

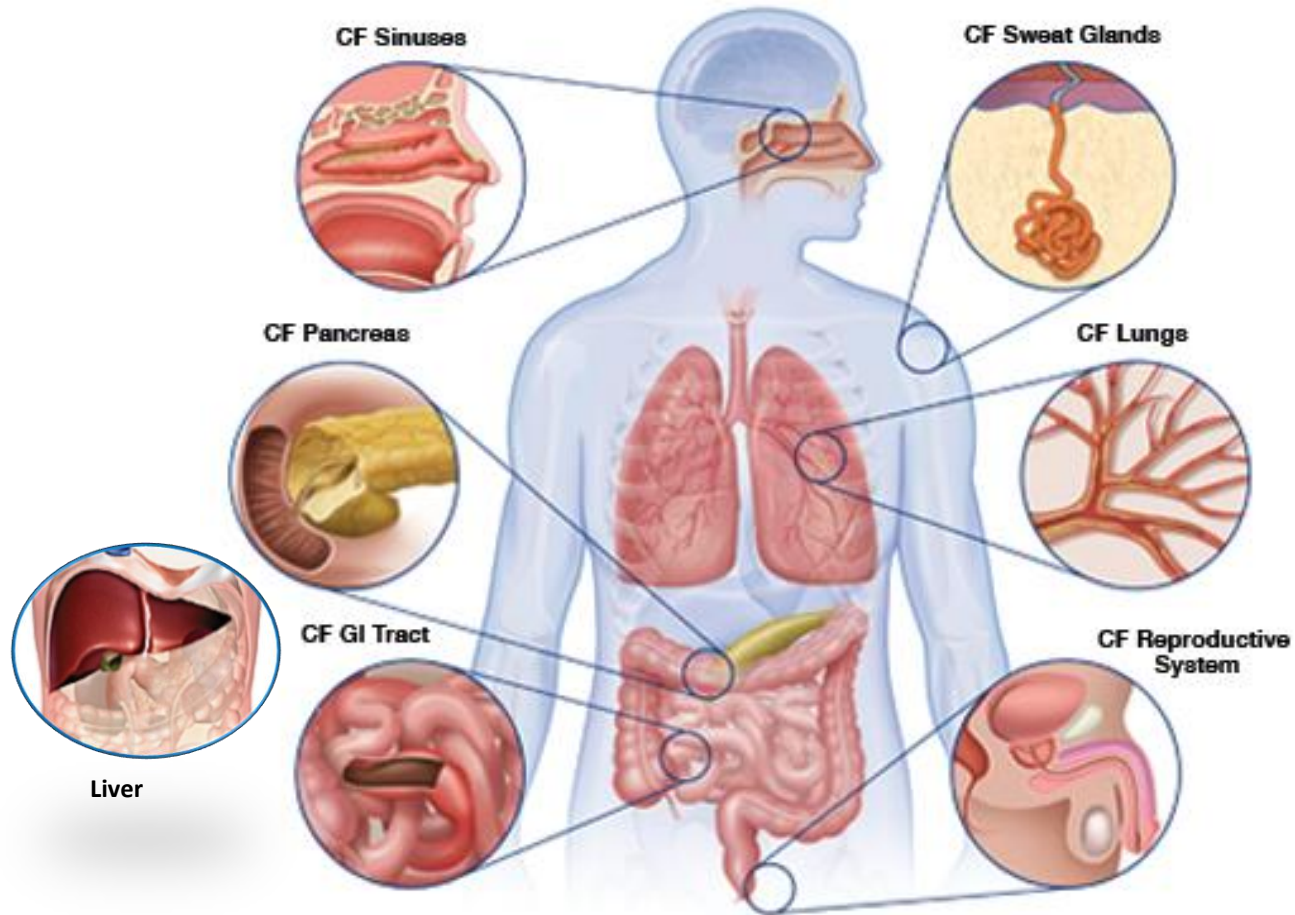
Mucoviscidose Atteinte pulmonaire

12 Mars 2026

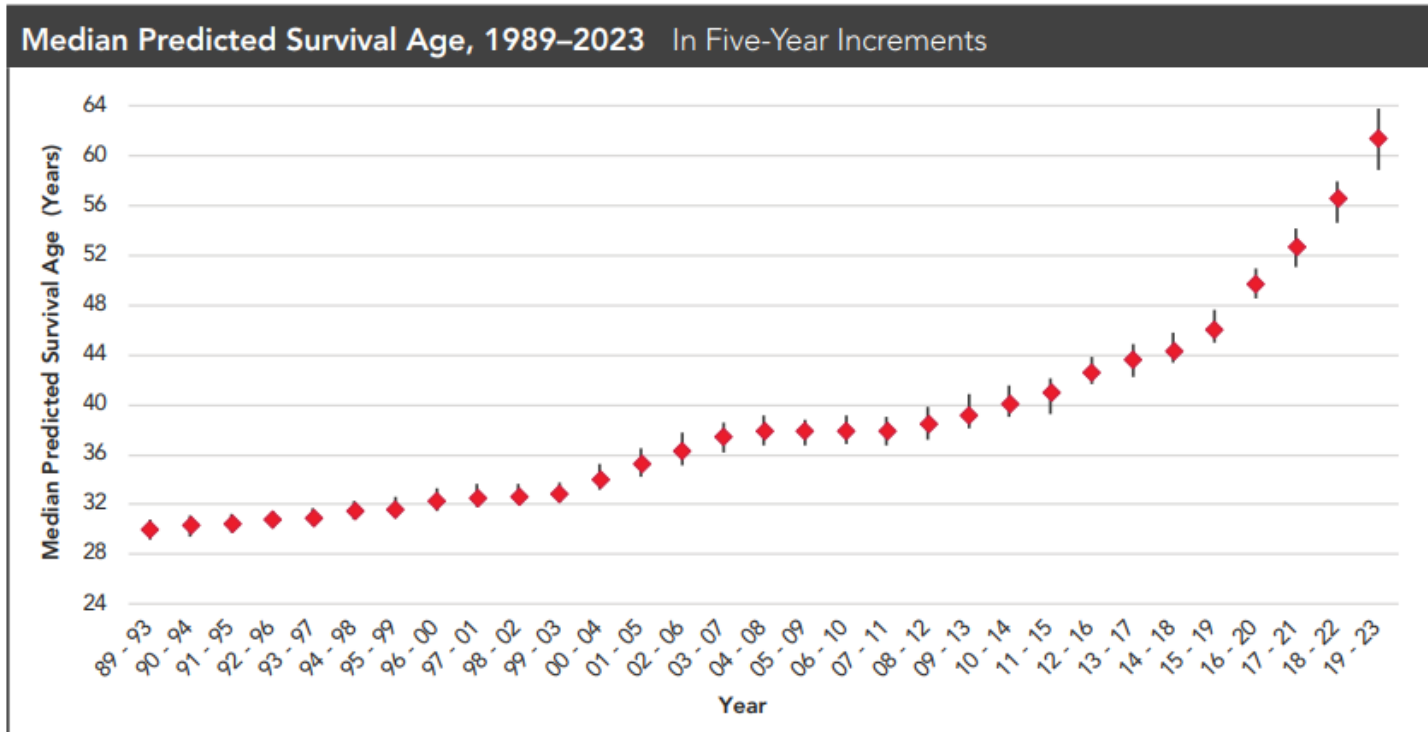


Dr A.Mornand
Unité de pneumologie pédiatrique
Hôpitaux Universitaires Genève

Atteinte pluri systémique



Amélioration de la survie

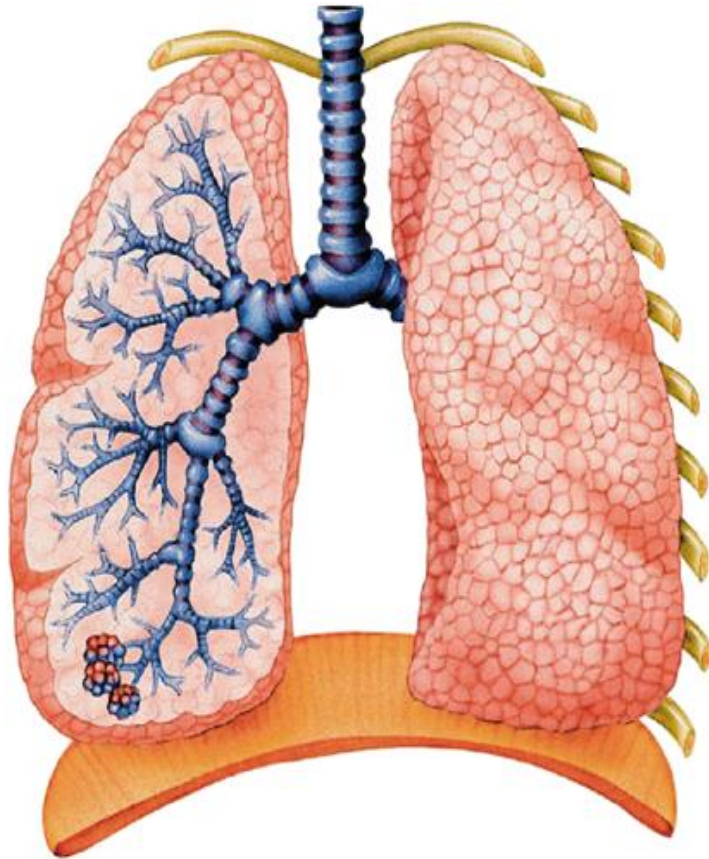


CFF Patient Registry. Annual Data Report 2023

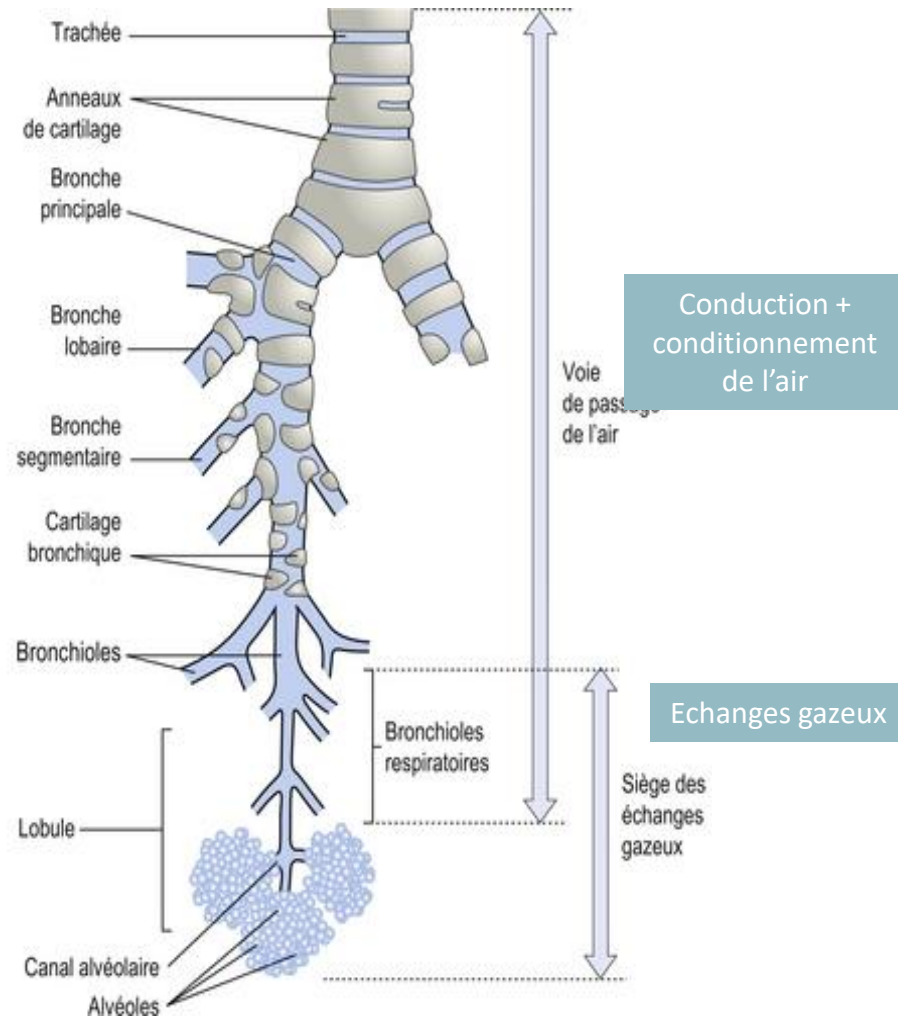
Mortalité précoce le plus souvent en lien avec l'atteinte pulmonaire.

