

**Ce cours est enregistré
et mis en ligne sur les
plateformes UNIGE.**



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

LA MUCOVISCIDOSE

Cas de liaison

Tous les aspects d'une maladie chronique



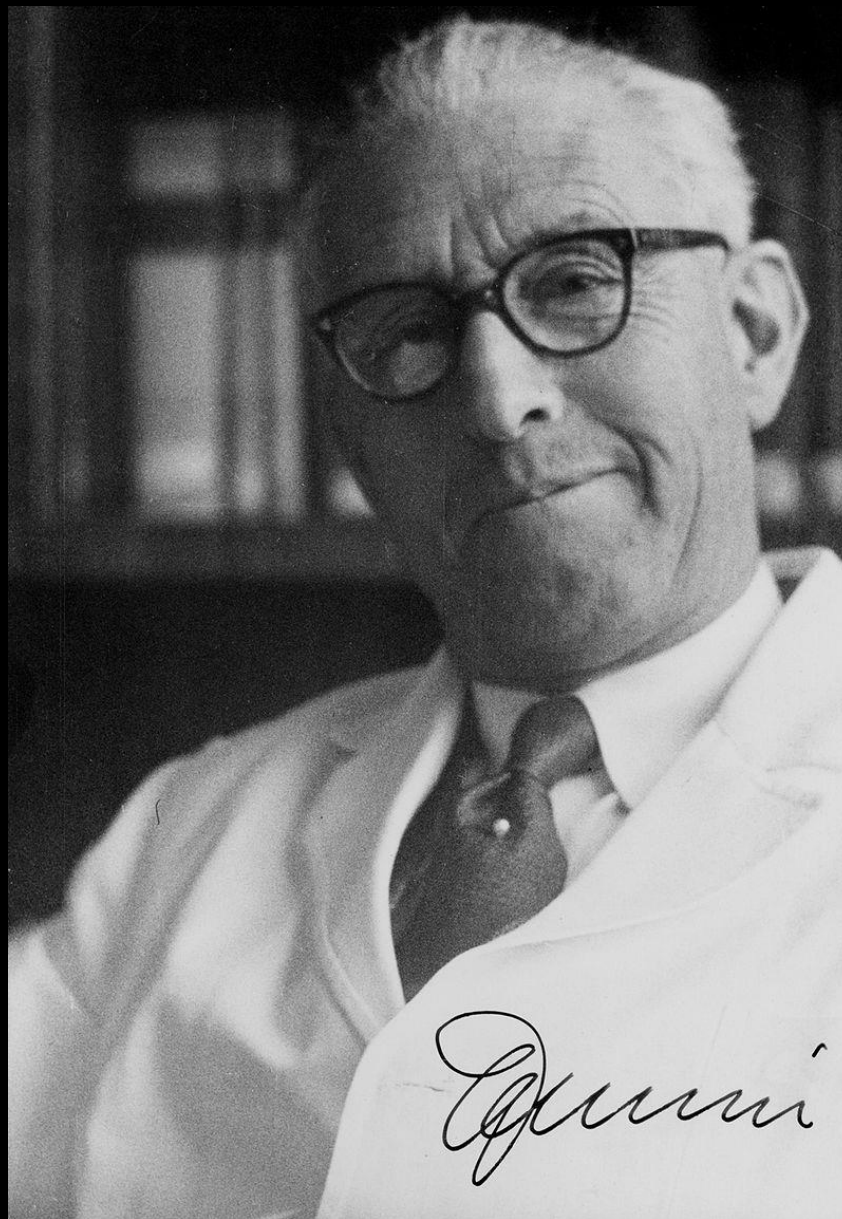
Une approche multidisciplinaire

Un cours multidisciplinaire

- Dr Anne Mornand, Unité de Pneumologie pédiatrique
- E. Cottingham, D. Salvador, Unité de Liaison ambulatoire et hospitalière
- Dr Thierry Nospikel, Service de médecine génétique
- Pr Marc Chanson, Service de pédiatrie générale
- Pr Valérie Mac Lin, Service des spécialités pédiatriques
- Dr G. Berra, Service de pneumologie

Histoire

- MA: «Malheur à l'enfant chez qui un baiser sur le front a un goût salé. Il est ensorcelé et doit bientôt mourir»
- Première description scientifique en 1936: 2 cas de fibrose kystique du pancréas avec bronchectasies
- 1945: apparition du terme «mucoviscidose» pour décrire un état d'épaississement du mucus
- 1946: reconnue comme maladie génétique autosomale récessive
- 1953: associée à une perte de NaCl dans la sueur
- 1950:
 - Test de la sueur (1959)
 - Début du drainage postural
- 1960:
 - développement de programme de prise en charge globale
 - Mise sur pied d'organisations contre la mucoviscidose aux niveaux national et international
- L'état nutritionnel pourrait être associé au pronostic 1978 (Kremer), enzymes pancréatiques
- Première greffe pulmonaire 1984
- Identification du gène en 1989
- Dépistage à la naissance en Suisse depuis janvier 2012
- Thérapies modulatrices depuis 2012 ...

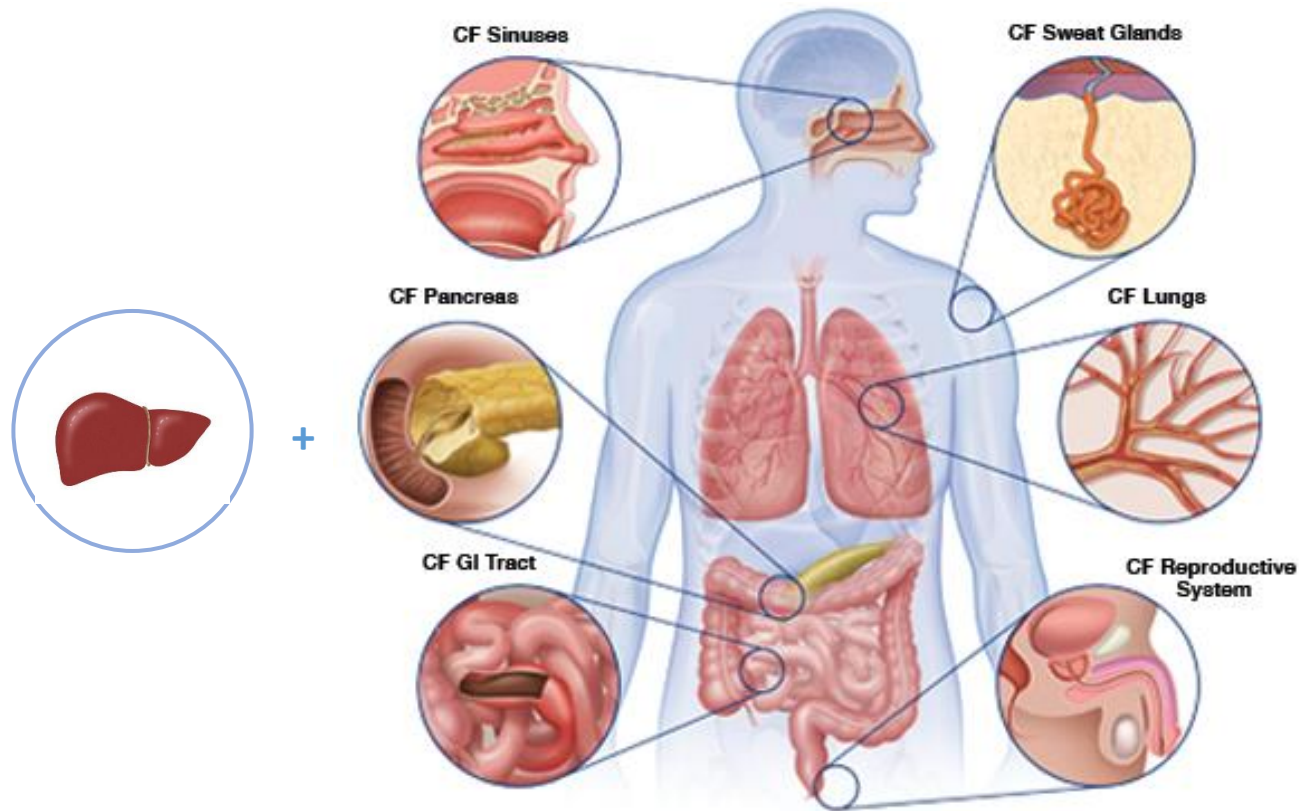


**Guido Fanconi, pédiatre suisse
1892 - 1972**

Qu'est ce que la mucoviscidose?

