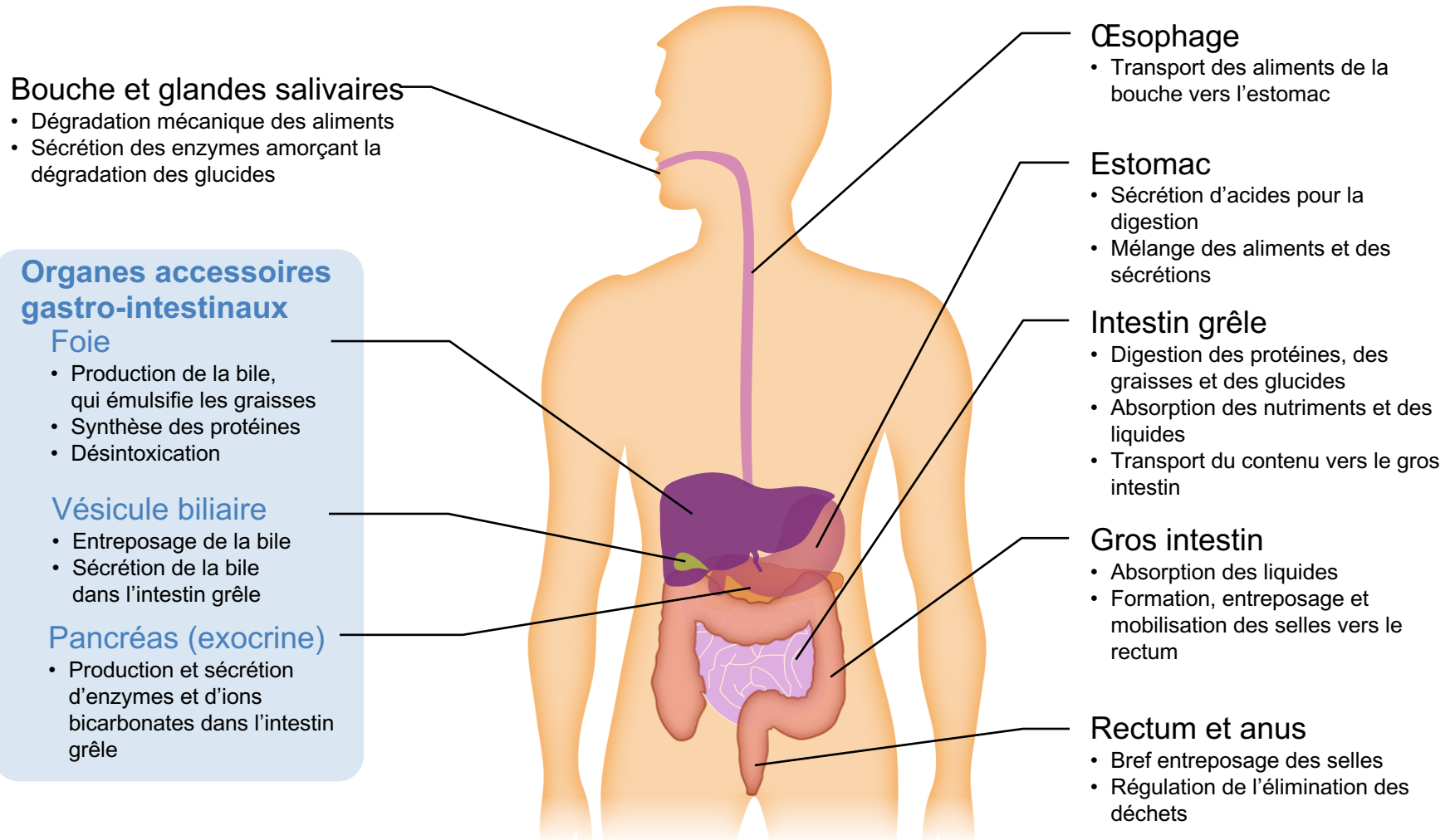


# Fibrose kystique et manifestations gastro-intestinales

# Objectifs

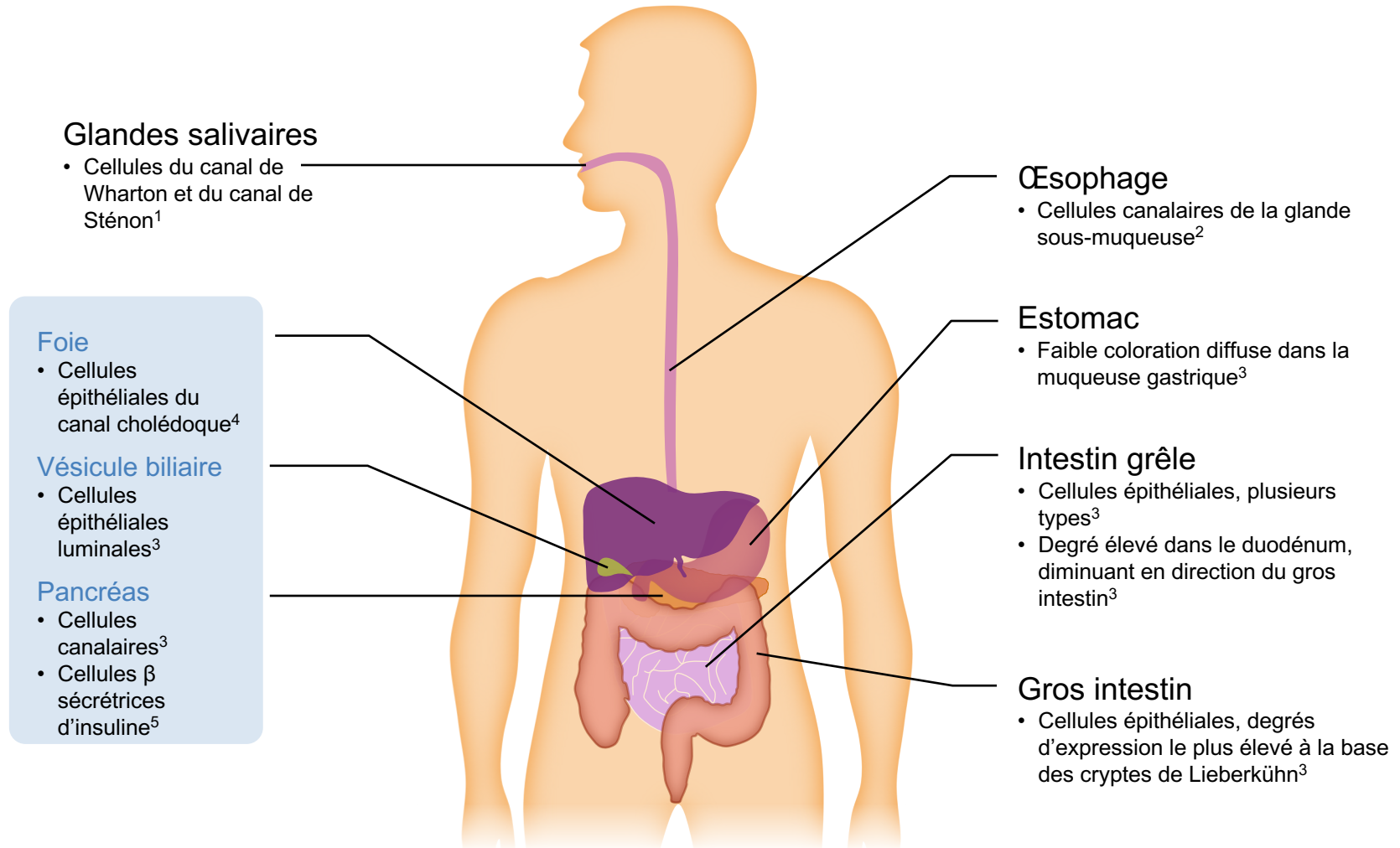
- Expliquer le rôle de la protéine CFTR, qui est codée par le gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique (gène *CFTR*) dans le tractus gastro-intestinal
  - Fonction gastro-intestinale normale
  - Physiopathologie des changements gastro-intestinaux en cas de fibrose kystique (FK)
- Discuter des signes et des symptômes cliniques de la FK dans le tractus gastro-intestinal
- Revoir l'évolution naturelle des troubles gastro-intestinaux liés à la FK
- Discuter des cancers gastro-intestinaux chez les patients atteints de FK

# Principales fonctions du tractus gastro-intestinal : digestion, absorption et excrétion des déchets<sup>1,2</sup>



1. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. The Digestive System and How It Works <https://www.niddk.nih.gov/health-information/digestive-diseases/digestive-system-how-it-works>. Consulté en avril 2020. 2. PubMed Health. National Library of Medicine, National Institutes of Health. How does the liver work? <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0072577>. Consulté en avril 2020.

