002)

Traitements

Compliance

Alimentation riche	16-50 % (<i>Stark 2002</i>)
Aérosols	60-70 %
Kiné respiratoire	40-69 % (<i>Guenza 2002</i>)
Antibiotiques oraux	68-93 %
Enzymes pancréatiques	81-97 %
Vitamines	46-90 %
Tous Tts confondus	50 % (<i>Gudas 1991</i>)

Les défis

1. Garder le meilleur état nutritionnel (**IMC**)
2. Garder la meilleure fonction respiratoire (**VEMS**)
3. Mettre rapidement à disposition les médicaments efficaces (**participation** aux essais thérapeutiques, développer la recherche clinique)

Back up

Traitement de l'atteinte digestive

Principes généraux

- Alimentation libre hypercalorique et normolipidique
- Extraits pancréatiques
- Supplémentation vitaminique
- Hydratation
- Assistance nutritionnelle

Traitement de l'atteinte digestive

Alimentation libre hypercalorique et normolipidique

- L'alimentation est libre, hypercalorique (120 à 150 % des apports conseillés pour l'âge) et normolipidique, adaptée au goût du patient et à son âge
- L'allaitement maternel (avec supplémentation en NaCl) est conseillé chez le nouveau-né et le nourrisson
- Les besoins nutritionnels augmentent à la puberté justifiant des collations supplémentaires

Traitement de l'atteinte digestive

Extraits pancréatiques

- Permettent d'augmenter l'apport en graisses et donc en calories et de mieux couvrir les besoins énergétiques
- Microgranules gastro-résistants à prendre en début de repas
- Surdosage : constipation, colopathie fibrosante
- Posologie (en Unités Lipase ou UL)
 - ✓ Nourrisson : 2 000 à 4 000 UL/120 ml de lait
 - ✓ Enfant < 5 ans : 1 000 UL/kg/repas - 500 UL/kg/collation
 - ✓ Grand enfant et adulte : 10 000 UL/kg/j au maximum
 - ✓ Ne pas dépasser : 250 000 UL/j

Dosing Pancreatic Enzymes (24)

<i>Age Group</i>	<i>Dose</i>	<i>Adjusting Dose</i>
Infants	2000–4000 Units lipase/120 ml formula or with each nursing OR 450–900 units lipase/gram of fat	Increase by 2000–2500 Units lipase per feed as volume increases or if symptoms of malabsorption return
Children <4 years	1,000–2,000 Units lipase/kg/meal OR 500–4,000 Units lipase/gm fat	Snacks: 1/2 meal dose Compare U lipase per fat gram when weight dose appears above range.
Adults and children >4	500–2000 Units lipase/kg/meal OR 500–4,000 Units lipase/gm fat	Snacks: 1/2 meal dose Compare U lipase per fat gram when weight dose appears above range.

Note:

- Doses of lipase greater than 2500 units/kg/meal (10,000 units/kg/d) are not recommended (23).
- >6,000 units lipase/kg/meal has been associated with colonic strictures in children <12 years (23, 24).

- 50 000 à 75 000 UI lipase /repas [19], à prendre au début du repas, et de 25 000 UI supplémentaires lors des collations.
- vit E 500 UI/j
- vit D 400-800 UI/j
- vit A 5000-10 000 UI/j
- 10-20 mg de vit K tous les trois ou sept jours lors de carences, de cholestase ou d'antibiothérapie continue.
- La prise de ces vitamines se fait au moment d'un repas de façon concomitante à la prise d'EPGP.

Traitement de l'atteinte digestive

Supplémentation vitaminique

- Vitamines (*Attention à préférer les formulations remboursables*)
 - ✓ A : 5 000 U/j
 - ✓ D : 800 à 1 000 U/j selon la saison
 - ✓ E : 300 à 500 U/J
 - ✓ K : 5 mg tous les 3 à 5 jours si âge < 1 an, atteinte hépatique ou cure d'antibiotique fréquente
 - ✓ B12 : 100 µg/mois en IM si résection intestinale
- Dosages de contrôle une fois par an
- Oligoéléments
 - ✓ Fer : 10 à 20 mg/j
 - ✓ Zinc : 10 à 20 mg/j
 - ✓ Sélénium : 50-150

Omega-3 fatty acids for cystic fibrosis.

Oliver C, Jahnke N.