- 1960 \simeq 5-10 ans
- 2020 \simeq 40 ans
- Enfants nés entre 2019 et 2023: 61,4 ans

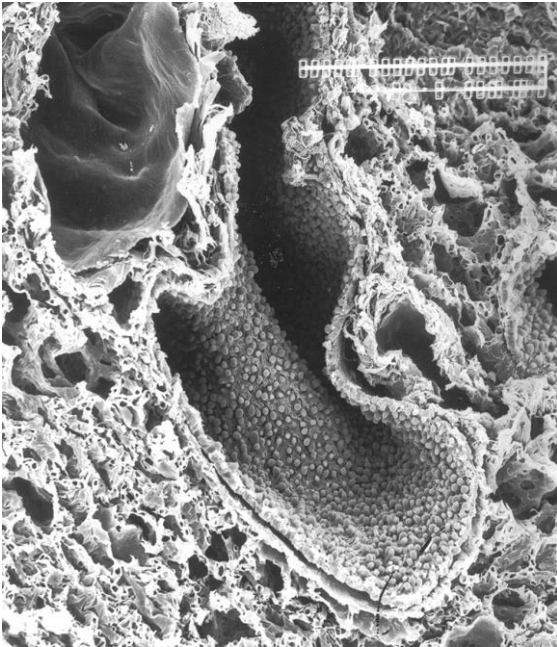
Rappel anatomique



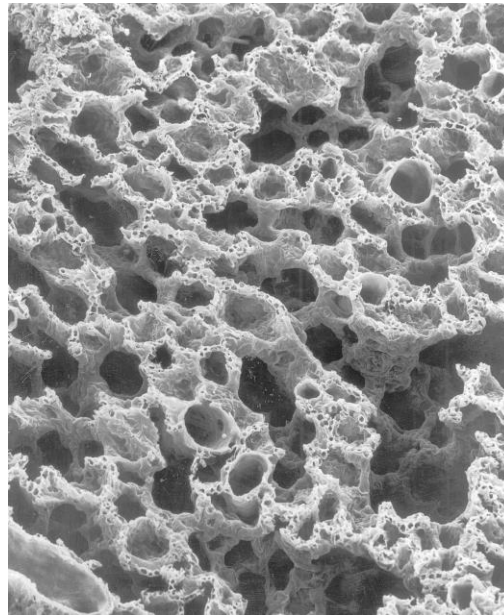
Griesenbach, Geddes and Alton. Gene Therapy 11: S43, 2004



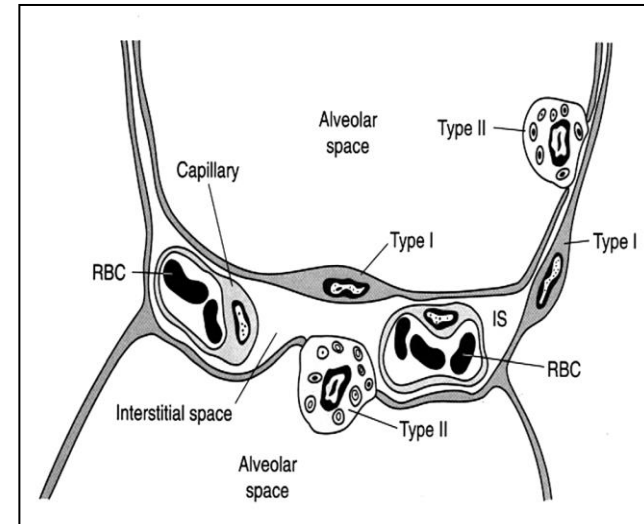
Ultrastructure pulmonaire



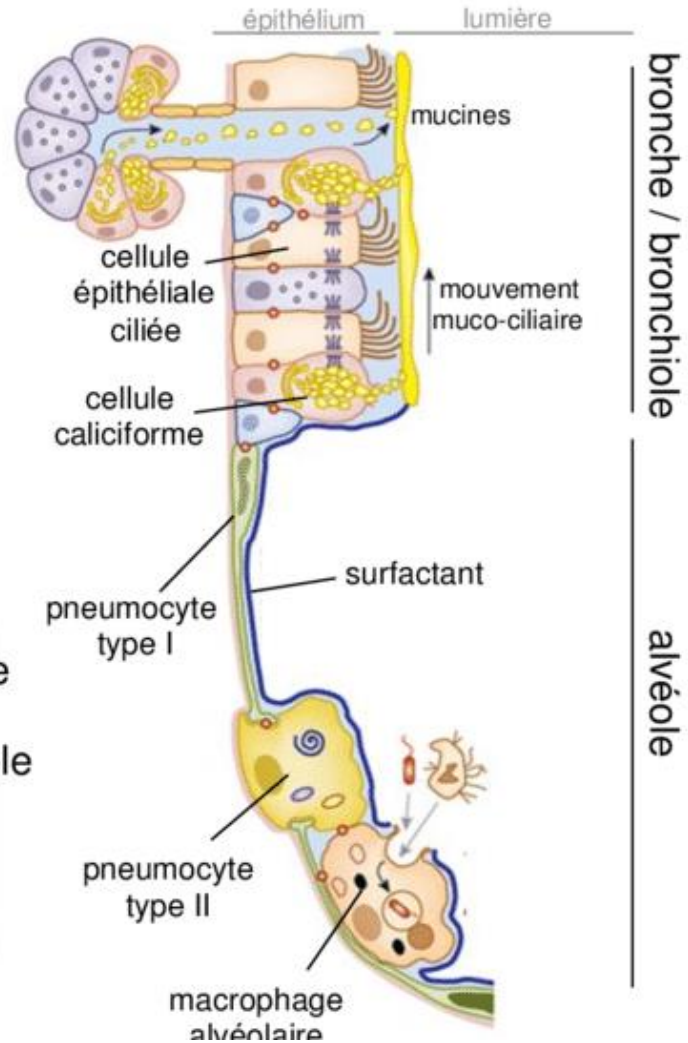
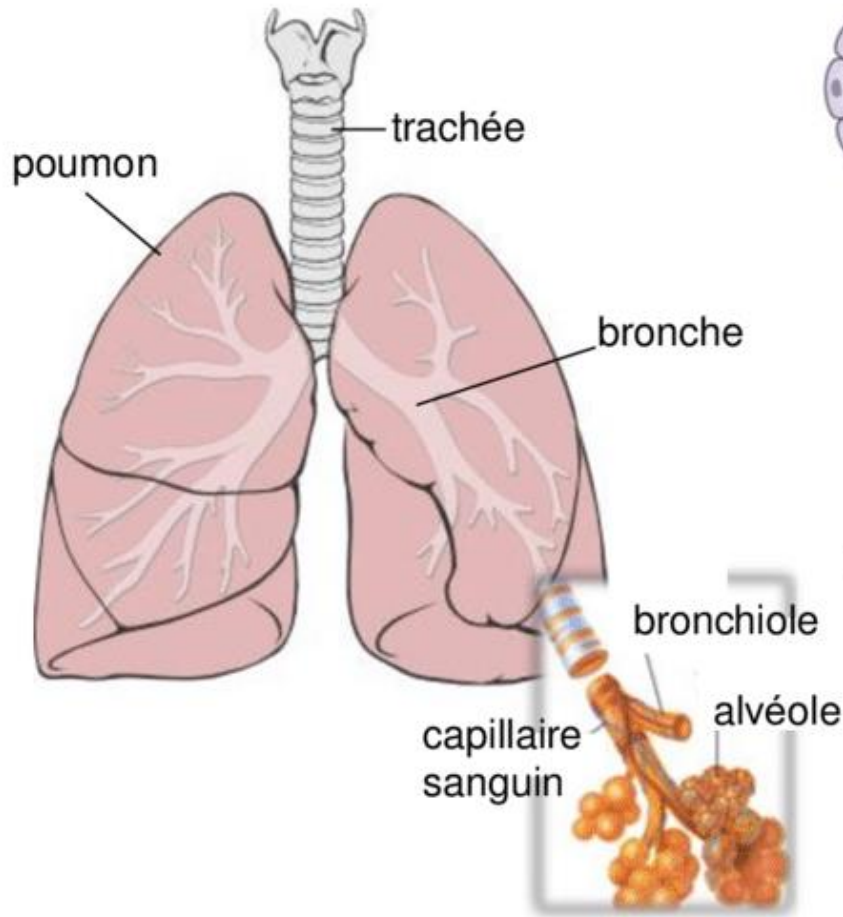
Épithelium bronchique:
pseudostratifié cilié
avec cellules caliciformes
(sécrétoires)



Epithelium alvéolaire (pneumocytes I et II)
recouvre l'endothelium (vasculaire)
Responsables des échanges gazeux



Epithélium bronchique



Expression du CFTR (essentiellement sur les epithelia)

▶ Tractus digestif

- ▶ glandes salivaires+++
- ▶ pancréas++++
- ▶ Intestin grêle +++

▶ Tractus respiratoire

- ▶ Epithelium nasal +, grosses voies aériennes +++(épithélium bronchique et épithélium glandulaire)