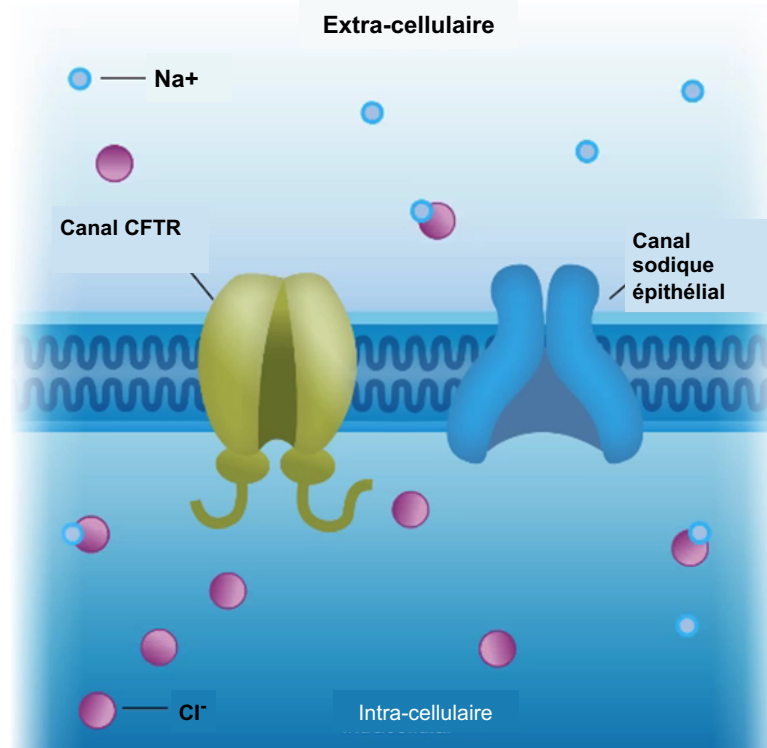
# La protéine CFTR est exprimée dans presque tout le tractus gastro-intestinal



1. ZINN, V.Z. et coll. *Eur J Oral Sci.* 2015(3);123:140-148. 2. ABDULNOUR-NAKHOUL, S. et coll. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011;301(1):R83-R96.  
3. STRONG, T.V. et coll. *J Clin Investig.* 1994;93(1):347-354. 4. COHN, J.A. et coll. *Gastroenterology.* 1993;105(6):1857-1864. 5. GUO, J. H. et coll. *Nat Commun.*, 2014;5:4420.

# Les canaux CFTR régulent l'équilibre hydrique et électrolytique dans les tissus épithéliaux

Les canaux CFTR agissent en tandem avec les canaux sodiques épithéliaux pour réguler l'équilibre hydrique et électrolytique<sup>1, 2</sup>