- Une des maladies génétiques héréditaires les plus fréquentes chez les caucasiens
- Entre une naissance / 2 500 et 1/7000 en Europe du Nord
- Altération de la composition des sécrétions de certaines glandes
 - Pancréas
 - Bronches
 - Sudoripares (sueur)
- Actuellement sans moyen de guérison disponible

Atteinte multi organique



Buts de la série de cours (1)

- Traiter les multiples aspects d'une maladie chronique héréditaire, la mucoviscidose
- Comment **un seul gène** muté peut toucher **plusieurs organes** différents et ne pas forcément se manifester à la naissance
- De la **génétique** à l'**atteinte d'organe** via la **fonction cellulaire**
- Description des différentes **atteintes d'organes**
- Les **progrès de la médecine** dans le cas de la mucoviscidose

Buts de la série de cours (2)

- Les répercussions de la maladie sur le **développement de l'enfant** et sur sa **famille**
- Le **rôle des médecins et soignants** dans une prise en charge multidisciplinaire
- Le **passage à la vie adulte**
 - Puberté, fertilité, grossesse
 - L'influence de la maladie sur le choix professionnel
- Le **dépistage** anténatal et néonatal
- Les **assurances sociales**

Déroulement

1. Introduction et témoignage d'un patient souffrant de mucoviscidose (Dr. A. Mornand)
2. Annonce de la maladie, acceptation de la maladie (E. Cottingham, D. Salvador)
3. Génétique et protéomique (Dr. T. Nospikel)
4. Défauts des mécanismes cellulaires secondaires (Pr. M. Chanson)
5. Atteinte d'organes: le poumon (Dr. A. Mornand)
6. Atteinte d'organes: le pancréas et l'intestin (Pr. V. Mc Lin)
7. Transplantation pulmonaire (Dr. Berra)
8. Muco et adolescence (E. Cottingham, D. Salvador)/ Diagnostic prénatal, anténatal, fertilité-grossesse, assurances... (Dr A.Mornand)

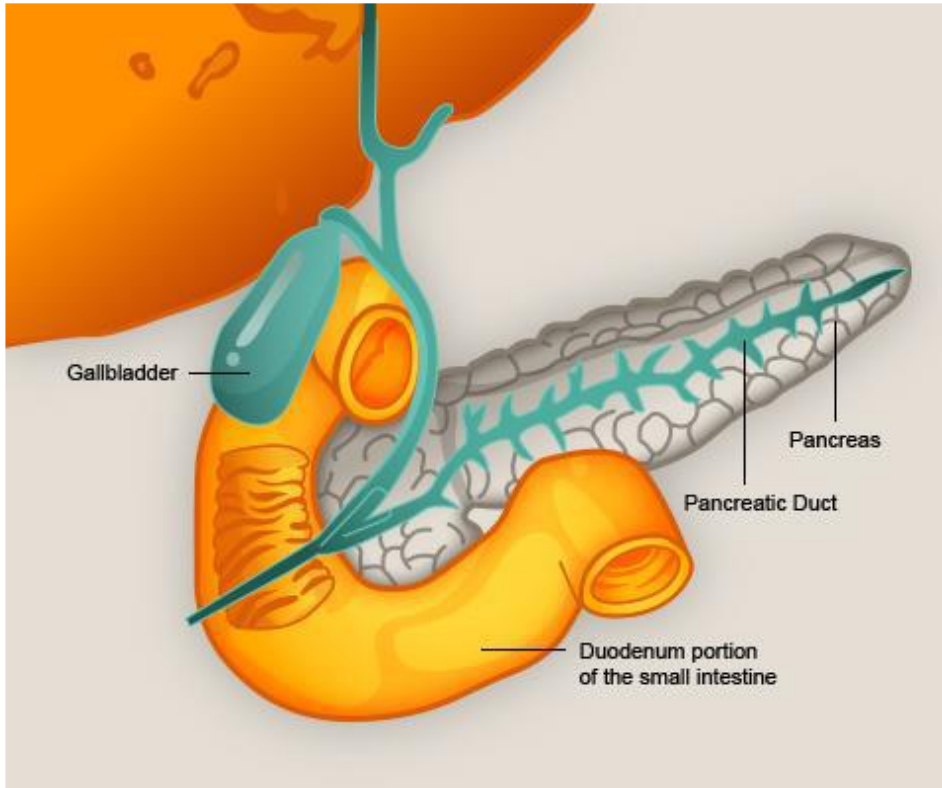
TEMOIGNAGE

SECRET PROFESSIONNEL

A quel âge et sur quels
symptômes la maladie a-t-elle
été suspectée?

Symptômes de présentation de la mucoviscidose

Insuffisance pancréatique



95%. Insuffisance pancréatique à la naissance

Plateau pondéral: 50%

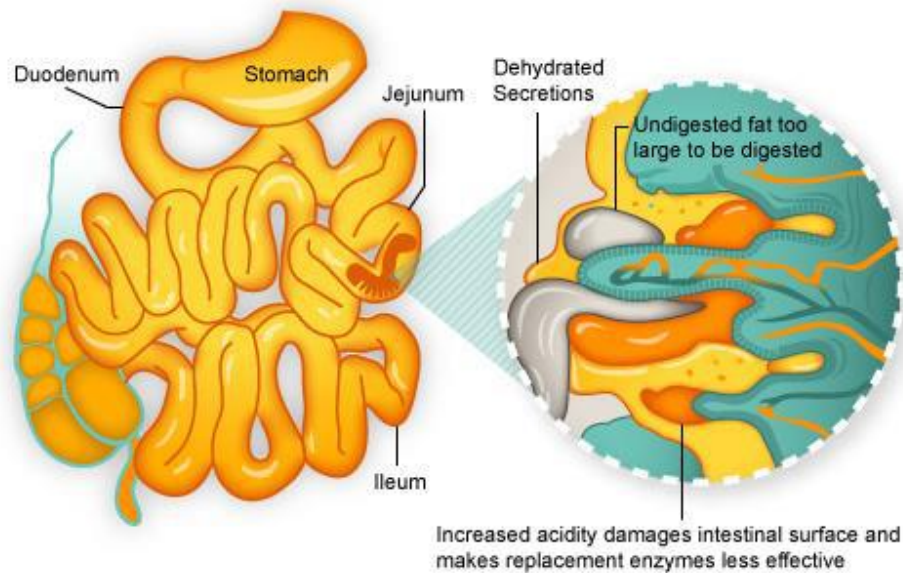
Réduction de l'absorption des graisses (50%) et protéine

→ diarrhées, douleurs abdominales, météorisme, selles grasses

→ Retard de croissance

Symptômes de présentation de la mucoviscidose

Tractus gastro-intestinal



Accumulation de mucus visqueux dans l'intestin et de matières fécales

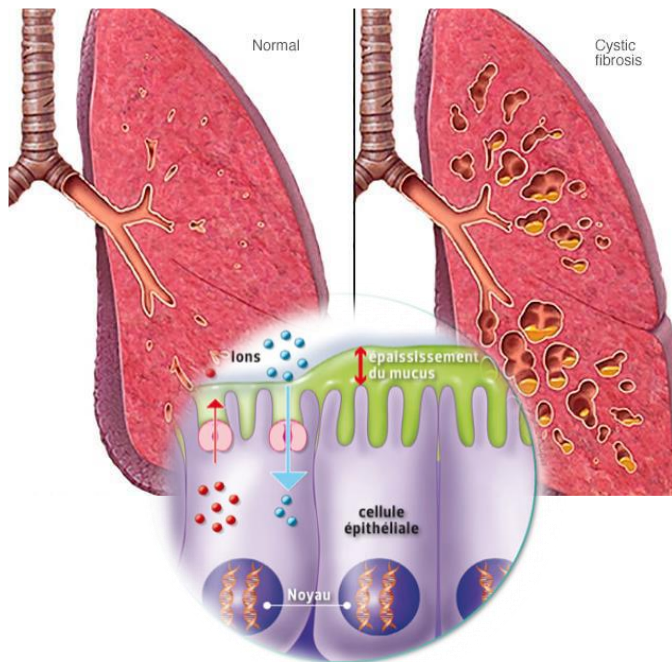
Iléus méconial à la naissance (obstruction intestinale): 15%

Prolapsus rectal: 3-4%

Problème hépatiques: 1%

Symptômes de présentation de la mucoviscidose

Système respiratoire



Accumulation de mucus visqueux dans les voies respiratoires

Apparition des problèmes respiratoires généralement dans la 1^{ère} année de vie: 45%

Déterminent pour le pronostic vital

Age moyen du diagnostic dans les années 2000 en Suisse: 12 mois.

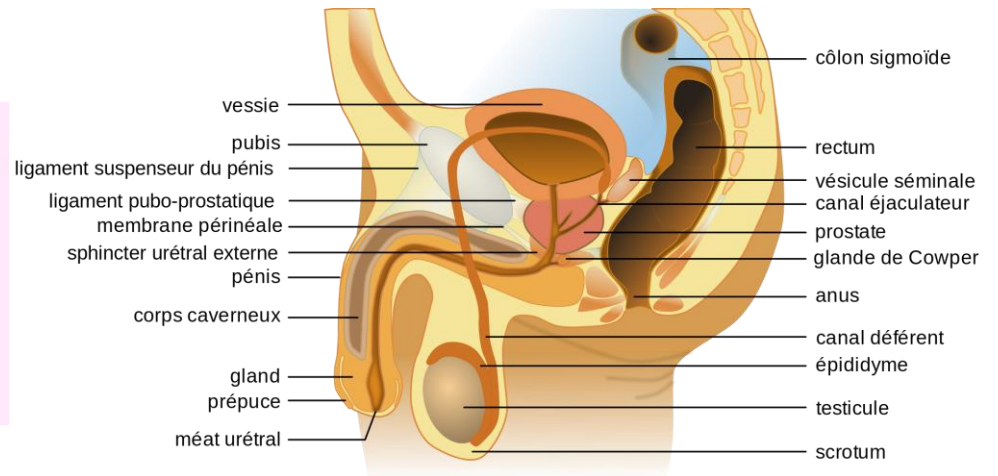
Dépistage néonatal



- Depuis janv 2001
- Inclus dans le test de Guthrie réalisé à J4 de vie
- Permet de faire le diagnostic dans le premier mois de vie dans la grande majorité des cas

Symptômes de présentation de la mucoviscidose

Infertilité masculine

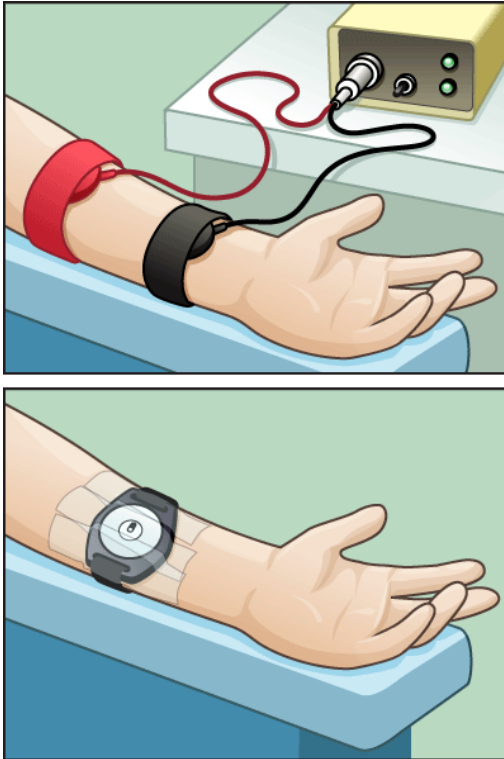


Agénésie congénitale bilatérale des canaux déférents

Comment a-t-on posé le
diagnostic?