Cochrane Database Syst Rev. 2011 Aug 10;(8)

« OMEGA 3 dans la mucoviscidose :
impact sur la morbi-mortalité et effets secondaires ? »

- **4 études soit 91 patients**
 - 2 études : Omega 3 versus huile d'olive pendant 6 semaines
 - 1 étude Oméga 3 versus complément nutritionnel sans Omega 3 pendant 3 mois
 - 1 étude Omega 3 et 6 versus placebo pendant 3 mois
- **Résultats à confirmer:**
 - Amélioration des EFR du SS
 - Réduction du volume des expectorations
 - Augmentation du taux sérique en acides gras essentiels et baisse du rapport n-6/n-3
 - Diminution du rapport LTB4/LTB5

A confirmer sur de larges cohortes en précisant :

Dose et durée optimale, place des extraits pancréatiques ?

Traitement de l'atteinte digestive

Hydratation +++

- Toute personne atteinte de mucoviscidose doit en cas de température ambiante élevée **se protéger de la chaleur** (*éviter de sortir aux heures les plus chaudes, pas d'effort intense, pas d'activité sportive, douches/bains fréquents*) **et prendre des suppléments de sel et d'eau** (*prévoir des boissons en permanence durant toute la journée et boire régulièrement*)
- Nécessité de **consulter rapidement** le médecin traitant ou le service d'urgence et de contacter le médecin du CRCM en cas de vomissements, de nausées, de diarrhée, de perte de poids, de fatigue intense, d'apathie, de crampes, de maux de tête ou de fièvre
- Si ces signes apparaissent malgré les compensations en eau et en sel adaptées, il faut **consulter à l'hôpital en urgence** en prévenant le médecin référent du CRCM.