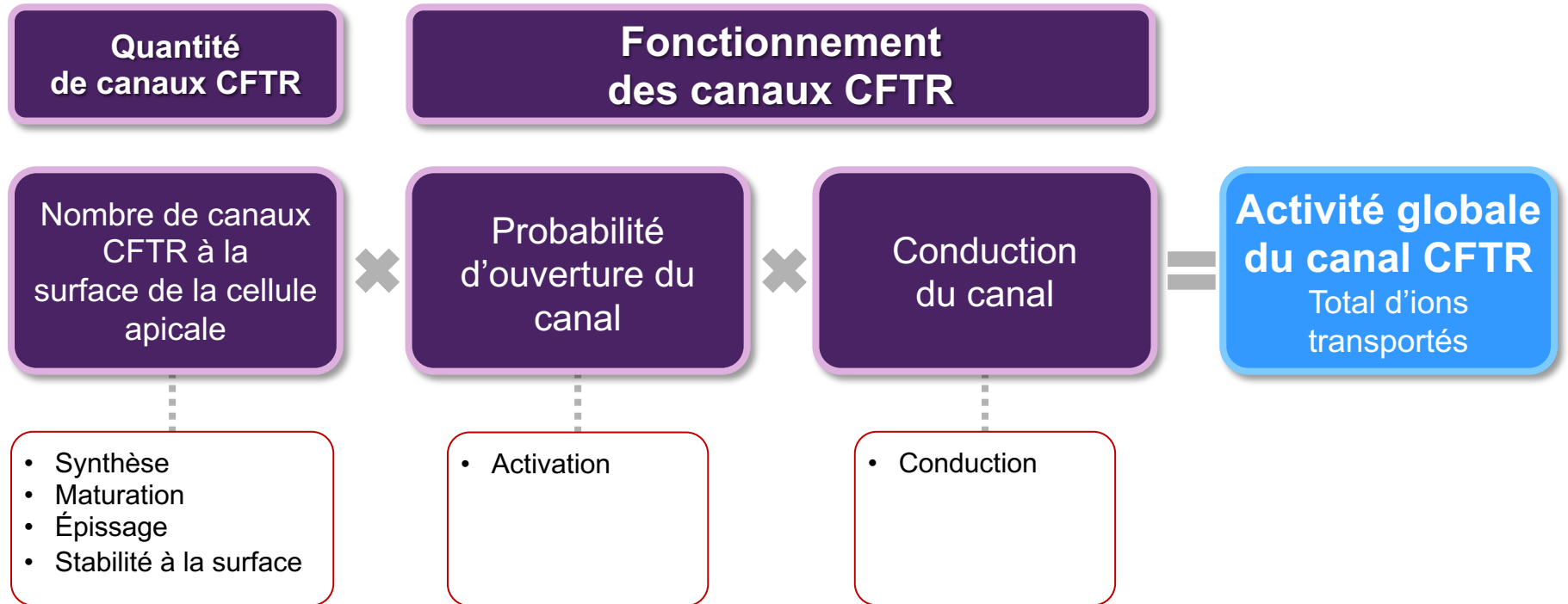


Les mutations du gène *CFTR* peuvent causer des anomalies des canaux CFTR, lesquels sont à l'origine de la FK<sup>3</sup>

ENaC, epithelial sodium channel.

1. MACDONALD, K. D. et coll. *Paediatr Drugs*. 2007;9(1):1-10. 2. GORALSKI, J. L. et coll. *Curr Opin Pharmacol*. 2010;10(3):294-299. 3. ROWE, S. M. et coll. *N Engl J Med*. 2005;352(19):1992-2001.

# L'activité globale de la protéine CFTR est déterminée par la quantité de canaux CFTR à la surface des cellules et par leur fonctionnement<sup>1,2</sup>



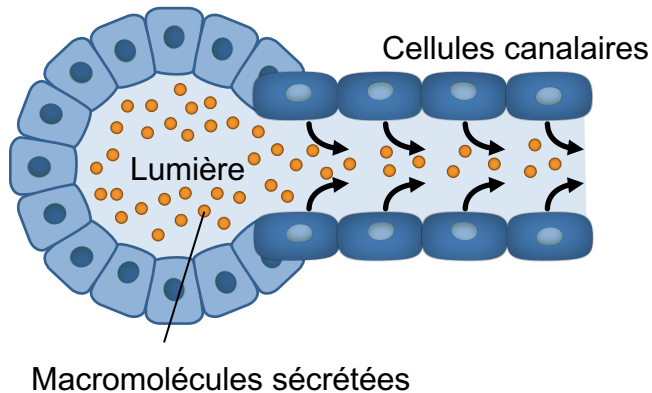
1. ZIELENSKI, J. *Respiration*. 2000;67(2):117-133. 2. BOYLE, M. P. et DE BOECK, K. *Lancet Respir Med*. 2013;1(2):158-163.