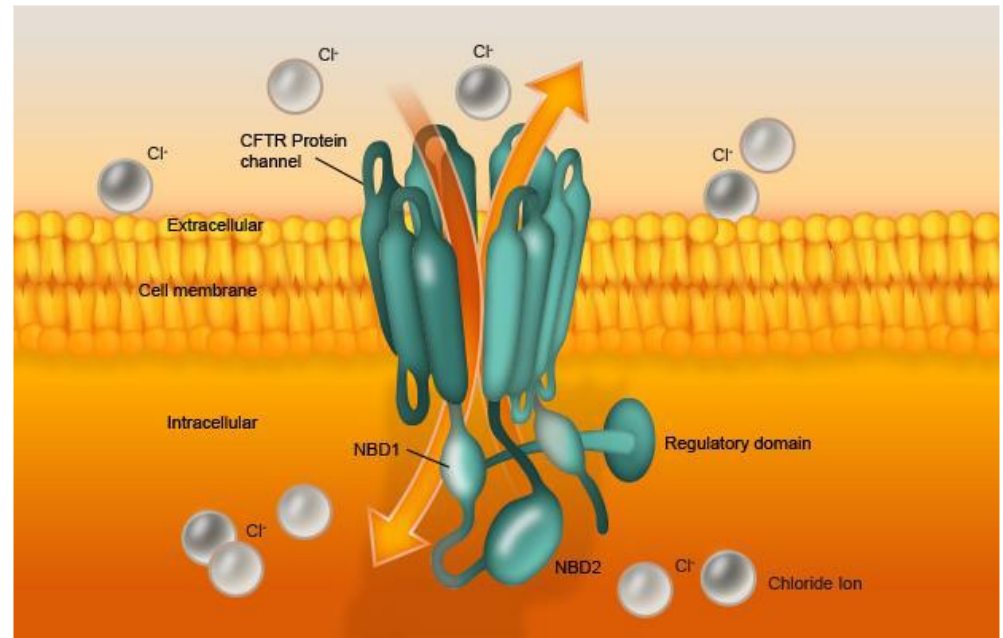
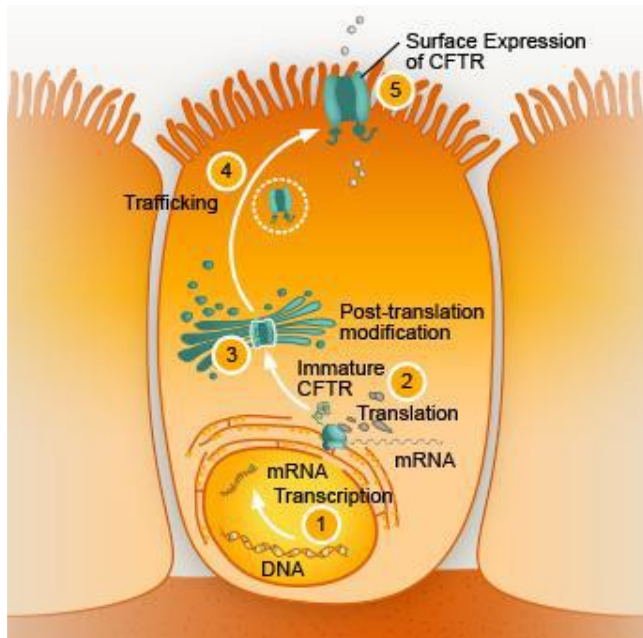
Comment l'annonce a-t-elle été
vécue par vous-même et vos
parents?

Test de la sueur



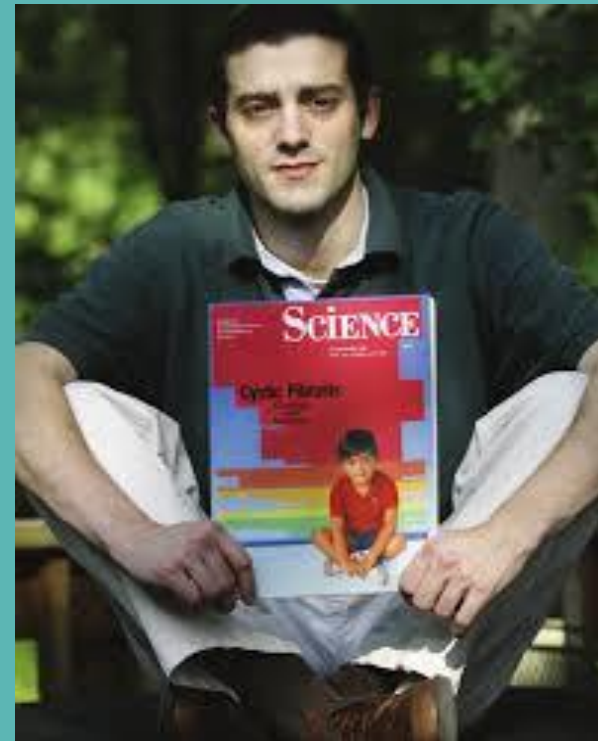
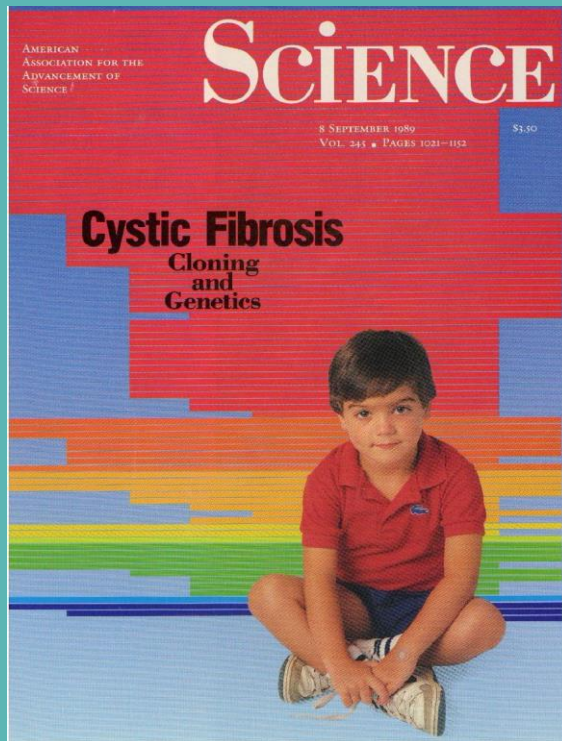
1. Stimuler la production de sueur (petit courant électrique + pilocarpine)
2. Récolter la sueur produite par les glandes sudoripares activées
3. Mesurer la concentration de chlore et de sel dans la sueur