▶ Urogénital

- ▶ Uterus, col, vas deferens, tête de l'épidydime ++++

▶ Non epithelia

- ▶ Endothelium de la microvasculature pulmonaire, cordon ombilical



Atteinte pulmonaire

Mauvaise fonctionnalité du CFTR
Transport ionique altéré



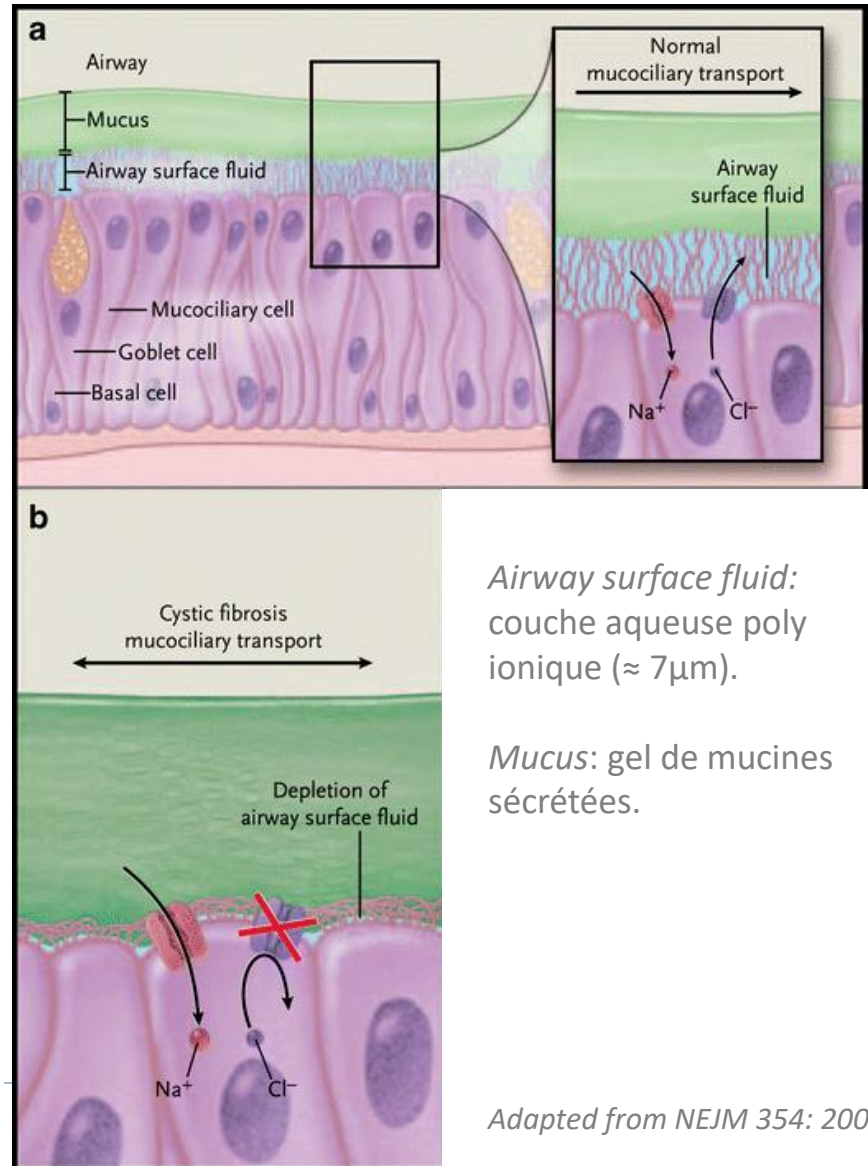
Excès de réabsorption du Na
et de l'H₂O



Déshydratation du liquide de surface
Épaississement du mucus



Motilité ciliaire altérée

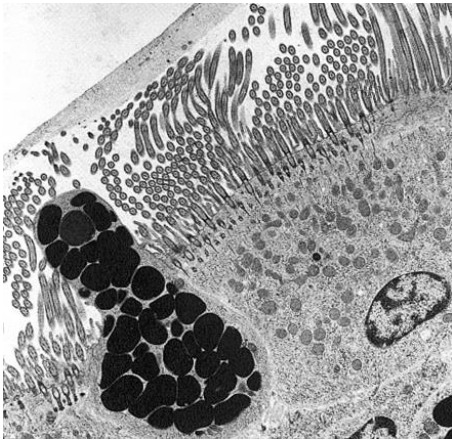


Airway surface fluid:
couche aqueuse poly
ionique ($\approx 7\mu\text{m}$).

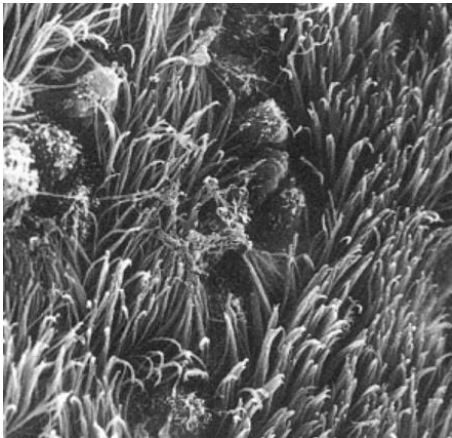
Mucus: gel de mucines
sécrétées.

Adapted from NEJM 354: 2006

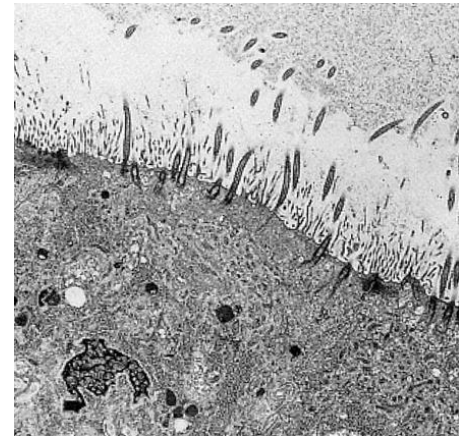
Atteinte pulmonaire



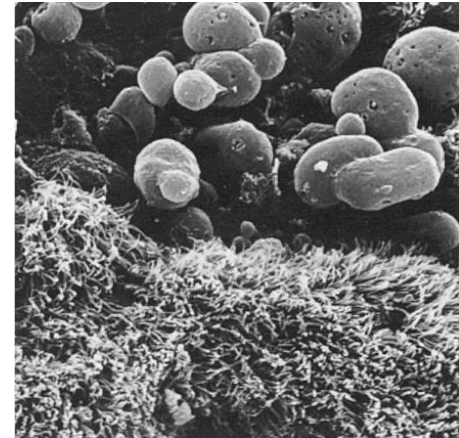
Normal



Battement Anormal des
cils



CF



Défaut de clairance

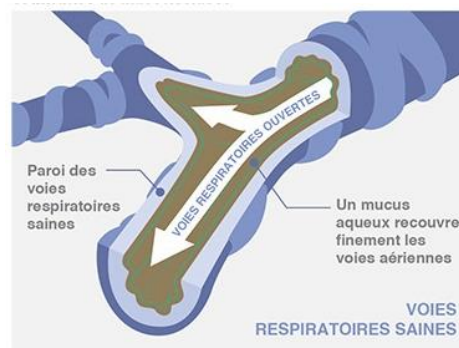


Atteinte pulmonaire

Liquide de surface normal



Clairance muco ciliaire correcte



Liquide de surface déshydraté

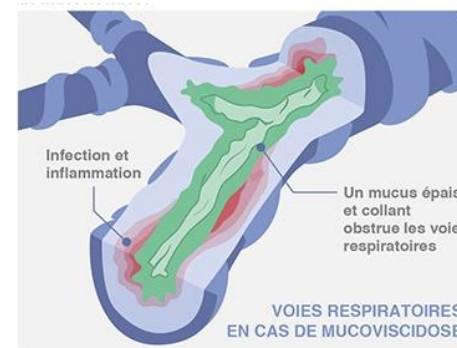
Mucus adhère à la surface

Mauvaise clairance

Entrappement des cellules
inflammatoires et des
bactéries

Inflammation/Infection

Bouchons muqueux



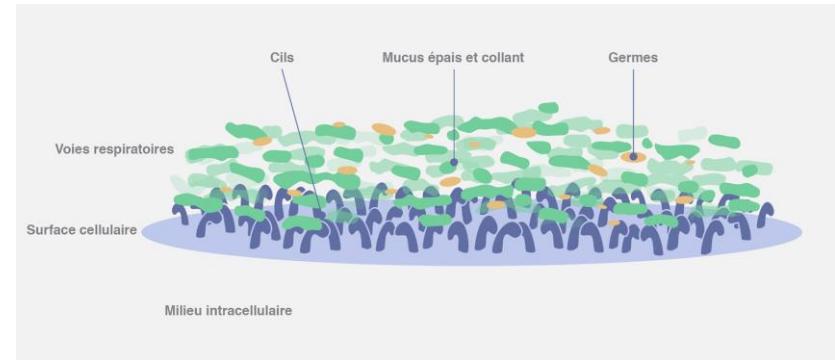
Conséquences I

Colonisation bactérienne
de la couche mucociliaire
et
infections broncho-
pulmonaires

↑ de la viscosité

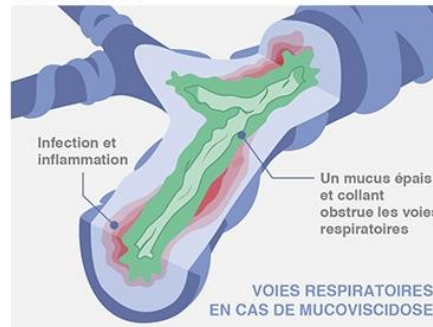
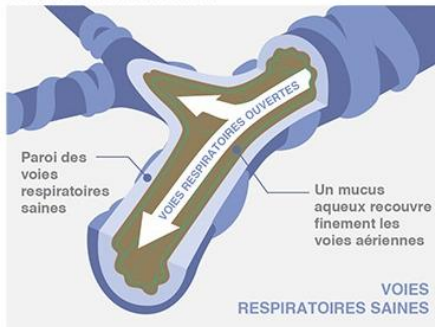
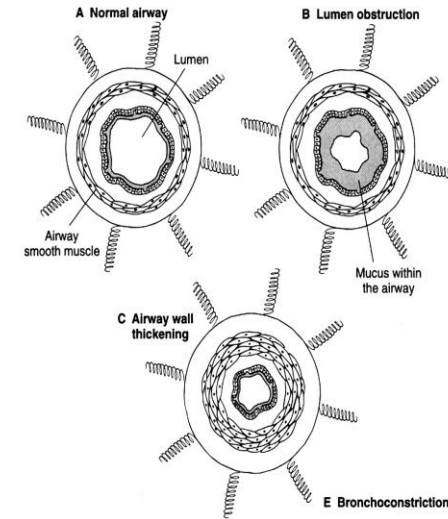
(ADN des
polynucléaires
neutrophiles)

Réponse
inflammatoire
Intense
Neutrophilique



Conséquences II

- ▶ Obstruction des bronches de petit calibre par le mucus épais
- ▶ Dilatation en aval :
bronchectasies