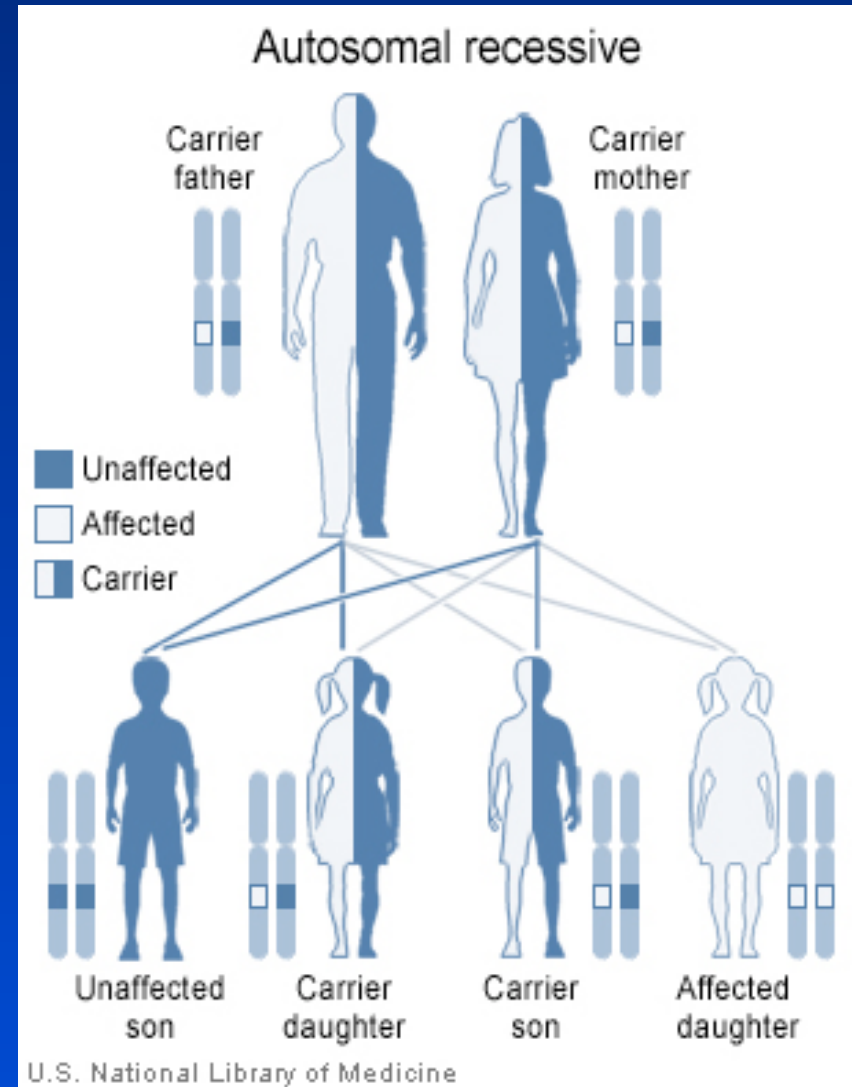
Traitement de l'atteinte digestive

Assistance nutritionnelle

- Tout infléchissement des paramètres anthropométriques (poids/taille, IMC) / aux normes de référence justifie une assistance nutritionnelle
- Supplémentation orale fractionnée (malnutrition légère 80-84 %) **enrichissement calorique des repas, suppléments oraux**
- Nutrition entérale à débit continu (malnutrition modérée 75-79 % / malnutrition sévère < 75 %)
 - ✓ par sonde naso-gastrique ou par gastrostomie percutanée
 - ✓ technique utilisable à domicile
 - ✓ effets positifs sur le poids, la croissance, les paramètres ventilatoires, le nombre d'infections, le confort de vie, l'image de soi
- Nutrition parentérale (malnutrition sévère < 75 %)

Génétique

- **Maladie autosomique récessive :**
 - ➔ Pour être malade, les 2 parents doit être porteur du gène malade = hétérozygote ou porteur sain
 - ➔ Le risque d'avoir un enfant malade est de 1/4 à chaque naissance
- **Population générale :**
1 individu sur 30 est hétérozygote



Confirmation du diagnostic

- Test de la sueur
 - ➔ taux de chlore dans la sueur
 - ➔ $Cl < 30 \text{ mEq/L}$ = normal
 - ➔ $Cl > 60 \text{ mEq/L}$ = mucoviscidose (sur 2 tests)
 - ➔ Prb: tests douteux
- Différence de potentiel nasal
- Mutations génétiques

Dépistage

- Néonatal

- ➔ Dosage de la **TIR** (Trypsine Immunoréactive) à J3 sur Guthrie
- ➔ **Mutations** dans un second temps

- Anténatal

- ➔ Étude génétique sur les villosités choriales à 12 semaines
- ➔ Activité enzymatique sur amniocentèse à 19 semaines
- ➔ Iléus méconial sur échographie anténatale à 20 semaines

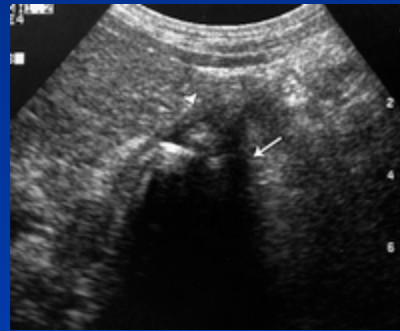
- Préimplantatoire

Déminéralisation osseuse

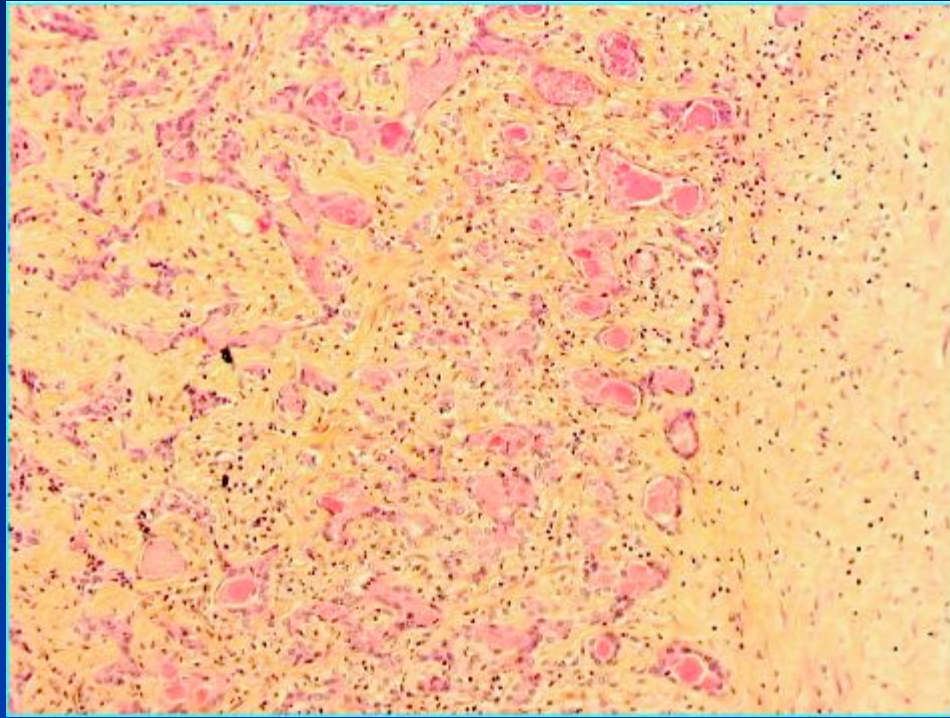
- **Enfants: <10-12 ans : pas de différence chez CF (Buntain 2004, Mortensen 2000)**
- **Adolescent et adultes: DMO apparaît dès adolescence**
- **Association**
 - **Usage de corticoïdes oraux (>1mois)(Flohr 2002)**
 - **Sévérité de la maladie (= meilleur indicateur que l'âge (Sood 2001)?) et état staturo-pondéral (= cause primaire?)**
 - **Activité physique**