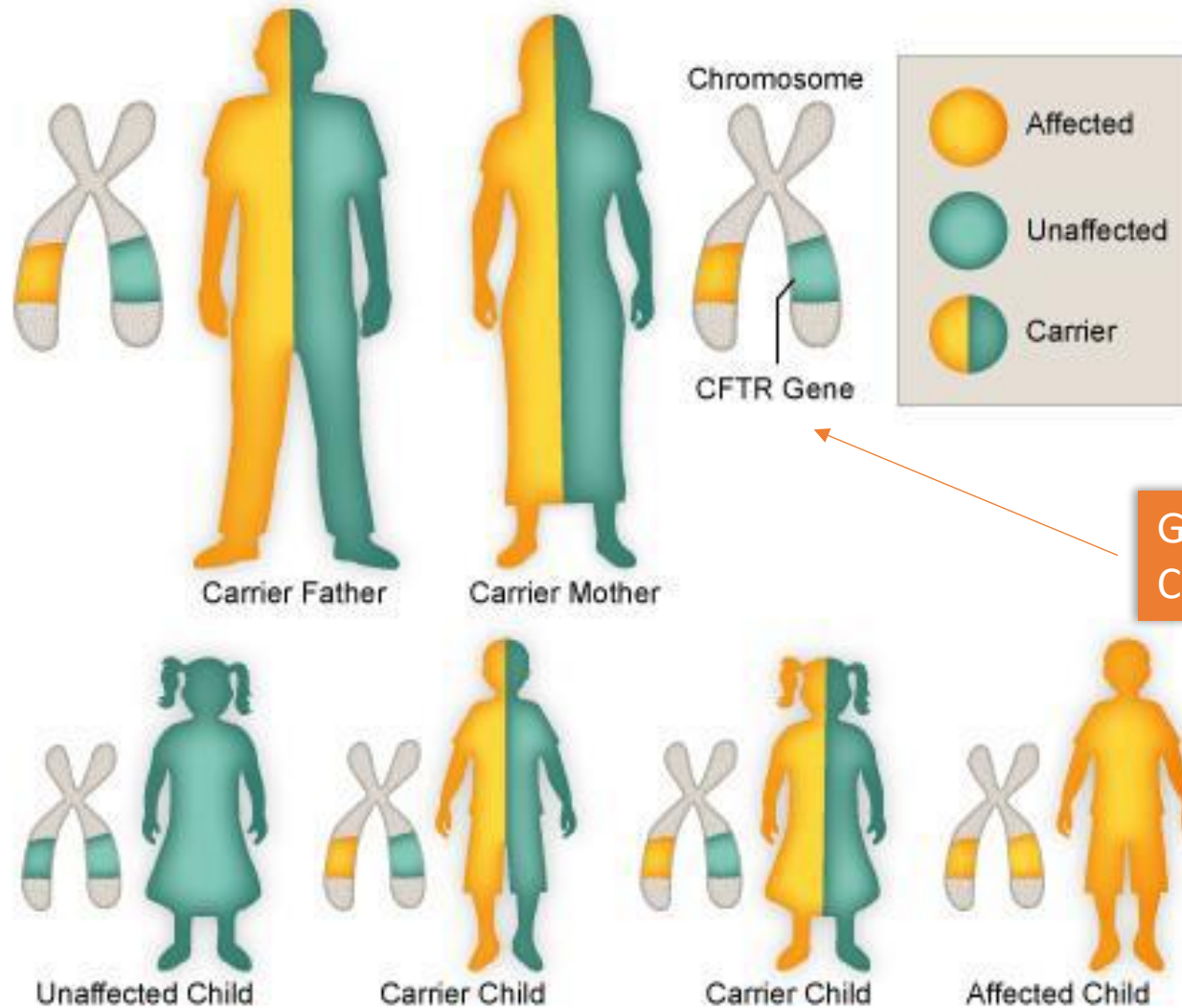
1480 acides aminés



1989

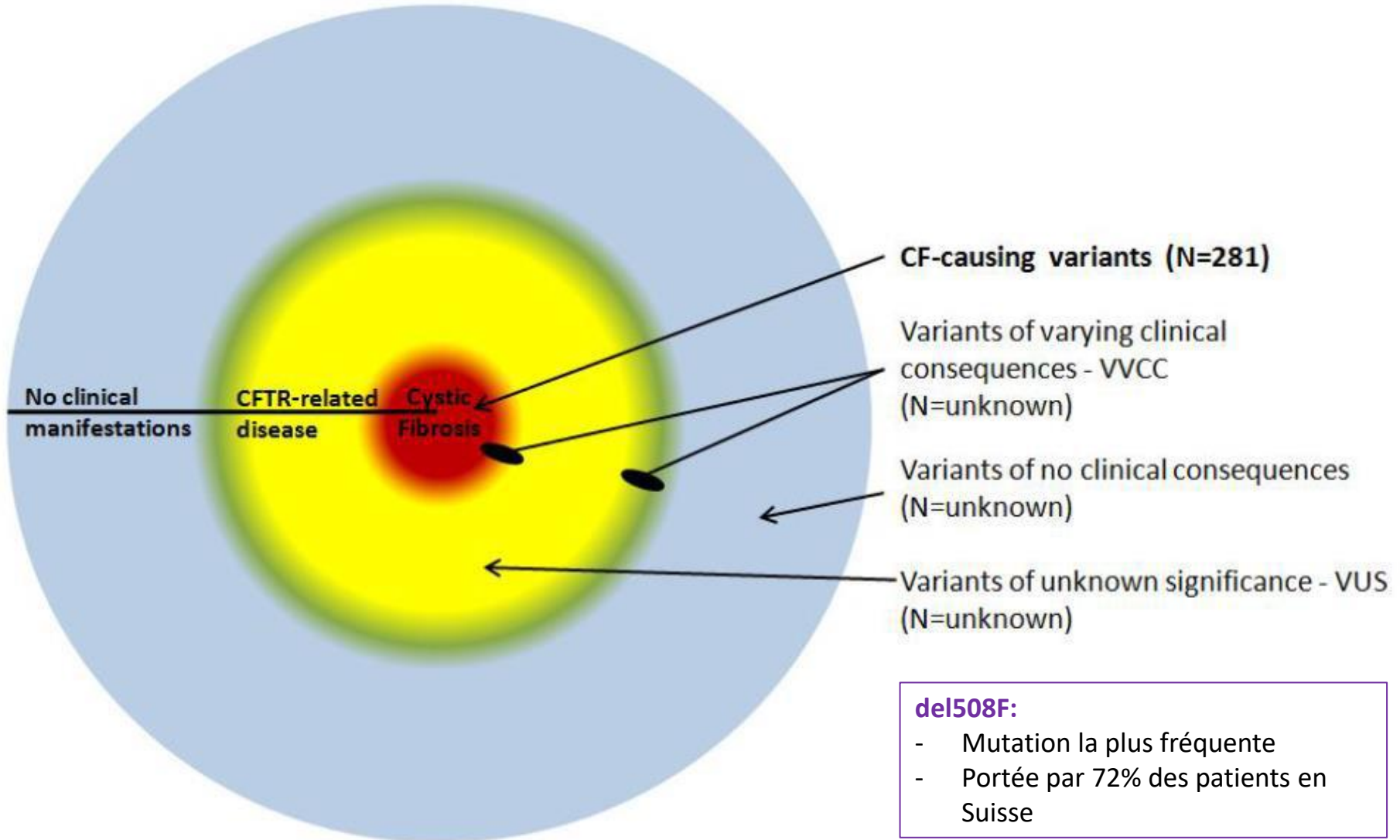
Identification du gène de la mucoviscidose





Maladie autosomique récessive

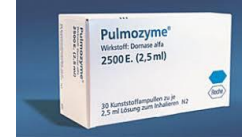
Discovered *CFTR* variants (N>2000)



Comment se passe le suivi médical pour
vous?

Quels temps consacrez-vous à votre
traitement?

Etes vous souvent hospitalisées?