Loi de Poiseuille

$$\text{Résistance: } 8 \times L \times V(\text{gaz})/r^4$$

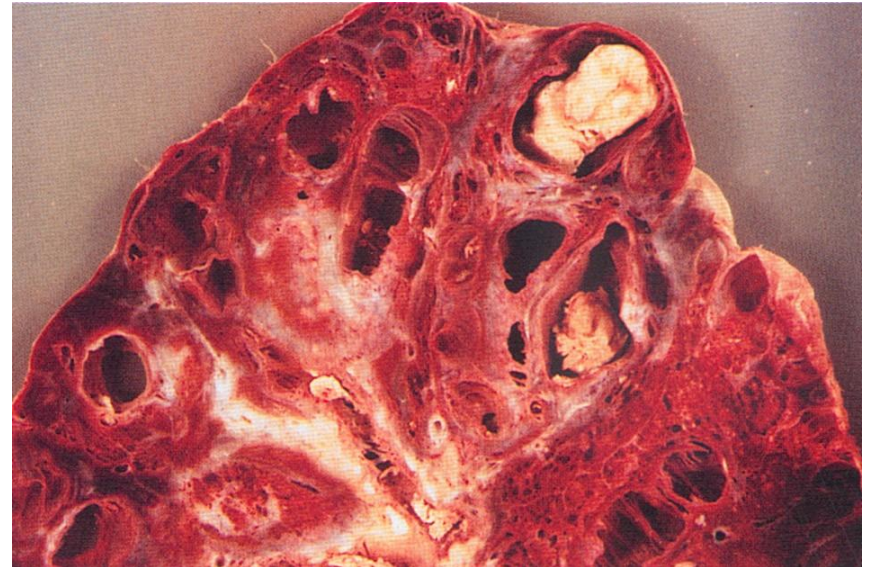
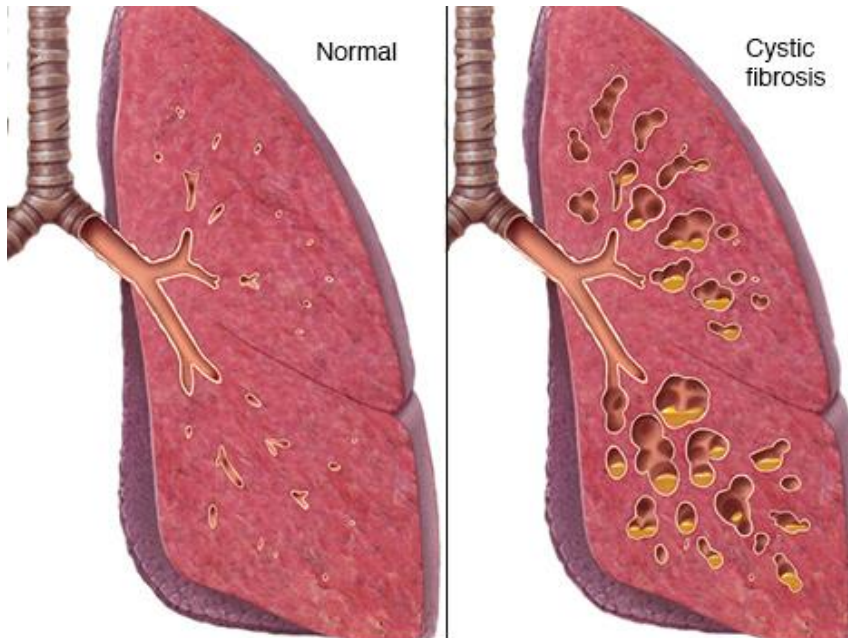
r: rayon

L: longueur du tube

V: Viscosité

Toux pour évacuer le mucus trop abondant

Bronchectasies



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

Bronchectasies =
dilatations bronchiques
remplies de pus en aval d'un obstacle



De la clearance anormale à la colonisation bactérienne

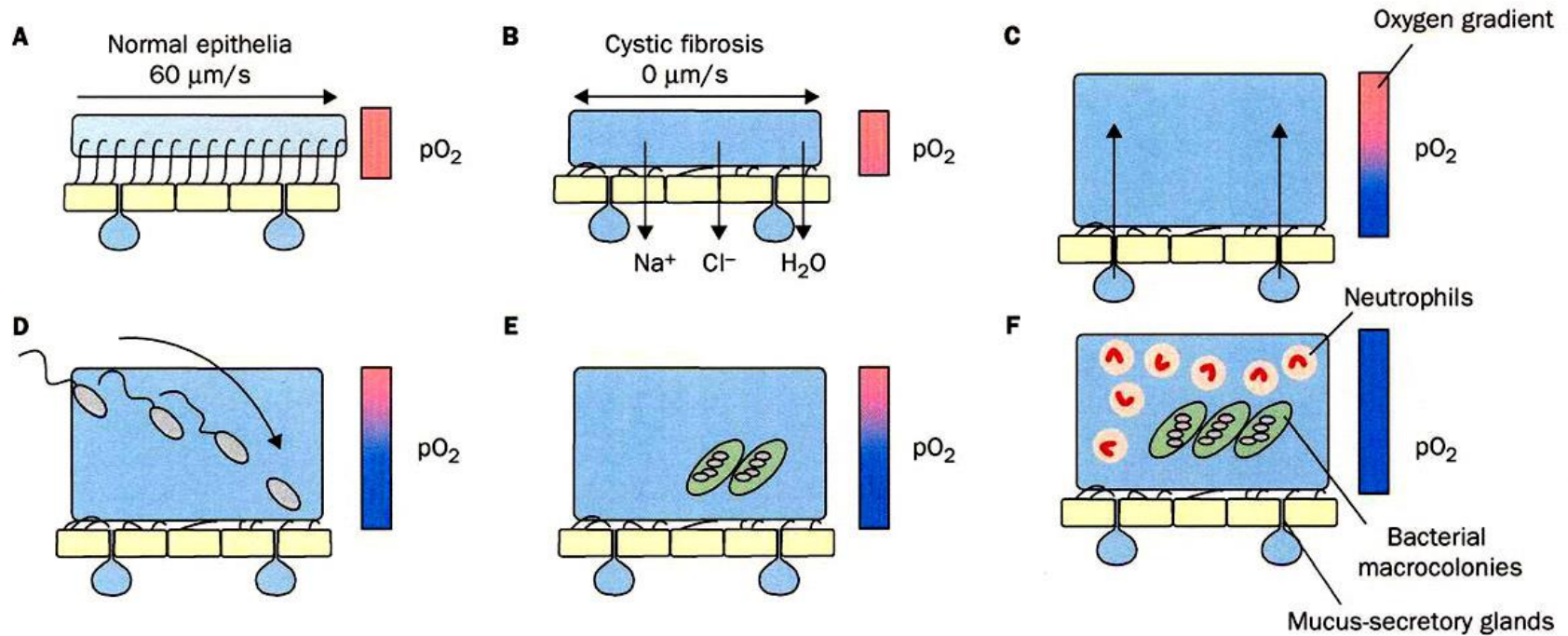
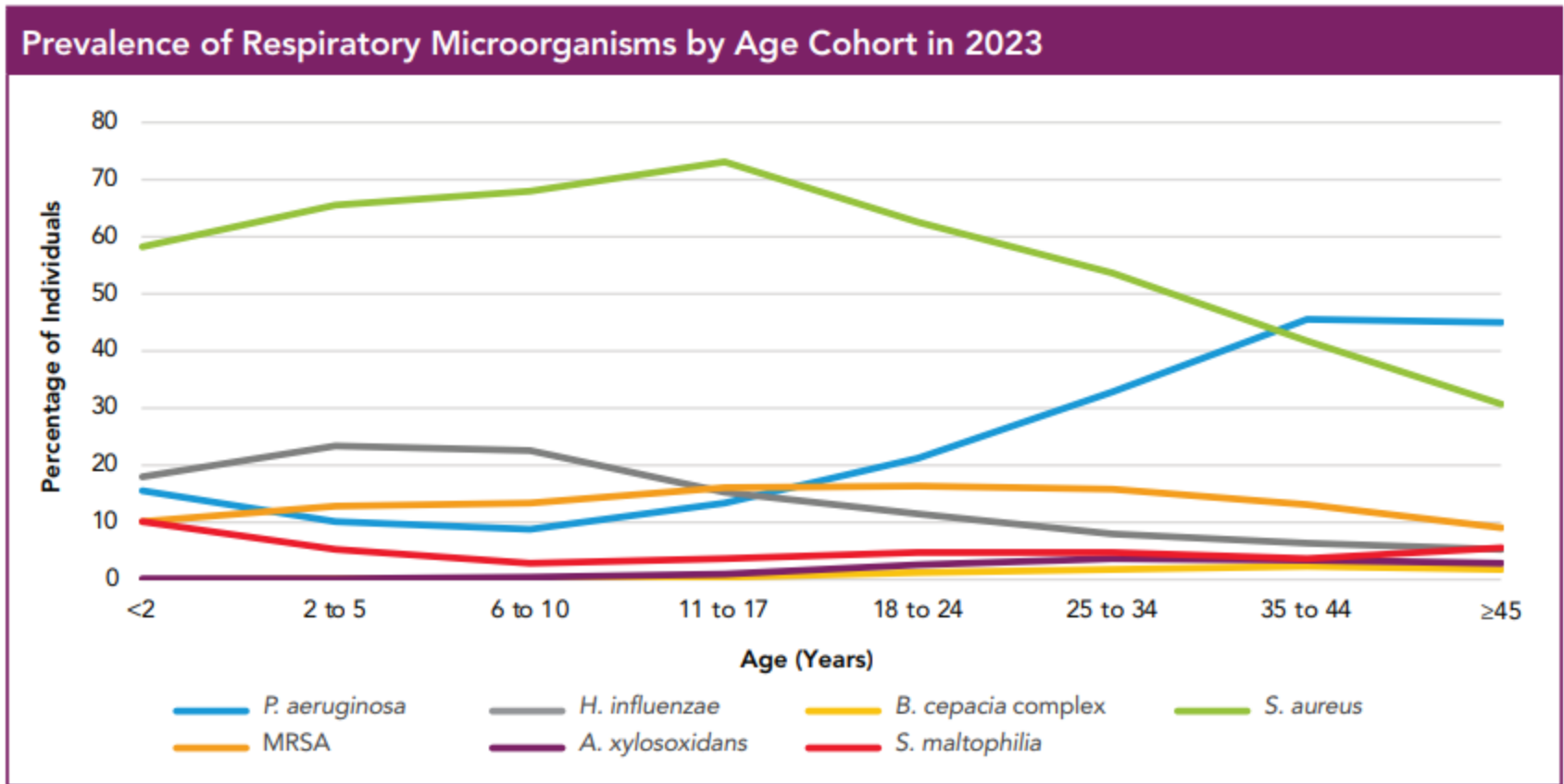


Figure 1: Pathogenic idea of cystic fibrosis lung disease

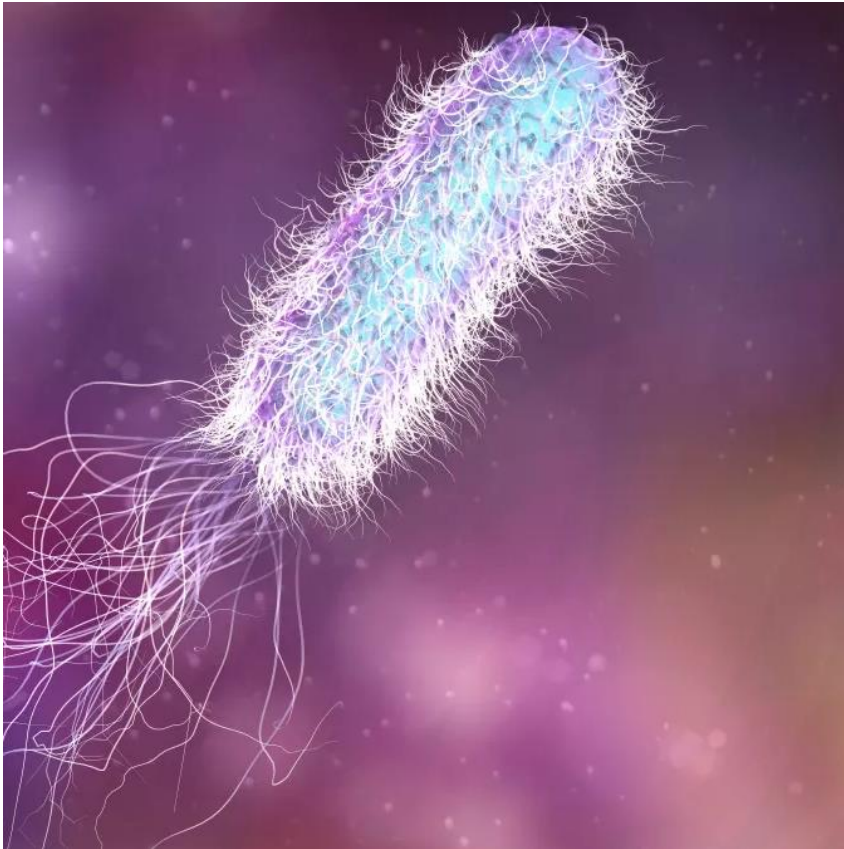
Blue circles=mucus layer; yellow squares=airway epithelial cells. For oxygen gradient: red=no gradient; blue=steep, hypoxic gradient. Because of blocked chloride secretion, excessive sodium absorption and water absorption, normal mucociliary clearance (A) is defective in cystic fibrosis (B). Mucus secretion leads to plug formation (C). Steep hypoxic gradients (blue bar) are sensed by penetrating bacteria (D) leading to increased alginate (E) and macrocolony formation (F). Neutrophil functions are impaired by anoxic conditions and macrocolonies (F). Adapted from reference 38 with permission of the *Journal of Clinical Investigation*.