# La protéine CFTR favorise la sécrétion, protège l'épithélium et neutralise le pH dans le tractus gastro-intestinal

**Protéine CFTR**  
Transporteur des ions  $\text{Cl}^-$  et  $\text{HCO}_3^-$

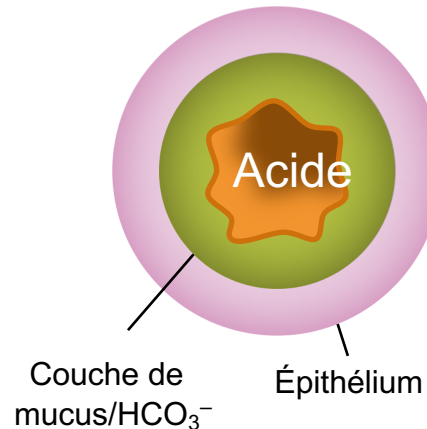
## Fonctions sécrétoires gastro-intestinales

(p. ex., dans les glandes salivaires, le pancréas)<sup>1,2</sup>



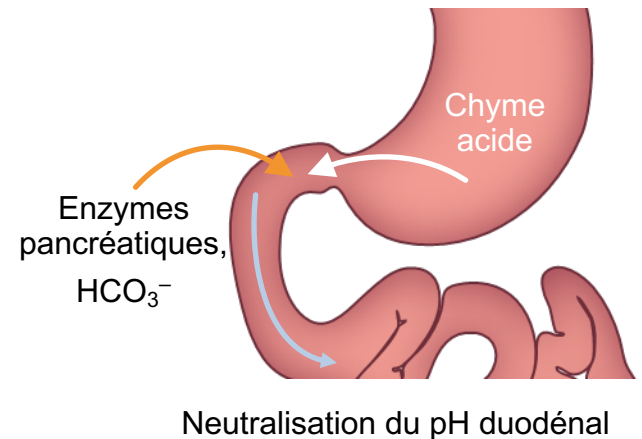
## Protection de l'épithélium

(p. ex., dans l'œsophage, l'estomac, le duodénum)<sup>3-5</sup>



## Neutralisation du pH

(p. ex., dans le duodénum)<sup>6</sup>



1. WILSCHANSKI, M. et DURIE, P. R. *Gut*. 2007;56(8):1153-1163. 2. FRIZZELL, R.A. et HANRAHAN, J.W. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(6):a009563. 3. GARCIA, M.A. et coll. *J Clin Invest*. 2009;119(9):2613-2622. 4. CHEN, E.Y. et coll. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2010;299(4):L542-L549. 5. ABDULNOUR-NAKHOUL, S. et coll. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011;301(1):R83-R96. 6. PANDOL, S. J. *The Exocrine Pancreas*. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2010.

# Physiopathologie de la fibrose kystique dans le tractus gastro-intestinal



# Les mutations du gène *CFTR* donnent lieu aux anomalies des canaux CFTR qui ont pour effet de réduire le transport des ions $\text{Cl}^-$ et d'autres ions

## Quantité de protéine CFTR

Nombre de canaux CFTR sur la surface apicale

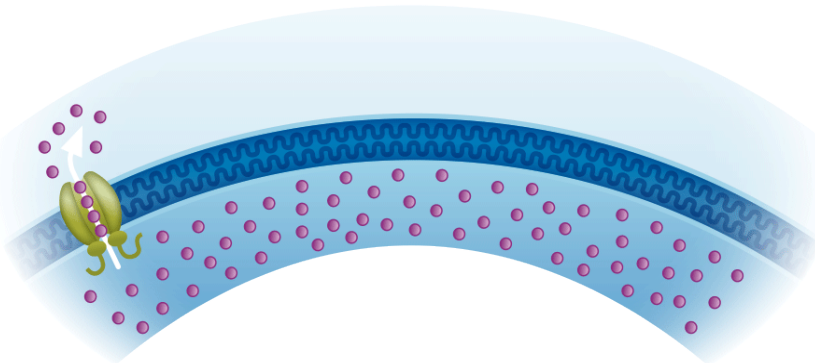
## Fonctionnement de la protéine CFTR

Probabilité d'ouverture du canal

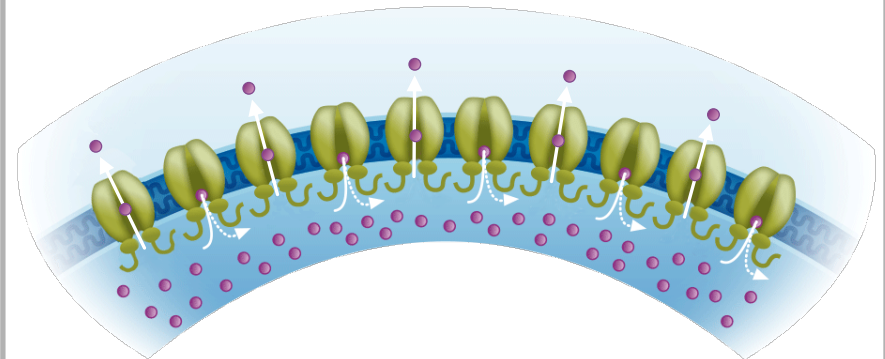


Conduction du canal

Mutations qui réduisent la **QUANTITÉ** des protéines CFTR fonctionnelles qui atteignent la surface de la cellule apicale