Physiothérapie

Nébulisations

Diététique



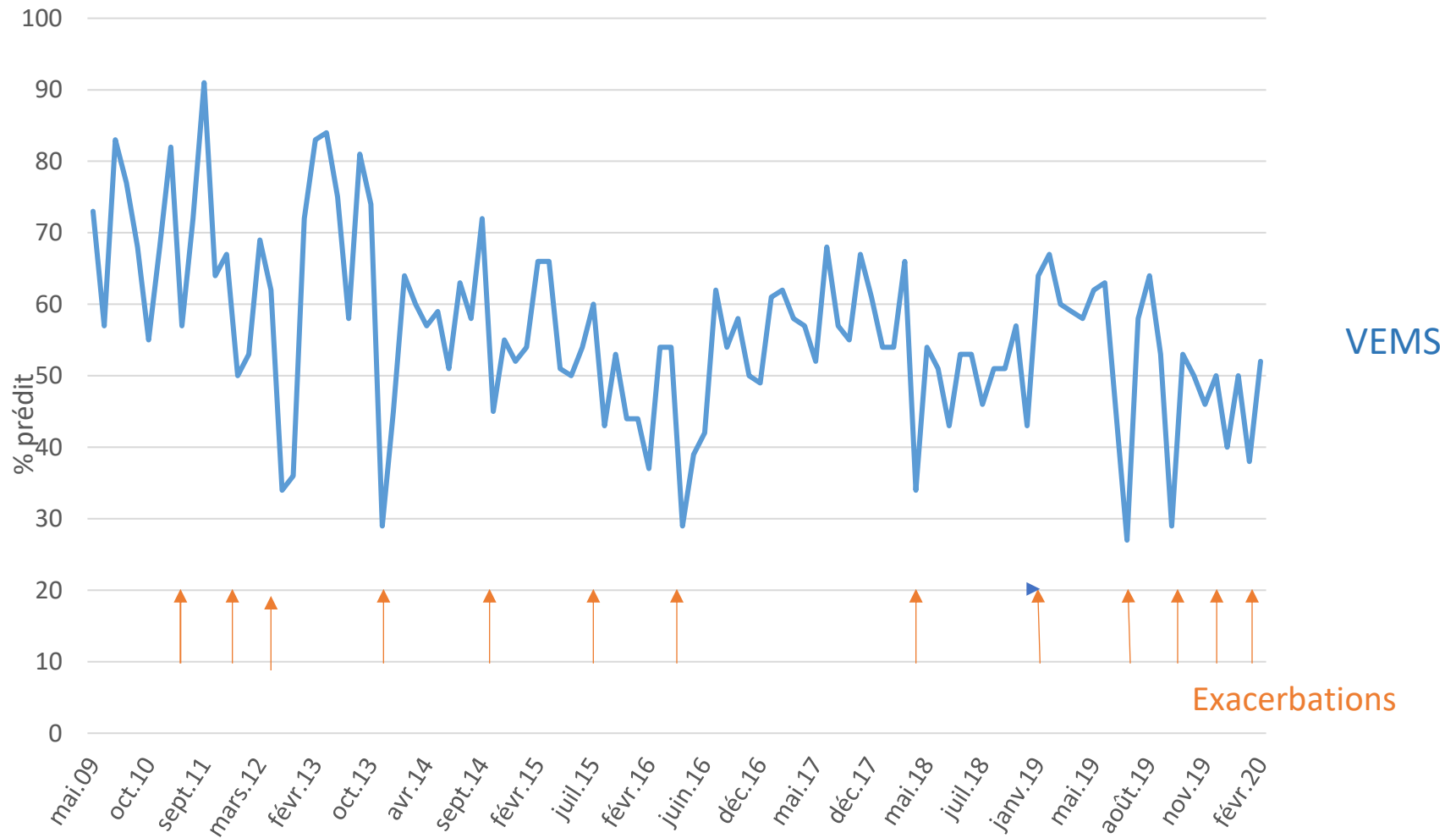
Enzymes et vitamines



Sport et hygiène de vie

Antibiotiques



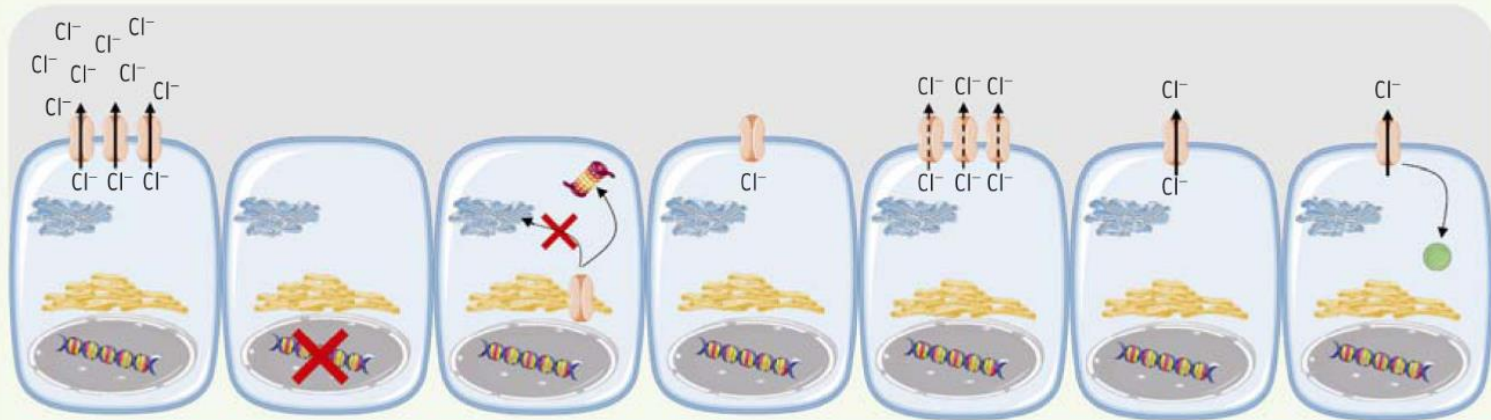


Les nouveaux traitements

Modulateurs du CFTR

- Depuis 2012
- Tournant majeur dans l'histoire de cette maladie
- **But: restituer la fonction de la protéine CFTR défectueuse**
- Premiers traitements étiologiques de la mucoviscidose
- Thérapies de précision ciblant des défauts protéiques spécifiques qui varient selon les mutations

Mutations du gène CFTR



CFTR sauvage

Classe 1

Classe 2

Classe 3

Classe 4

Classe 5

Classe 6

Type de défauts

∅ protéine

∅ trafic

∅ fonction

Diminution de la fonction

Moins de protéines

Moins stable

Exemples de mutations

p.Gly542*
p.Arg553*
p.Trp1282*

p.Gly85Glu
p.Ile507del
p.Phe508del
p.Asn1303Lys

p.Val520Phe
p.Ser549Arg
p.Gly551Asp

p.Arg117His
p.Arg334Trp
P;Ser1235Arg

p.Arg455Glu
c.1680-886A>G
c.2657+5G>A

Résiduel
p.Phe508del
p.Gln1412*

Approches requises

Restaurer la synthèse protéique

Corriger le repliement de la protéine

Restaurer la conductance du canal

Restaurer la conductance du canal

Maturation/ Correction de l'épissage

Favoriser la stabilité protéique

Mutations «minimal function»

Mutations «residual function»

Espoir majeur initial: thérapie génique...

- Thérapie génique
- Gene editing
- ARNm repair



But = produire une protéine CFTR normale

Avantages:

- Traitement indépendamment du type de mutations

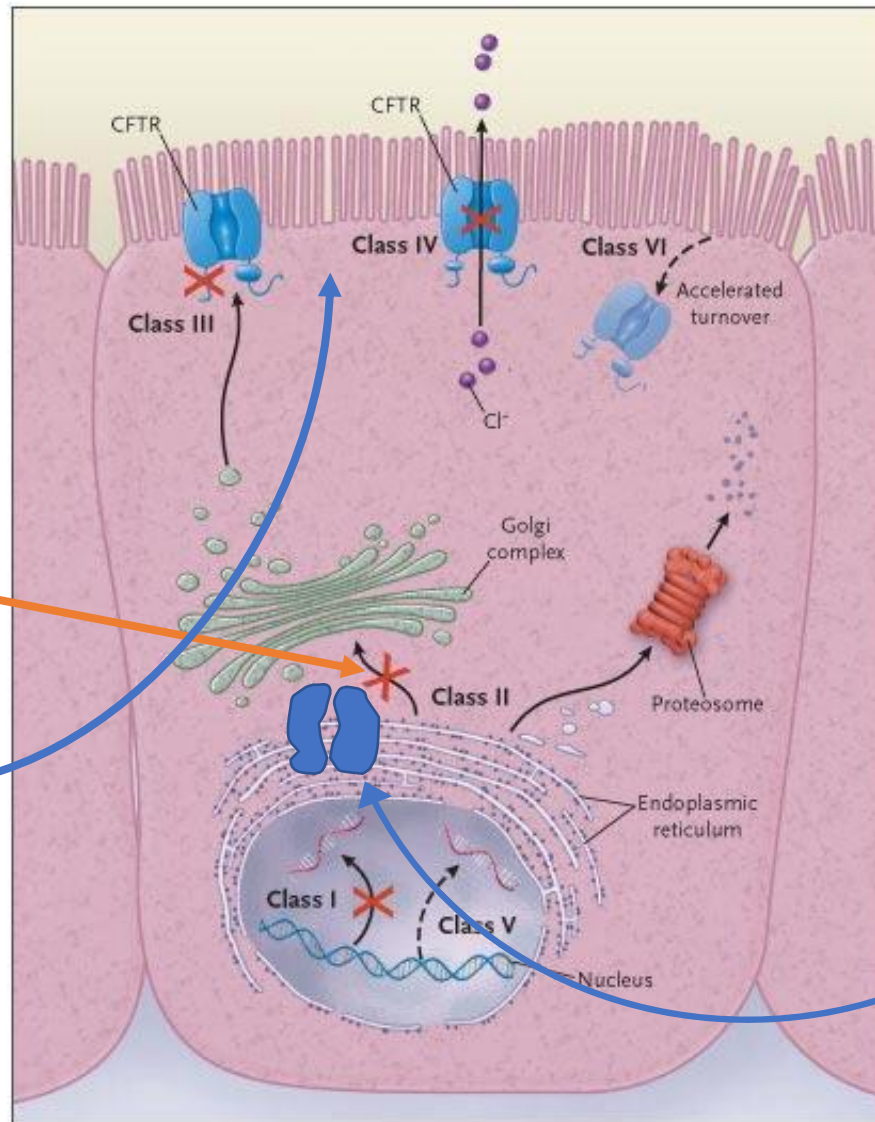
Avancées prometteuses

Mais... développement toujours en cours...

Autre approche thérapeutique:

Restaurer la fonction de la protéine CFTR défectueuse= Traitements modulateurs du CFTR

- Nombreuses mutations/ différents types de défaut de fonction
 - Traitements mutation-spécifique ou classe de mutation-spécifique
 - 1 mutation → plusieurs défauts de fonction
 - Mutations rares: classe?
-
- Avancées rapides ces 10 dernières années: révolution dans l'approche du ttt de la maladie
 - Développement rapide de molécules de plus en plus efficaces et pouvant corriger un panel de mutations de plus en plus large



F508Del
Protéine
défectueuse,
rapidement reconnue
et dégradée après
synthèse

Potentiateurs

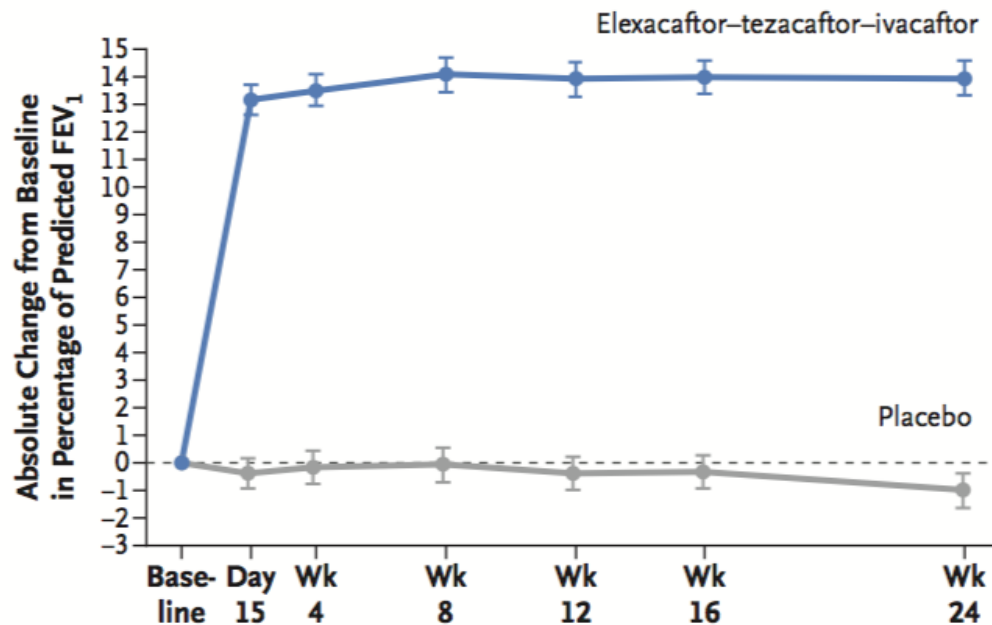
Correcteurs

Les nouveaux traitements

Fonction respiratoire

VEMS

A Percentage of Predicted FEV₁, According to Visit



+14,3%

- ≥ 12 ans (n=403)
- F508del + «minimal function»