Colonisation bronchique chronique



Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual Data Report 2021

Mucoviscidose et pseudomonas



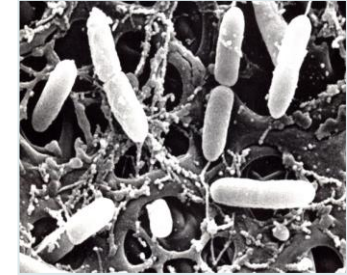
- ▶ Germe de l'environnement naturel.
- ▶ Non pathogène chez les personnes saines.
- ▶ Se développe en condition anaérobie, donc dans un milieu hypoxique, comme le mucus épais.
- ▶ Capacité de passer d'une forme *non mucoïde* à *mucoïde*, plus virulente et plus difficile à traiter.



Physiopathologie de la maladie bronchopulmonaire



Mutation du gène
↓
Dysfonction du CFTR
↓
Transport ionique anormal
↓
Sécrétions bronchiques épaisses



Obstruction

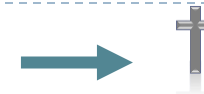
Infection

Inflammation

Bronchectasies, troubles des échanges gazeux
Déstruction du parenchyme pulmonaire



Insuffisance respiratoire



Expression clinique

- ▶ Grande variabilité d'expression clinique de la maladie
- ▶ Comment évaluer la gravité de l'atteinte pulmonaire?
 - ▶ Signes cliniques
 - ▶ Examens radiologiques
 - ▶ Explorations fonctionnelles
 - ▶ Analyses microbiologiques des expectorations
 - ▶ Retentissement général



Signes cliniques



- **Toux grasse** récurrente/chronique

- Expectorations muco-purulentes
- Encombrement bronchique
- Auscultation pulmonaire
- Saturation en oxygène
- Difficultés respiratoires: dyspnée, polypnée
- Distension thoracique



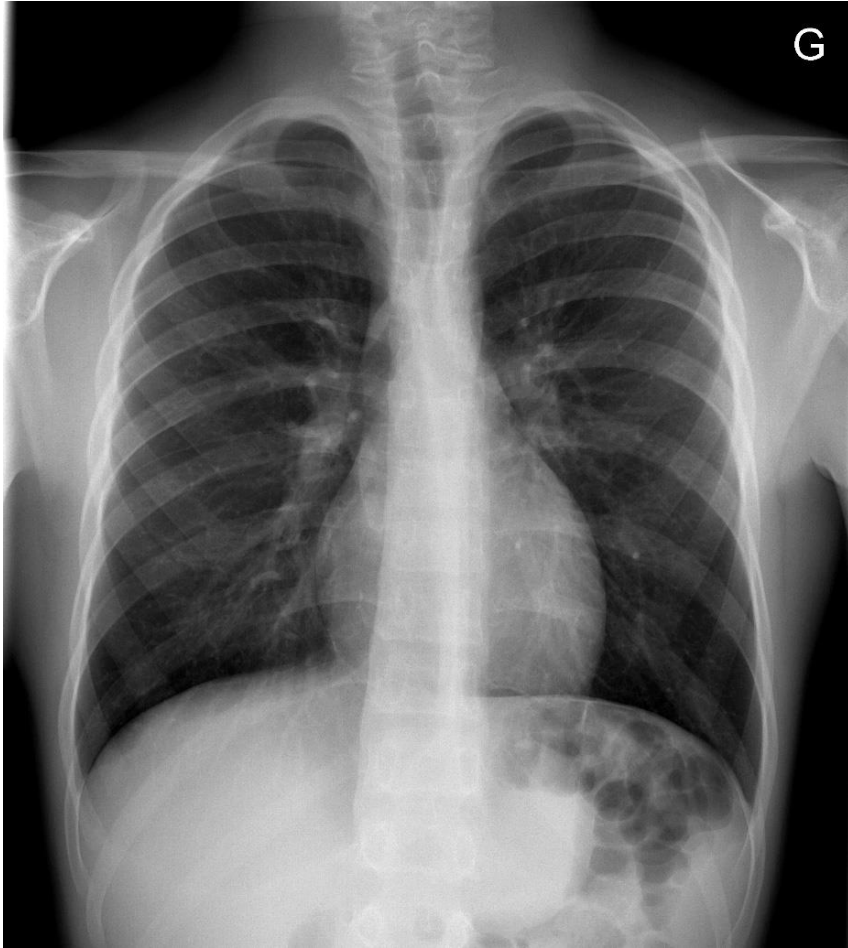
- **Hippocratisme digital:**

Doigts en baguettes de tambour et ongles en verre de montre.

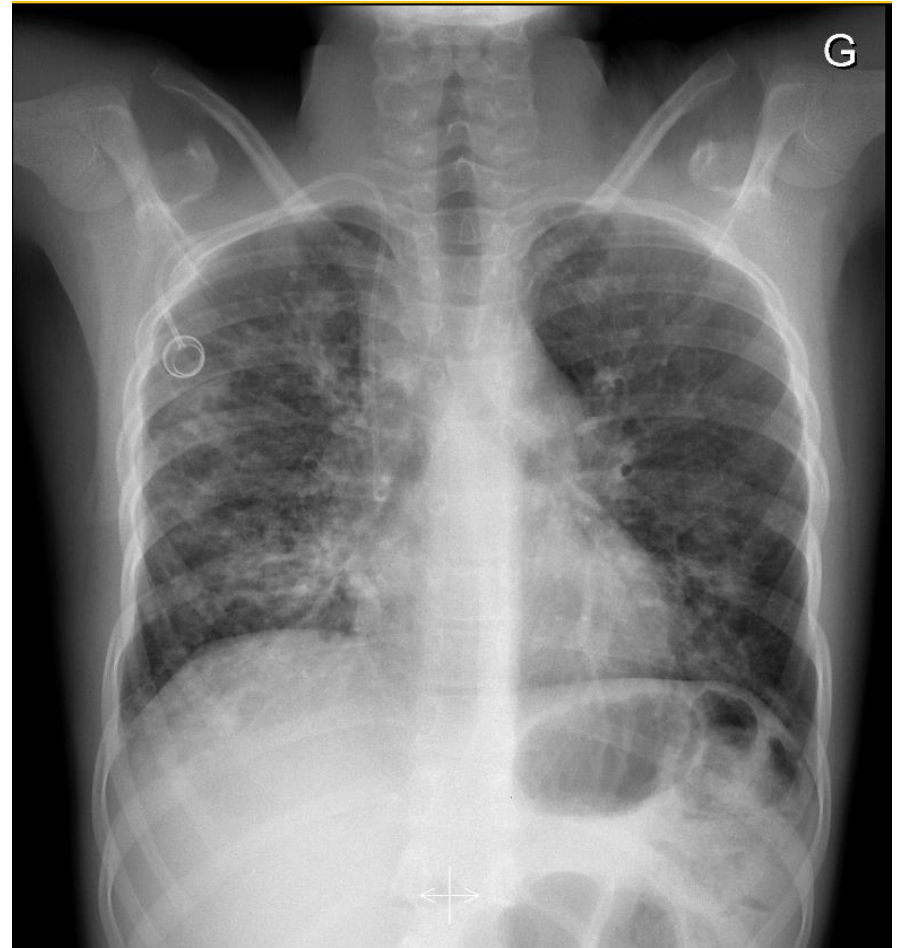


Examens radiologiques:

1) Radiographie du thorax



Radiographie normale

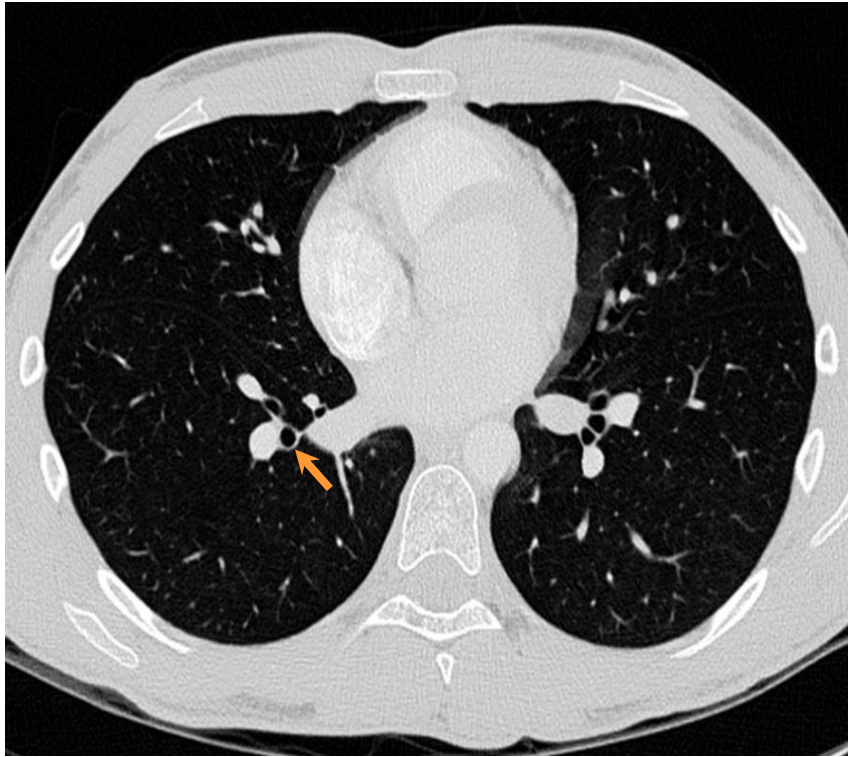


Mucoviscidose à l'âge de 13 ans

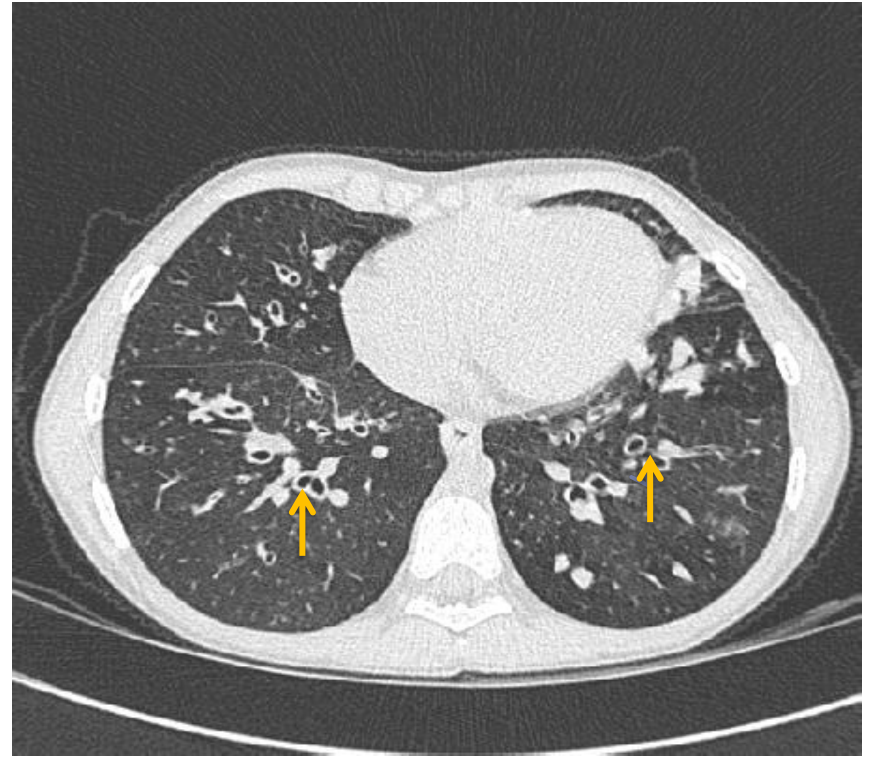
Score radiologique de gravité

Examens radiologiques:

2) Scanner thoracique



Normal



Mucoviscidose

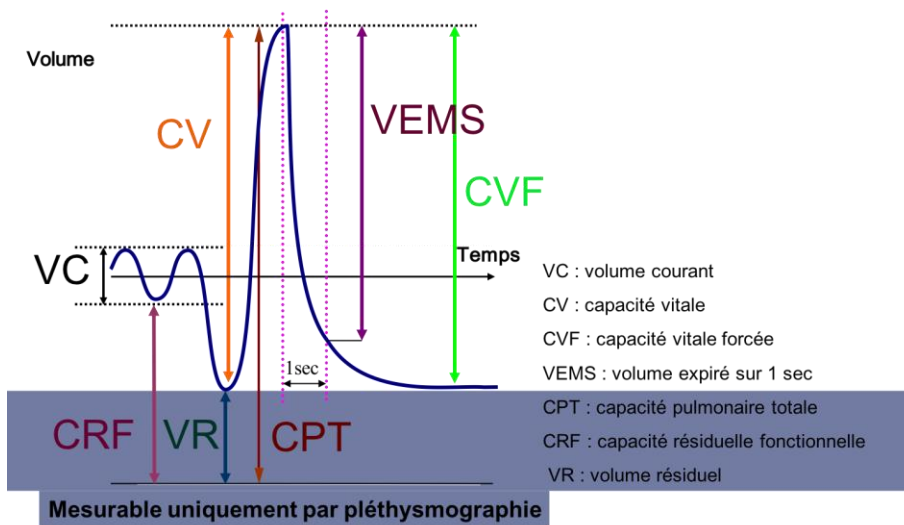
Examen permettant de mieux voir les lésions pulmonaires
(bouchons muqueux, épaissements bronchique, dilatations bronchiques)

Score de gravité

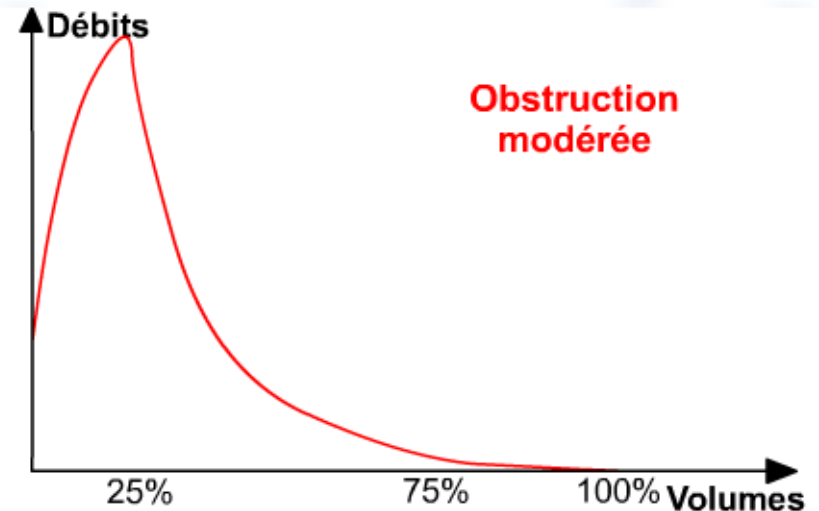
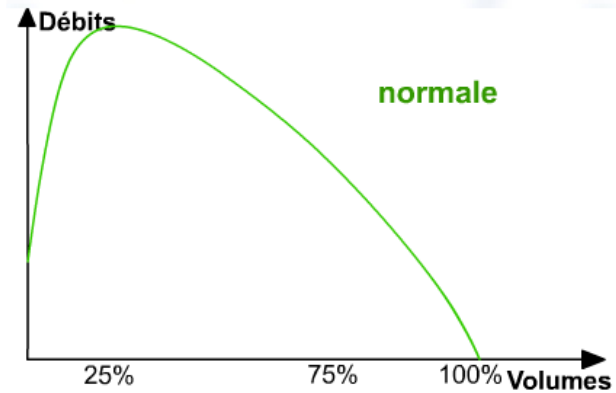
Explorations fonctionnelles respiratoires



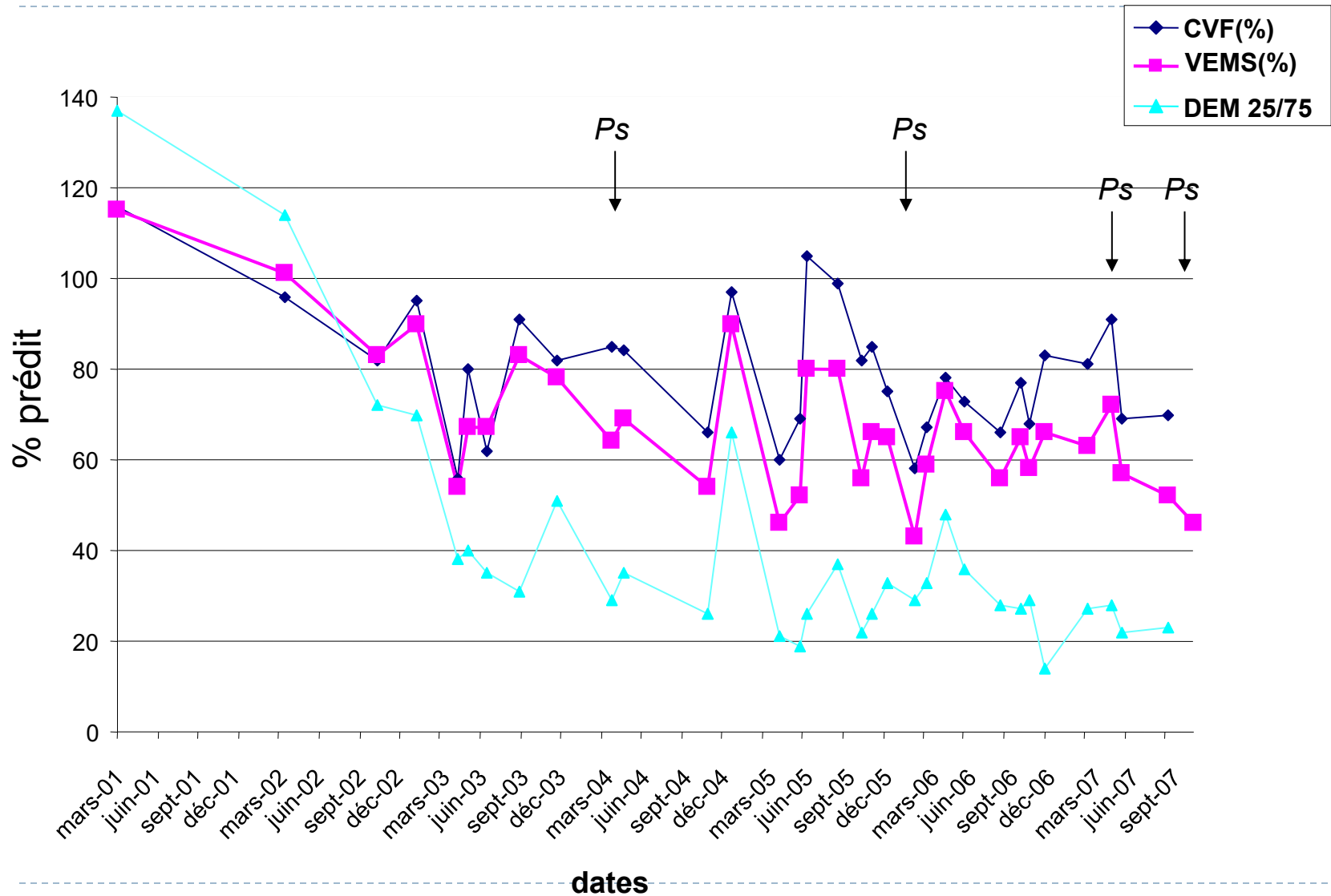
Examens fonctionnels respiratoires



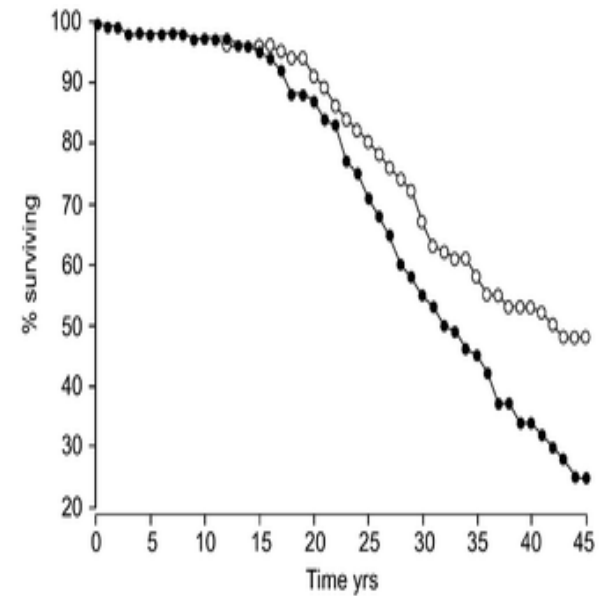
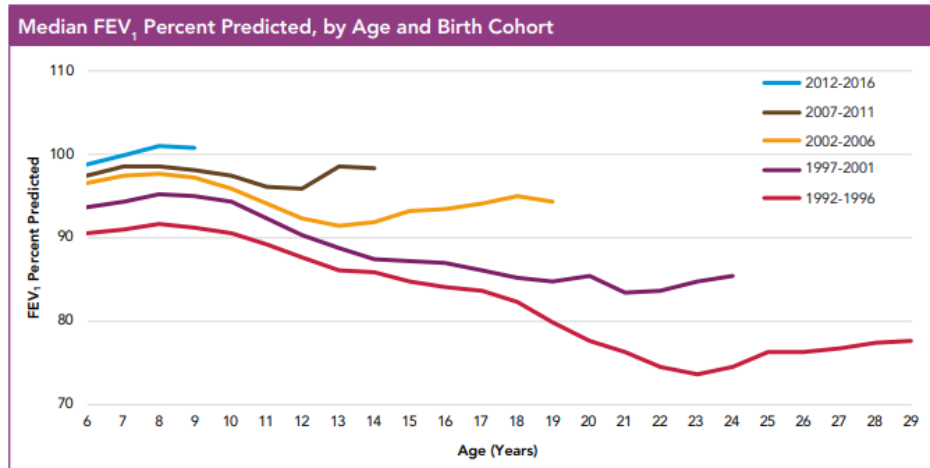
Syndrome obstructif d'aggravation progressive



Evolution des fonctions pulmonaires



Evolution des fonctions pulmonaires



→ Relation declin du VEMS – survie = **facteur pronostic**.