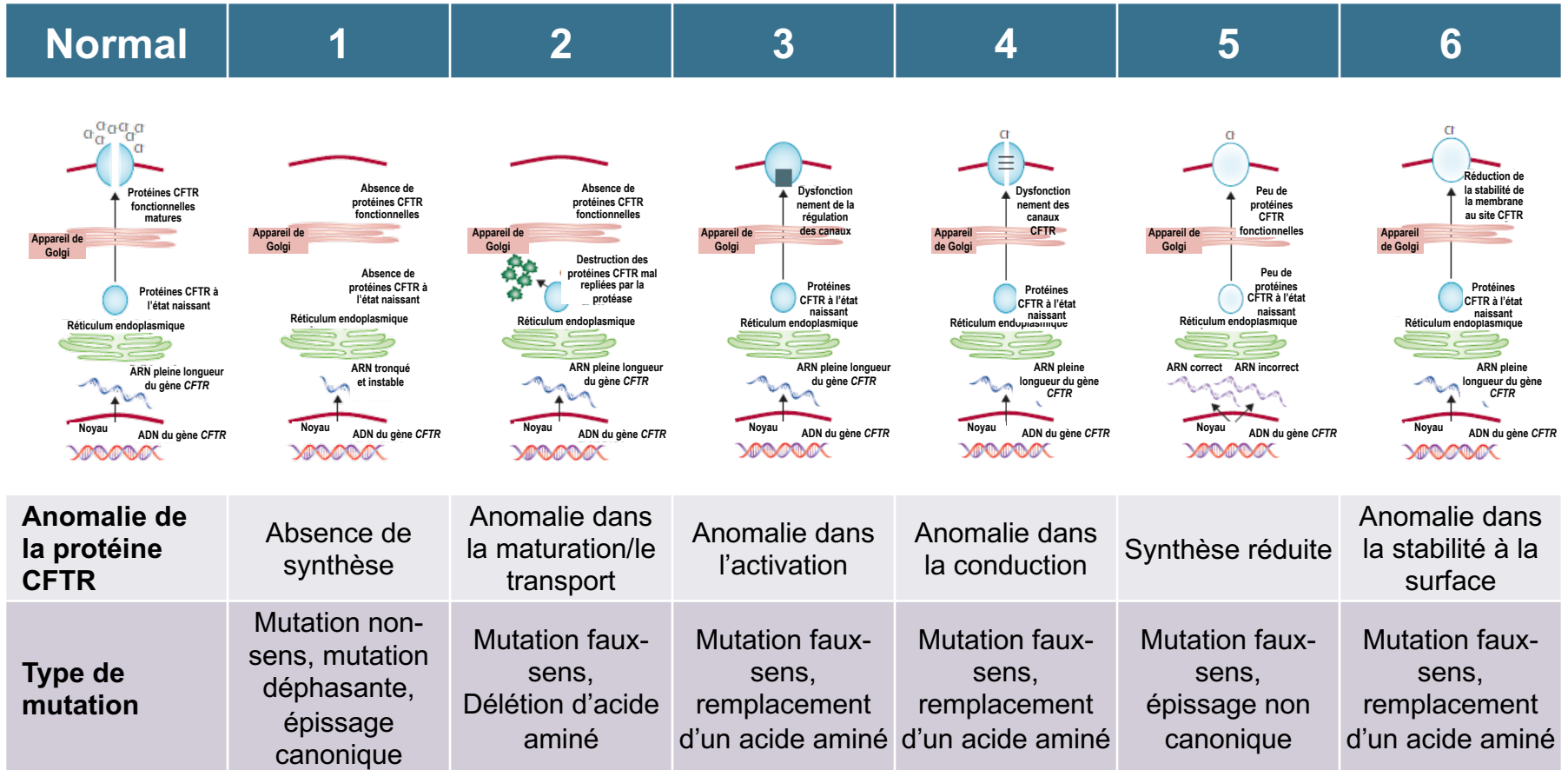


Mutations qui altèrent le **FONCTIONNEMENT** des protéines CFTR sur la surface de la cellule apicale