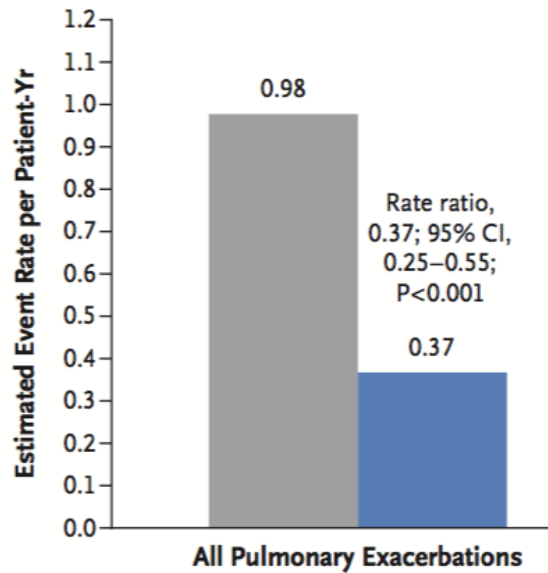
Les nouveaux traitements

Infections respiratoires et test de la sueur

C Pulmonary Exacerbations

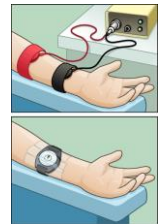
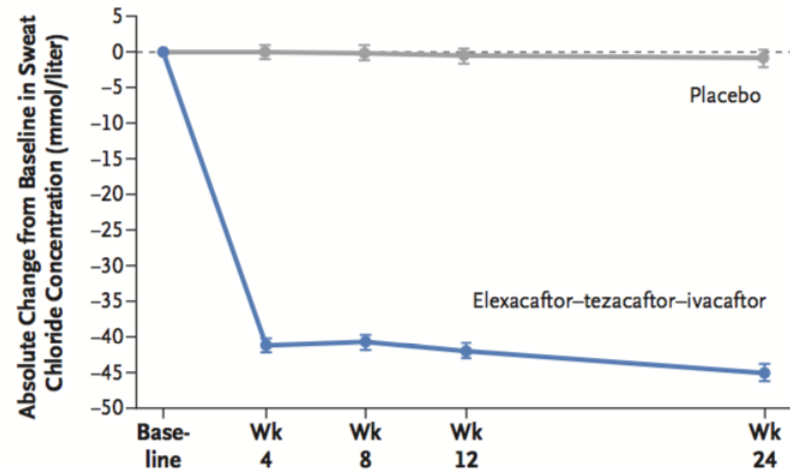
- 63%