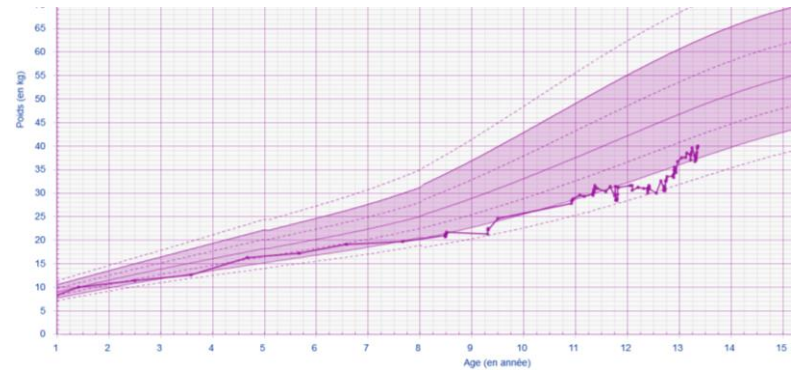
Analyses microbiologiques des sécrétions bronchiques

- ▶ Présence de germes et de quels germes?
- ▶ Moyens de recueil pour culture:
 - ▶ Expectorations/ Frottis de gorge/ Bronchoscopie (prélèvement distal)
- ▶ **Corrélation entre colonisation bronchique et gravité de la maladie:**
 - ▶ Présence de *pseudomonas* associée au déclin des fonctions pulmonaires dès son apparition
 - ▶ Traitement d'éradication dès 1^{ere} apparition = primo infection
 - ▶ Colonisation intermittente
 - ▶ Colonisation chronique: si 3 prélèvements consécutifs positifs à *Pseudomonas* malgré des traitements bien conduits.

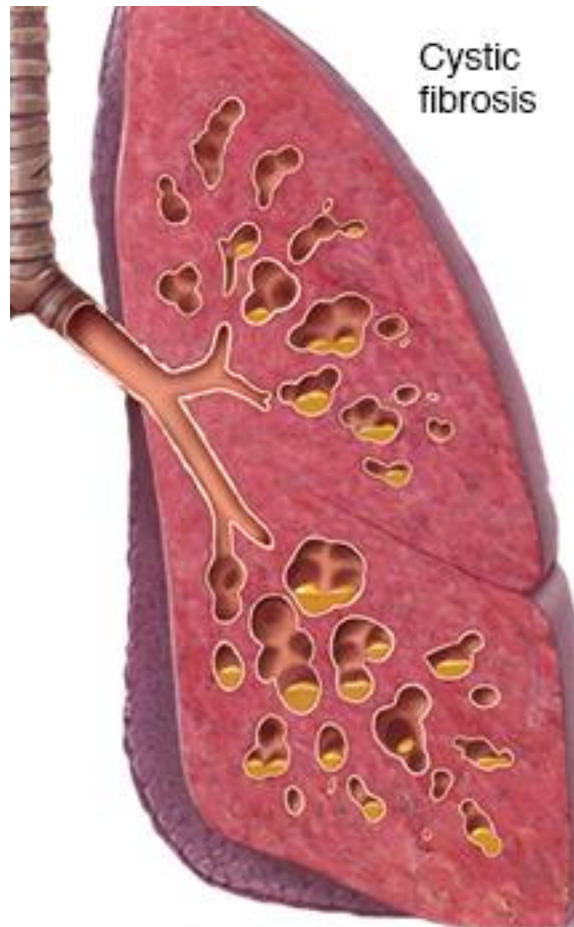


Retentissement général

- Croissance staturo pondérale
- Niveau d'activité
- Qualité de vie
- ...



Prise en charge respiratoire: principes



- ▶ Améliorer la clairance muco-ciliaire :
 - ▶ Physiothérapie respiratoire
 - ▶ Améliorer la fluidité du mucus:
 - ▶ Dnase (clive l'ADN des polynucléaires du mucus)
 - ▶ Sérum salé hypertonique (réhydratation du mucus)
 - ▶ Mannitol
- ▶ Agir contre l'infection et l'inflammation bronchique :
 - ▶ Antibiotiques
 - ▶ IV, PO, inhalations
 - ▶ Anti inflammatoires



Prise en charge respiratoire: Physiothérapie

- ▶ **Pierre angulaire du traitement**
- ▶ Action sur la clairance mucociliaire



Buts:

↘ encombrement
bronchique

- ↘ dyspnée
- ↗ échanges gazeux
- ↘ risque de surinfection
- ↘ fatigue
- ↗ qualité de vie

Prise en charge respiratoire: Physiothérapie



Drainage autogène

Appareils d'aide au drainage



Prise en charge respiratoire



Traitements
inhalés



Cures antibiotiques
PO/ IV:

- À l'hôpital
- A domicile



Prise en charge respiratoire

- ▶ Inhalations: 1-2x/jour... voir plus...
- ▶ Drainage bronchique quotidien
- ▶ Séances chez un/une physiothérapeute plusieurs x/sem
 - ⇒ grande dépense d'énergie
 - ⇒ diminution du temps de loisirs
- ▶ Cures antibiotiques régulières: PO/IV
- ▶ Activité physique régulière

- ▶ Compliance à long terme difficile à maintenir
- ▶ Thérapie optimale = juste milieu entre les nécessités médicales contraignantes et les limites de ce que l'on peut exiger d'un patient










Traitements modulateurs du CFTR

2026



2012

Alyftrek

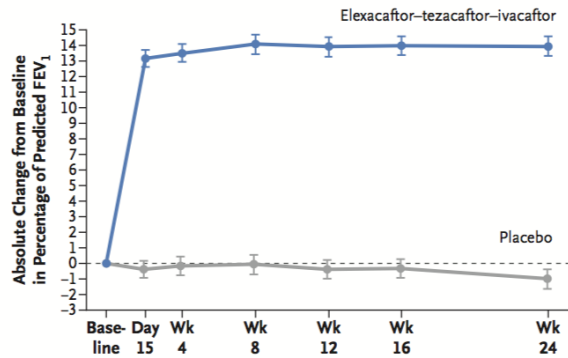
Product	Scientific Name	Region/Initial Approval	Indication
	elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor and ivacaftor	U.S. (2019)	CF patients with at least one F508del mutation
	tezacaftor/ivacaftor and ivacaftor	U.S. (2018)	CF patients (i) homozygous for the F508del mutation or (ii) with at least one mutation that is responsive to tezacaftor/ivacaftor
	tezacaftor/ivacaftor	European Union (2018)	CF patients (i) homozygous for the F508del mutation or (ii) with one copy of the F508del mutation and one copy of certain mutations that result in residual CFTR activity
	lumacaftor/ivacaftor	U.S. (2015)	CF patients homozygous for the F508del mutation
	lumacaftor/ivacaftor	European Union (2015)	CF patients homozygous for the F508del mutation
	ivacaftor	U.S. (2012)	CF patients with G551D and other specified mutations
	ivacaftor	European Union (2012)	CF patients with G551D and other specified mutations

~ 95% des patients éligibles

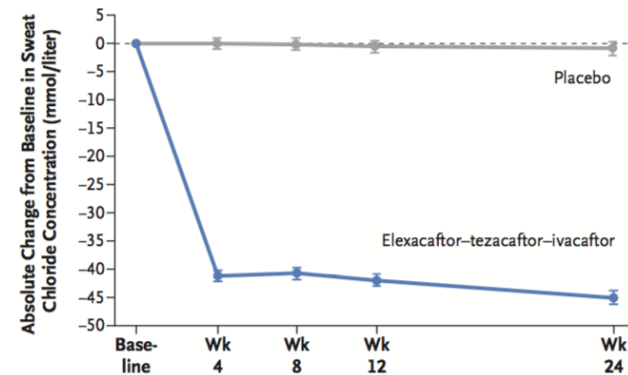
- ▶ Visent à **restituer la fonction de la protéine CFTR mutée**:
 - ▶ « Potentiators »: ↗ la fonction du canal
 - ▶ « Correcteurs »: ↗ trafic et expression du canal à la membrane cellulaire
- ▶ Traitements en **fonction des mutations portées par le patient**
- ▶ Certaines mutations restent non accessibles à ces traitements

TRIKAFTA® (elezacaftor/tezacaftor/ivacaftor)

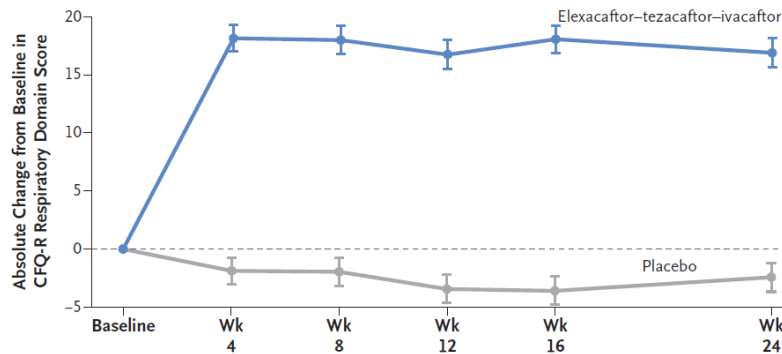
A Percentage of Predicted FEV₁, According to Visit



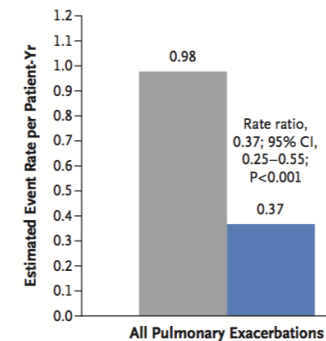
A Sweat Chloride Concentration, According to Visit