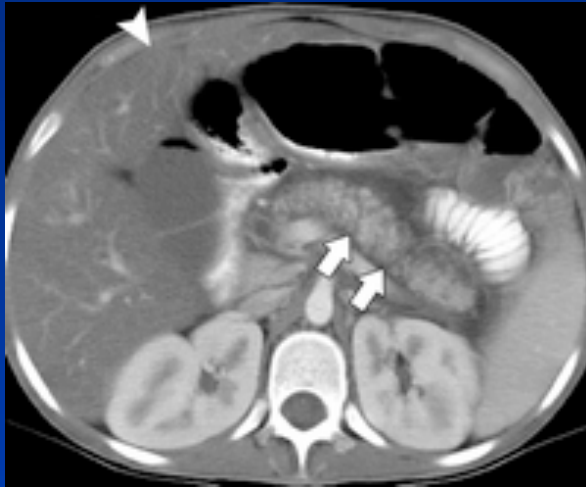
Marked fatty infiltration of the liver in a 19-year-old woman with CF



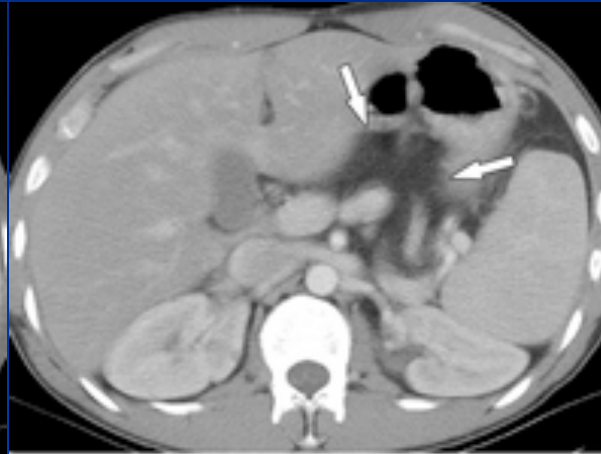
Cholelithiasis with gallbladder wall thickening in a 29-year-old man with CF



Cirrhose biliaire focale :
fibrose portale, infiltrat
inflammatoire, prolifération
ductulaire, et bouchons de
mucus dans les canaux
biliaires. Le parenchyme
hépatique voisin est préservé.



Pancreatitis in a pancreatic sufficient 19-year-old woman with CF



Complete fatty replacement of the pancreas. (a, b) Axial contrast-enhanced CT images, obtained at the levels of the pancreatic tail (a) and pancreatic head (b) in a 32-year-old man with CF, show replacement of the pancreatic parenchyma by fat (arrows). Splenomegaly is also present.