↓ 41,8 mmol/l

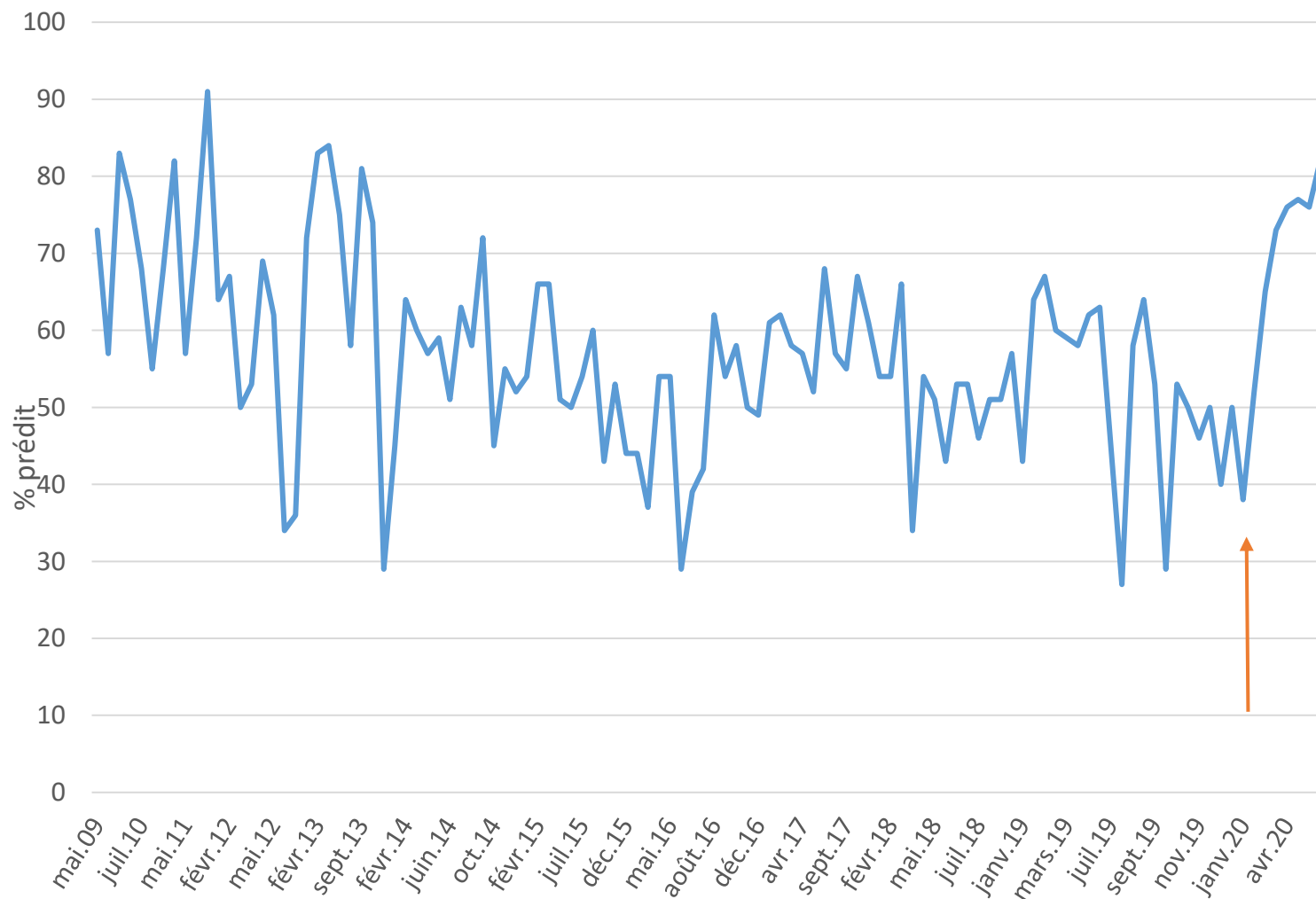


Exacerbations pulmonaires

A Sweat Chloride Concentration, According to Visit



Test de la sueur



VEMS

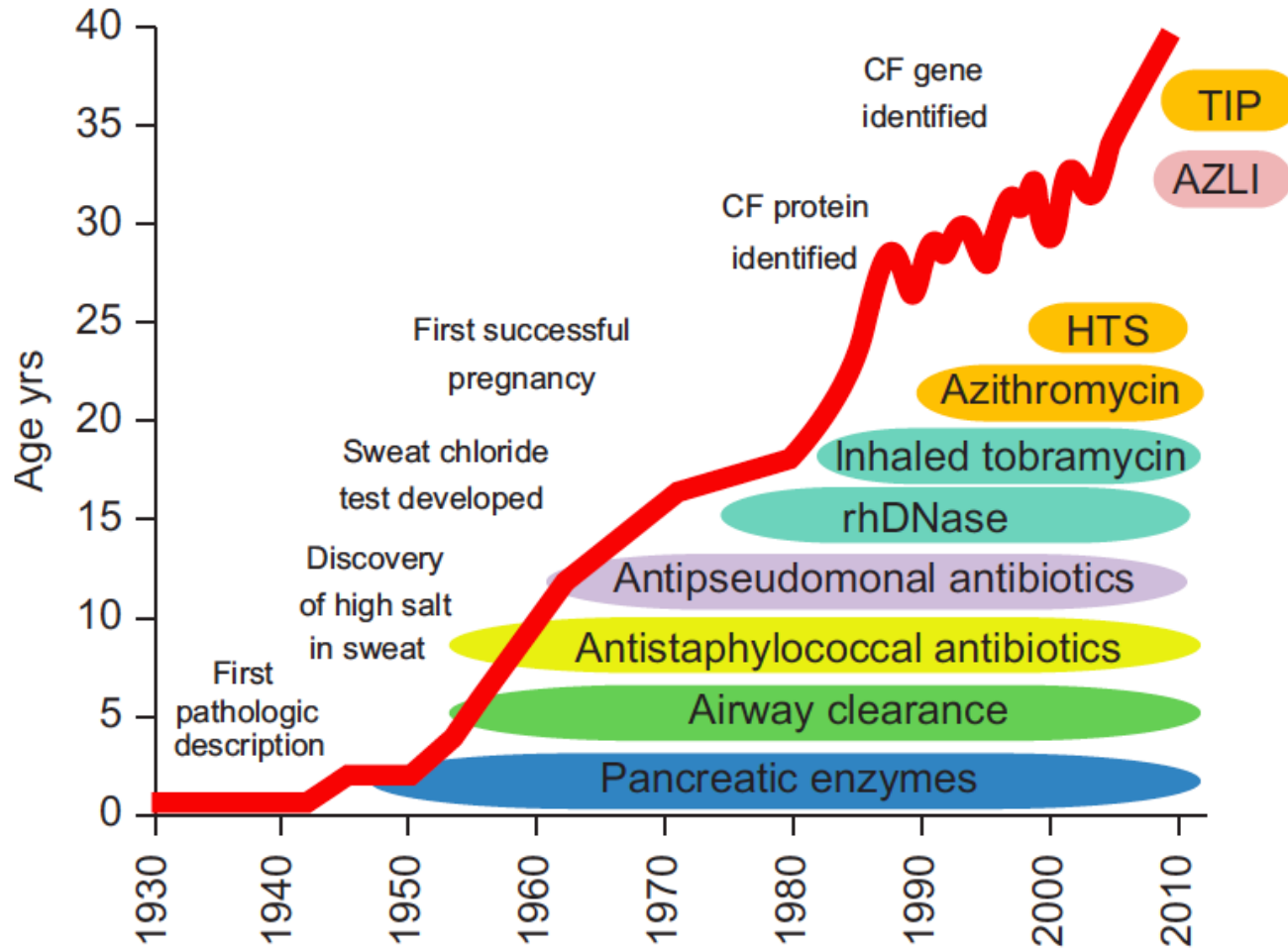
Votre maladie a-t-elle eu un impact sur

L'école? L'enfance? L'adolescence?

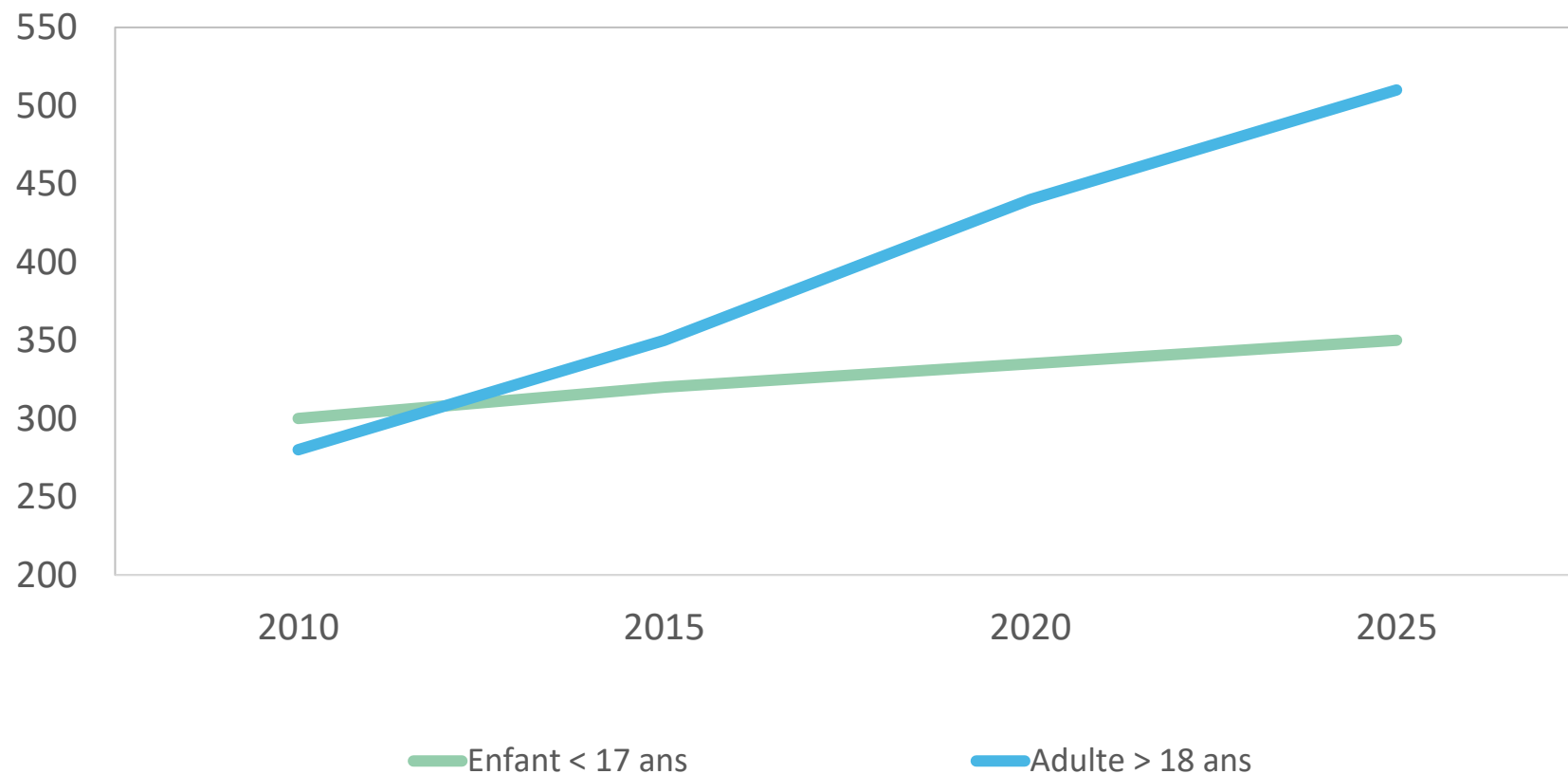
Votre formation professionnelles?
Vos choix d'orientation?

Votre vie familiale?