C CFQ-R Respiratory Domain Score

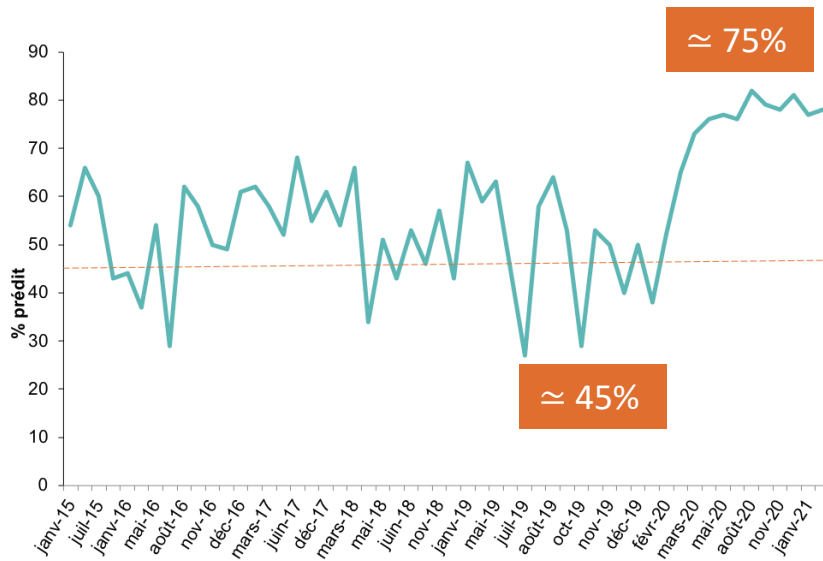


C Pulmonary Exacerbations

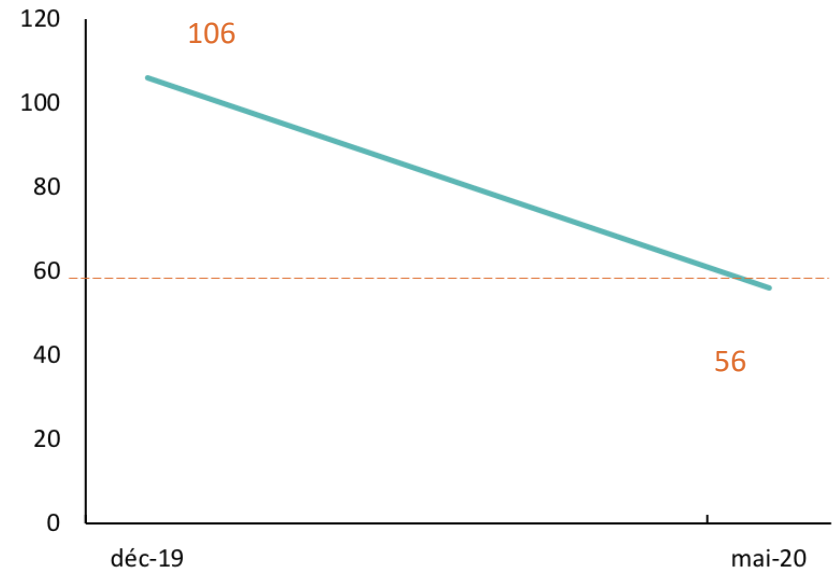


- Amélioration du VEMS \approx 14%
- Réduction des exacerbations de 63%
- Réduction du chlore sudoral de 41,8 mmol/l
- Amélioration score qualité de vie

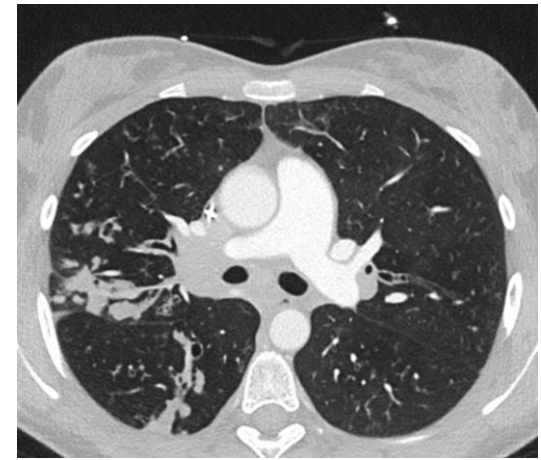
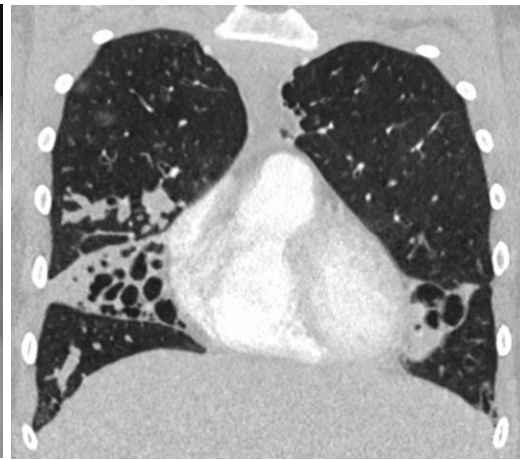
Traitements modulateurs du CFTR



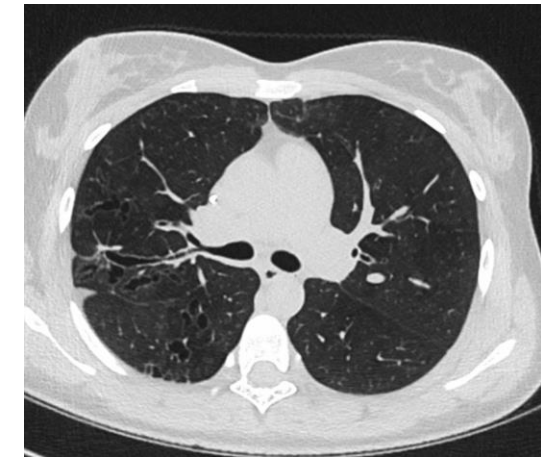
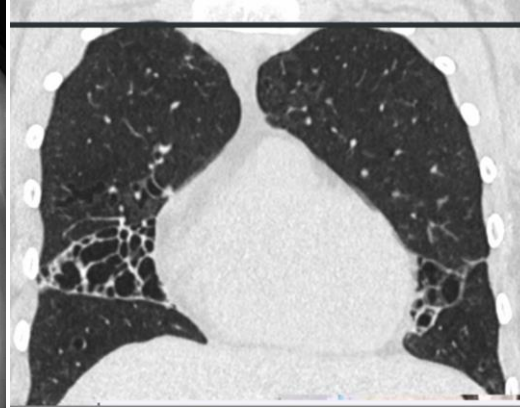
VEMS



Test de la sueur



Contrôle 1 an post traitement

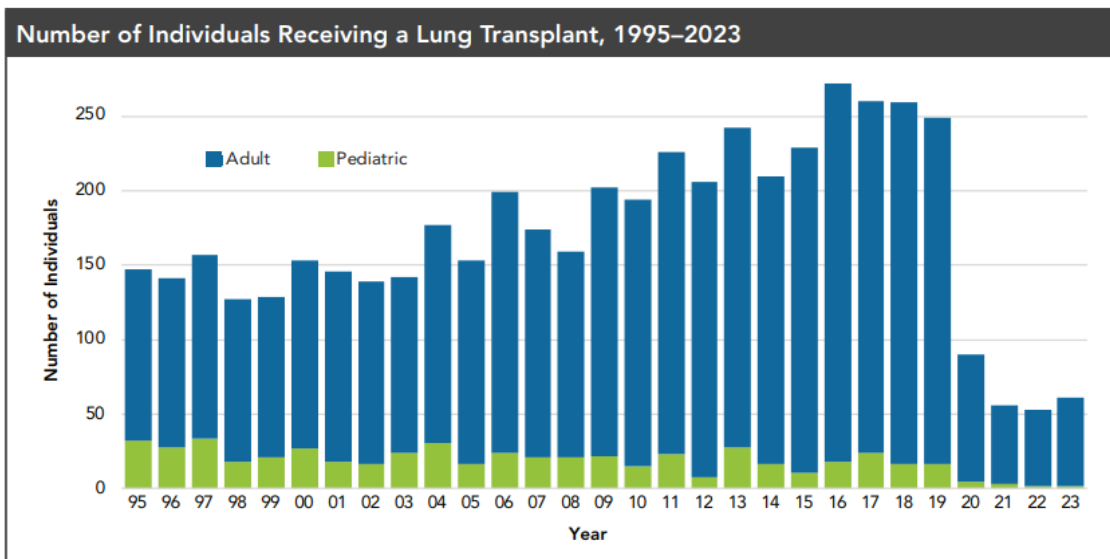
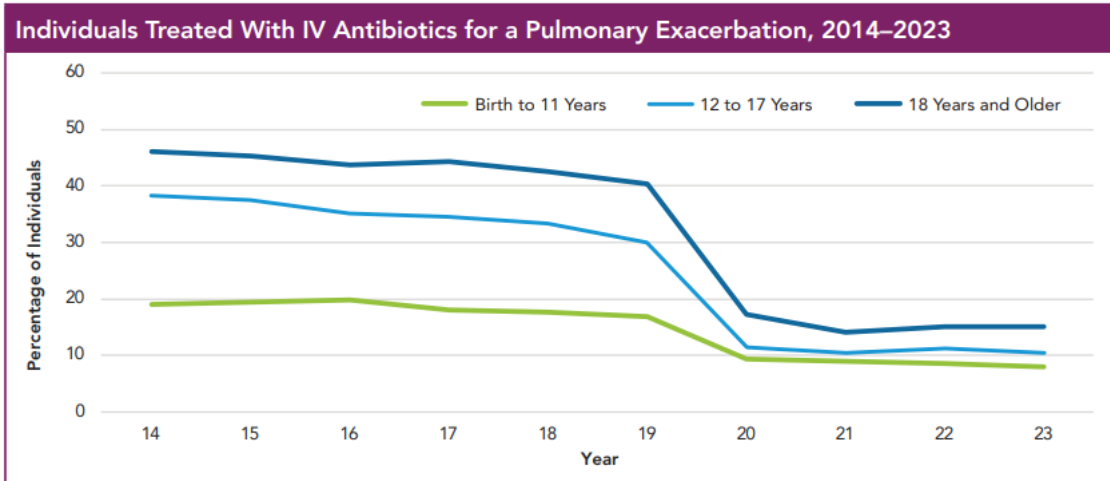


Amélioration des lésions pulmonaires:

- Diminution des bouchons de mucus.
- Diminution/disparition des épaissements des parois bronchiques.
- Diminution de la sévérité des bronchectasies.



Traitements modulateurs du CFTR



Conclusion

- ▶ Mortalité s'améliore.
- ▶ Morbidité encore lourde.
- ▶ Atteinte pulmonaire:
 - ▶ Engage toujours le pronostic vital, responsable de la plus grande morbi/mortalité
 - ▶ Caractérisée par
 - ▶ défaut de clairance muco ciliaire
 - ▶ inflammation/infection
 - ▶ obstruction bronchique progressive
 - ▶ Lésions pulmonaires structurelles (bronchectasies)
- ▶ Charge thérapeutique reste importante au quotidien:
 - ▶ Trouver un équilibre entre l'idéal et la vraie vie...
- ▶ Arrivée des traitements modulateurs: espoir majeur, effet positif sur atteinte pulmonaire clinique, fonctionnelle et structurelle.



Merci beaucoup de votre attention!

N'hésitez pas si questions(s): anne.mornand@hcuge.ch