Lipomatous pseudohypertrophy of the pancreas in a 49-year-old woman with CF

Traitements	Centre		Inter-Région		France	
	N	%	N	%	N	%
Chambre implantable	50	28.7 %	120	18.3 %	1153	20.0 %
Oxygénothérapie	7	4.0 %	86	13.1 %	374	6.5 %
Ventilation nasale	6	3.4 %	73	11.1 %	227	3.9 %
Aérosolthérapie dont :	152	87.4 %	510	77.9 %	4311	74.9 %
- Antibiotiques inhalés	106	60.9 %	349	53.3 %	2234	38.8 %
- rhDNase	120	69.0 %	326	49.8 %	2595	45.1 %
- Bronchodilatateurs inhalés	111	63.8 %	379	57.9 %	2812	48.8 %
- Corticoïdes inhalés	85	48.9 %	334	51.0 %	2350	40.8 %
- NaCl hypertonique inhalé	9	5.2 %	28	4.3 %	184	3.2 %
- Autres produits inhalés	.	.	3	0.5 %	81	1.4 %
- Administration par :
. Nébulisation	42	27.6 %	123	24.1 %	1439	33.4 %
. Spray ou poudre	7	4.6 %	46	9.0 %	578	13.4 %
. Nébulisation + Spray ou poudre	88	57.9 %	285	55.9 %	1938	45.0 %
AINS par voie orale	8	4.6 %	15	2.3 %	73	1.3 %
Corticoïdes par voie orale	21	12.1 %	32	4.9 %	556	9.7 %
Azithromycine (dose infra-antibiotique)	133	76.4 %	437	66.7 %	2443	42.4 %
Extraits pancréatiques	134	77.0 %	530	80.9 %	4769	82.8 %
Acide ursodésoxycolique	135	77.6 %	353	53.9 %	1790	31.1 %
Supplémentation orale	48	27.6 %	249	38.0 %	1744	30.3 %
Nutrition entérale dont :	10	5.7 %	39	6.0 %	304	5.3 %
- Sonde naso-gastrique	2	20.0 %	6	15.4 %	69	22.7 %
- Gastrostomie	8	80.0 %	30	76.9 %	215	70.7 %
Anti-acides	43	24.7 %	298	45.5 %	2109	36.6 %
Vitamines liposolubles	131	75.3 %	543	82.9 %	5041	87.5 %

- L'augmentation de la dépense énergétique
 - Détérioration de la fonction respiratoire (augmentation du travail), inflammation / surinfection
- IPE (malabsorption des L, P, vitamines liposolubles (A, D, E, K), B12 et zinc)
- Insuffisance intestinale (résection)
- Pertes sudorales

RETENTISSEMENT DE LA DÉNUTRITION

- Altération de :
 - - fonction respiratoire ;
 - - masses et fonctions musculaires ;
 - - fonction immunitaire ;
 - - fonction motrice digestive ;
 - - fonction de réparation ;
 - - croissance staturo-pondérale, croissance pulmonaire, puberté ;
 - - développement psychomoteur, psychique, intellectuel ;
 - - masse osseuse (ostéoporose et ostéomalacie) ;
 - - espérance de vie.

- **Prendre un traitement \neq Prendre correctement un traitement**
 - Pulmozyme® : 83 % \rightarrow 52 % (*Quittner 2002*)
 - Enzymes pancréatiques: > 95 % \rightarrow 40 % (*Stark 2002*)
- **Tout nouveau traitement ou toute modification de traitement \rightarrow doit être expliqué, compris et évalué en se donnant des délais d'action**

Observance:
LE PROBLEME à l'adolescence



Normal



I



II



III



IV



V

No
synthesis

Block in
processing

Block in
regulation

Altered
conductance

Reduced
synthesis

G542X

Δ F508

G551D

R117H
D1152H

3849+10kbC→T
5T A455E

IVACAFTOR

12%

87%

4%

4%

4%

Dysfonction du CFTR

Thérapie génique ?

Régulateurs du transport ionique
Nébulisations mucolytiques ?

Kinésithérapie

Anomalie transport eau / sel
Mauvaise clairance mucociliaire
Sécrétions visqueuses