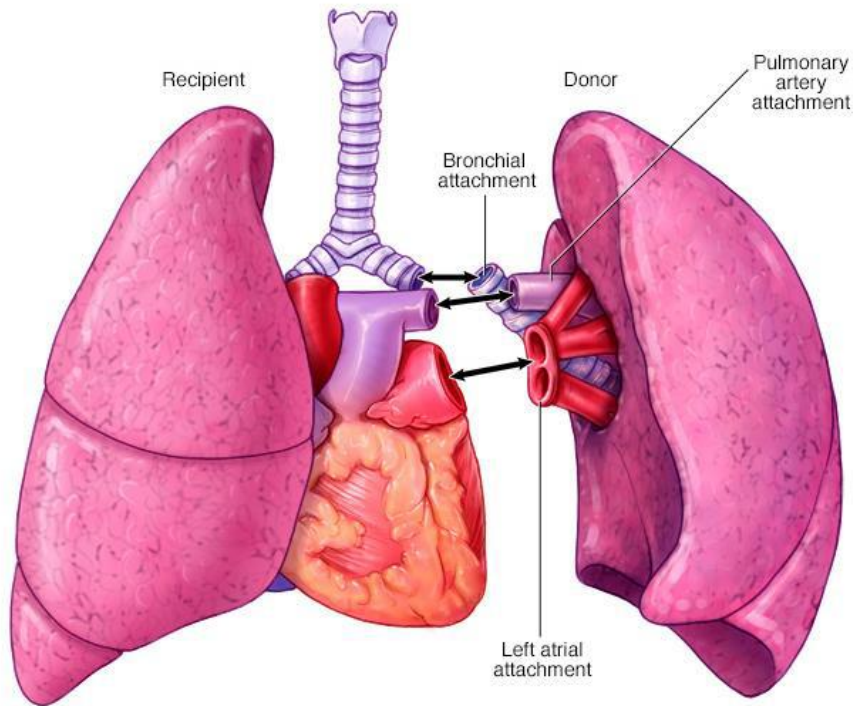
Pronostic de la mucoviscidose



Age des patients dans les centres suisses



Transplantation pulmonaire



swiss
transplant

Isabelle F., 35, ancienne beach-volleyeuse

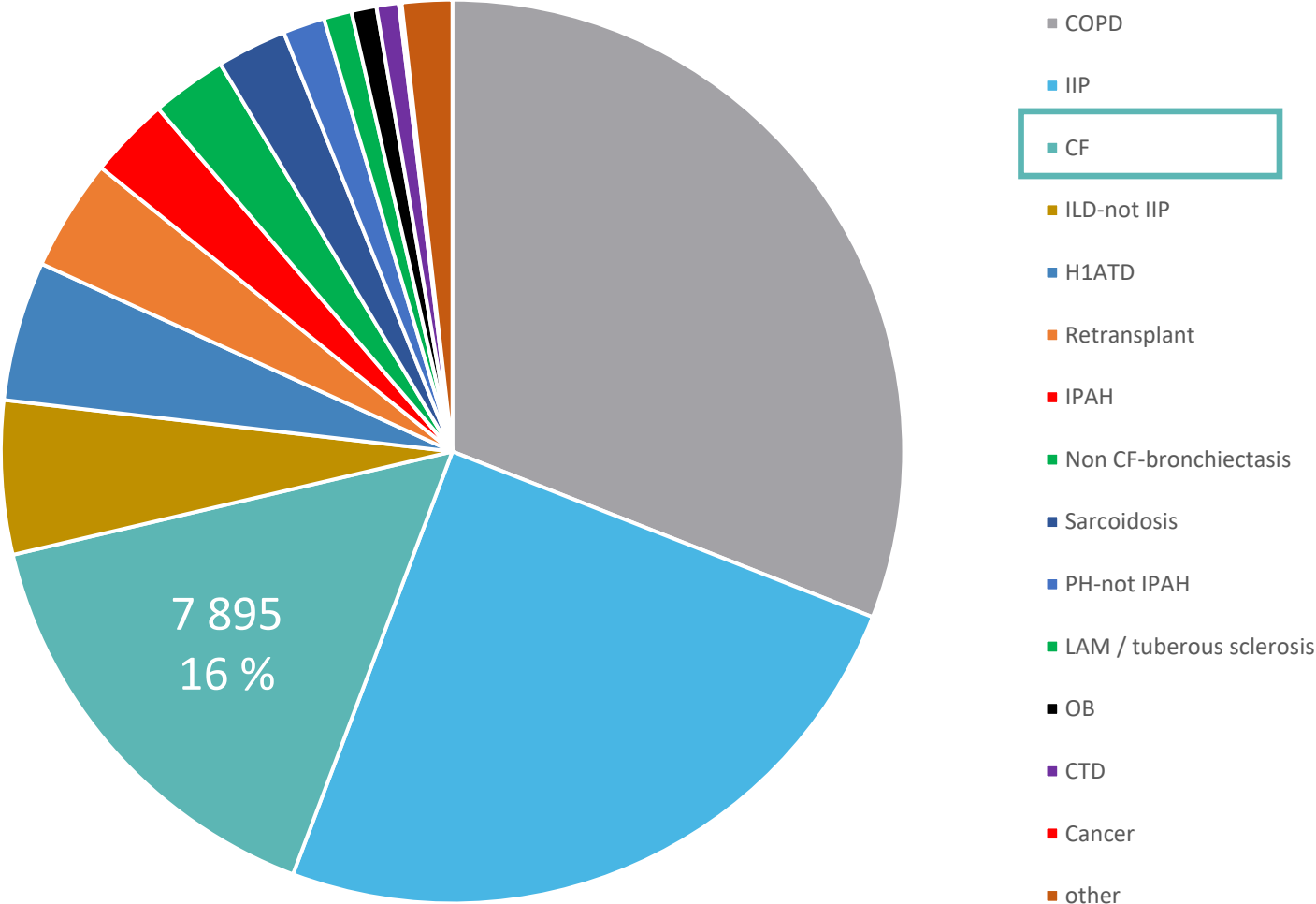
J'AI PRIS
MA DÉCISION
ET VOUS?

POUR OU CONTRE LE DON D'ORGANES
CELA DÉCHARGE MES PROCHES

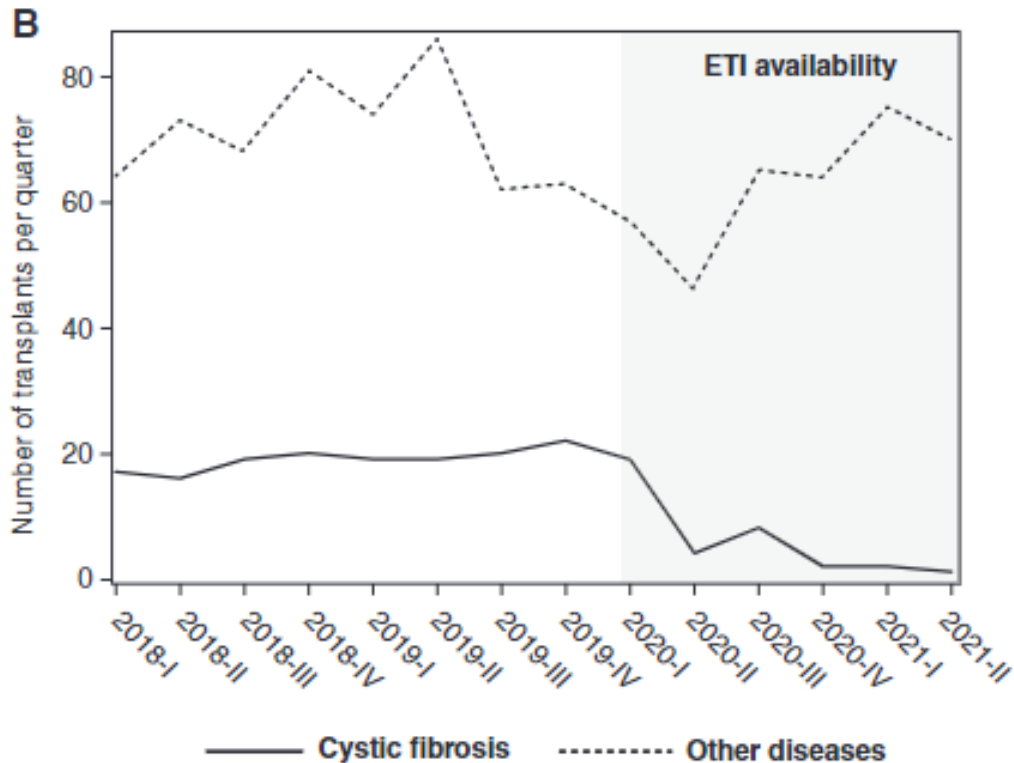
REGISTRE-DON-ORGANES.CH

Schweizerische Nationaler Stiftung für Organpende und Transplantation
Fondazione Nazionale Svizzera per lo studio e la trapiantazione d'organes
Fondazione nazionale italiana per lo studio e il trapianto di organi

Adult lung transplants Indications (1995 - 2015)



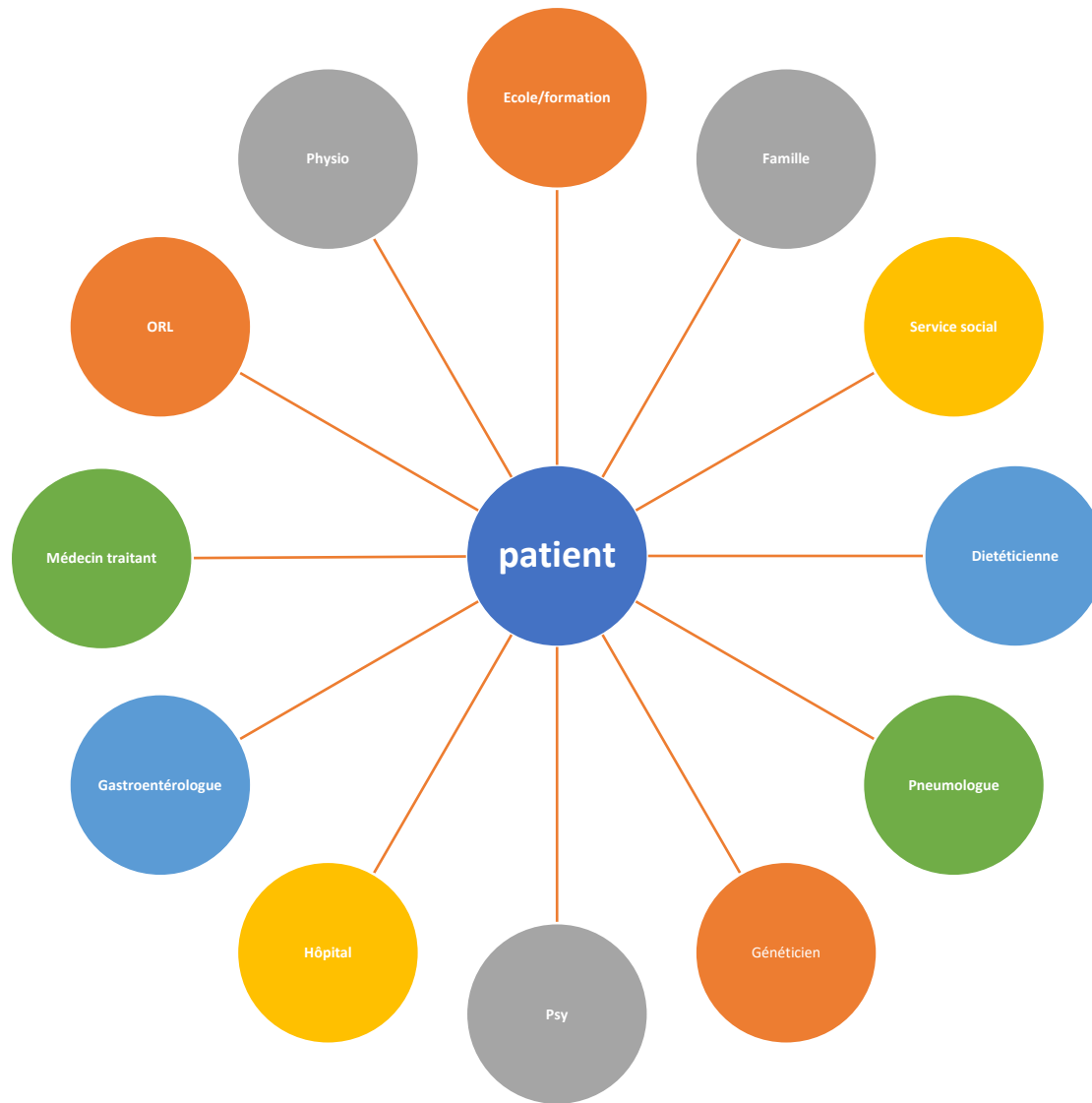
Transplantation pulmonaire à l'ère des modulateurs du CFTR



Quels sont vos espoirs?

Vos attentes vis-à-vis du corps
médical?

Vis-à-vis de la recherche?



Quels sont vos projets?

Il y a-t-il des rêves auxquels vous
avez du renoncer?

Vos messages pour les médecins
de demain?

Merci pour votre attention

Un merci tout particulier à notre
patiente témoin!

anne.mornand@hug.ch