Infection

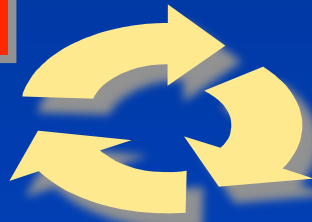
Inflammation

Anti infectieux

Anti inflammatoires

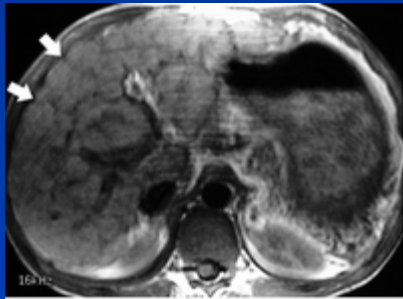
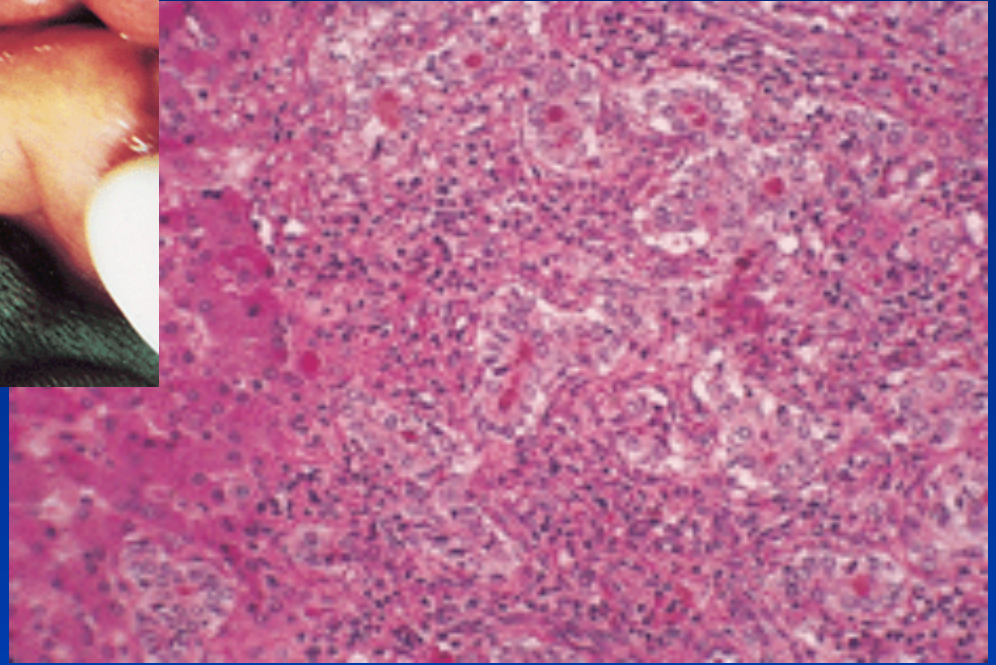
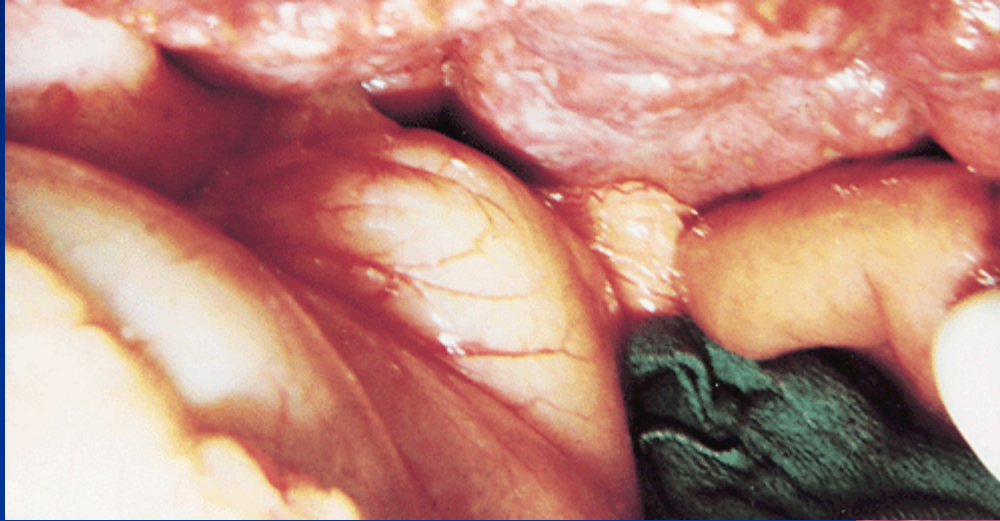
Destruction pulmonaire
Insuffisance respiratoire

Décès



Manifestations Hépatobiliaires

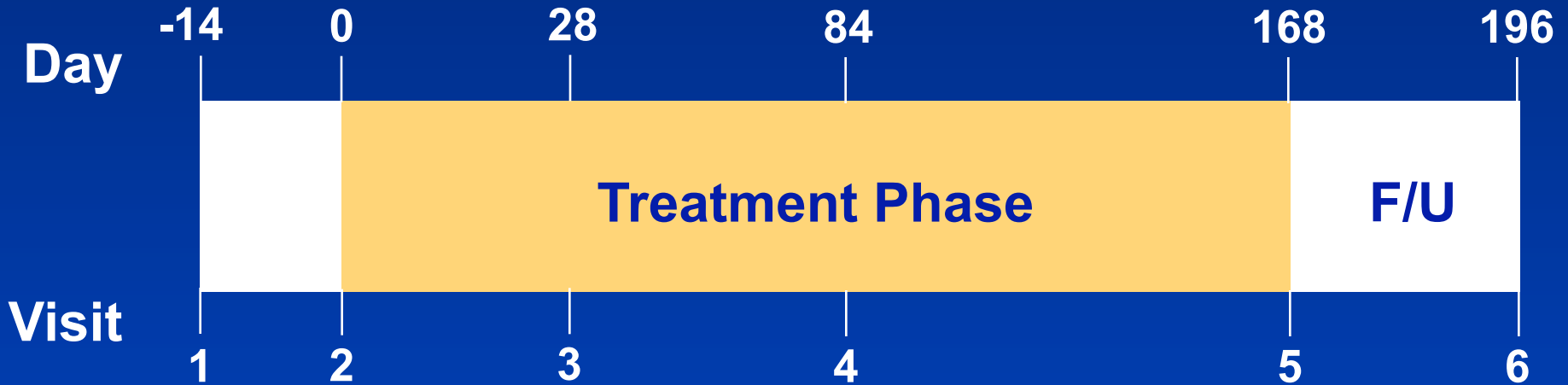
- 40% des patients ont une hépatopathie
- 1-5% développeront une HTP



Multinodular cirrhosis in a 21-year-old man with CF who had cirrhosis. The patient's spleen was surgically removed due to complications of portal hypertension.

Cirrhose biliaire focale :
fibrose portale, infiltrat
inflammatoire,
prolifération ductulaire
et bouchons de mucus
dans les canaux biliaires.
Le parenchyme voisin est
préservé.

Study Design: Macrolide Trial



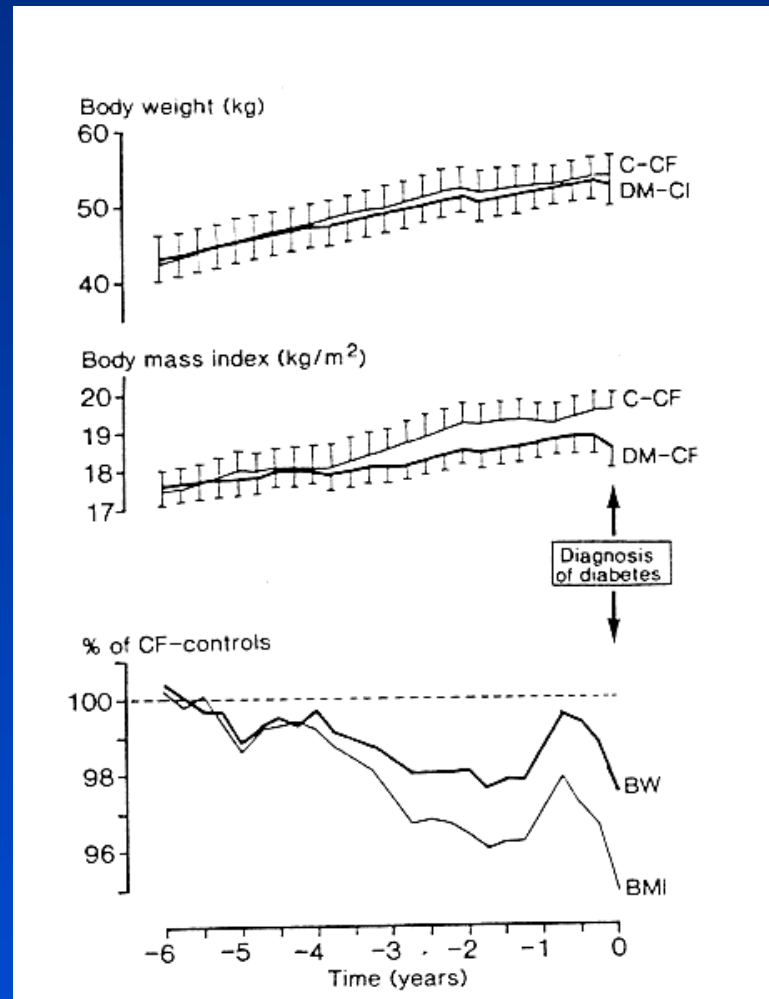
 Treatment Phase*

≥ 40 kg: 500 mg or Placebo on MWF

< 40 kg: 250 mg or Placebo on MWF

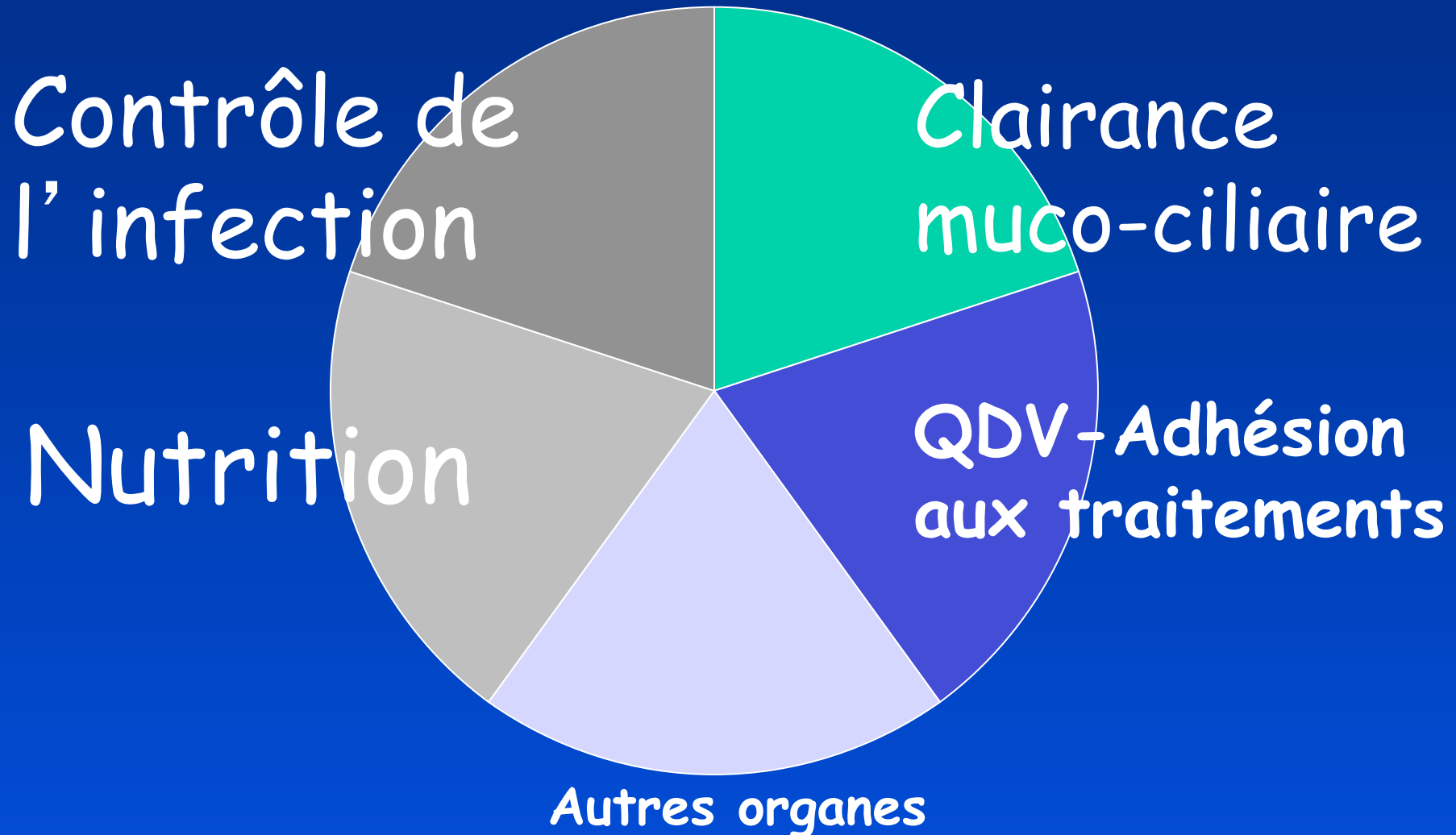
* Provisions for step-down regimen

Dégradation clinique plusieurs années avant l'apparition du diabète



Quelles priorités pour la recherche clinique?

-En aval des thérapies correctrices du CFTR-



Les axes de la recherche