- Les canaux CFTR transportent les ions bicarbonate en plus des ions chlorure

# Les mutations du gène *CFTR* ont toujours été divisées en six classes (1 à 6), selon les types d'anomalies moléculaires qu'elles entraînent



Reproduit de *The Lancet Respiratory Medicine*, 1(2), BOYLE, M.P. et DE BOECK, K. « A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect », 158-163, 2013, avec la permission d'Elsevier.  
 BOYLE, M. P. et DE BOECK, K. *Lancet Respir Med.* 2013;1(2):158-163.

# De nombreux facteurs influent sur le phénotype clinique

- **Génotype du gène *CFTR* et activité globale de la protéine CFTR qu'il entraîne<sup>1,2</sup>**

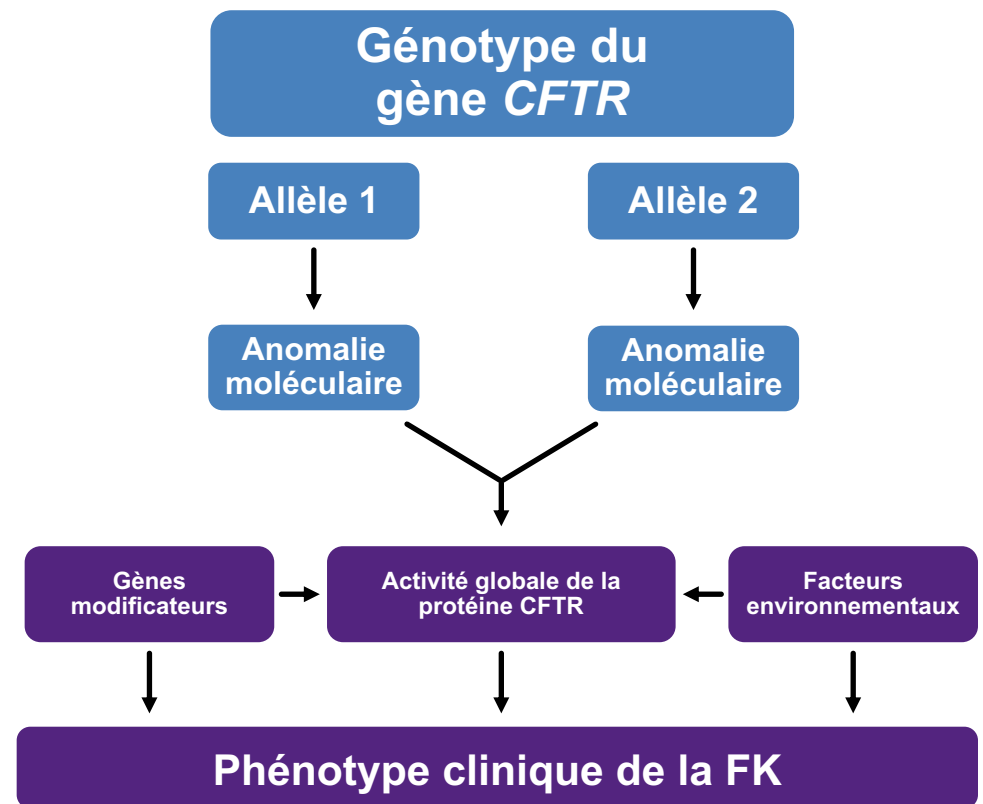
- D'ordinaire, la présence de deux mutations liées à une activité restreinte ou nulle de la protéine CFTR est associée à un phénotype plus classique de la FK. La présence d'un allèle complexe peut également contribuer à une réduction de l'activité globale de la protéine CFTR.

- **Gènes modificateurs<sup>3</sup>**

- De nombreux gènes ayant une incidence sur le fonctionnement de divers organes et sur les manifestations de la maladie ont été identifiés (p. ex., *SLC26A9*, *SLC9A3* et *SLC6A14*)

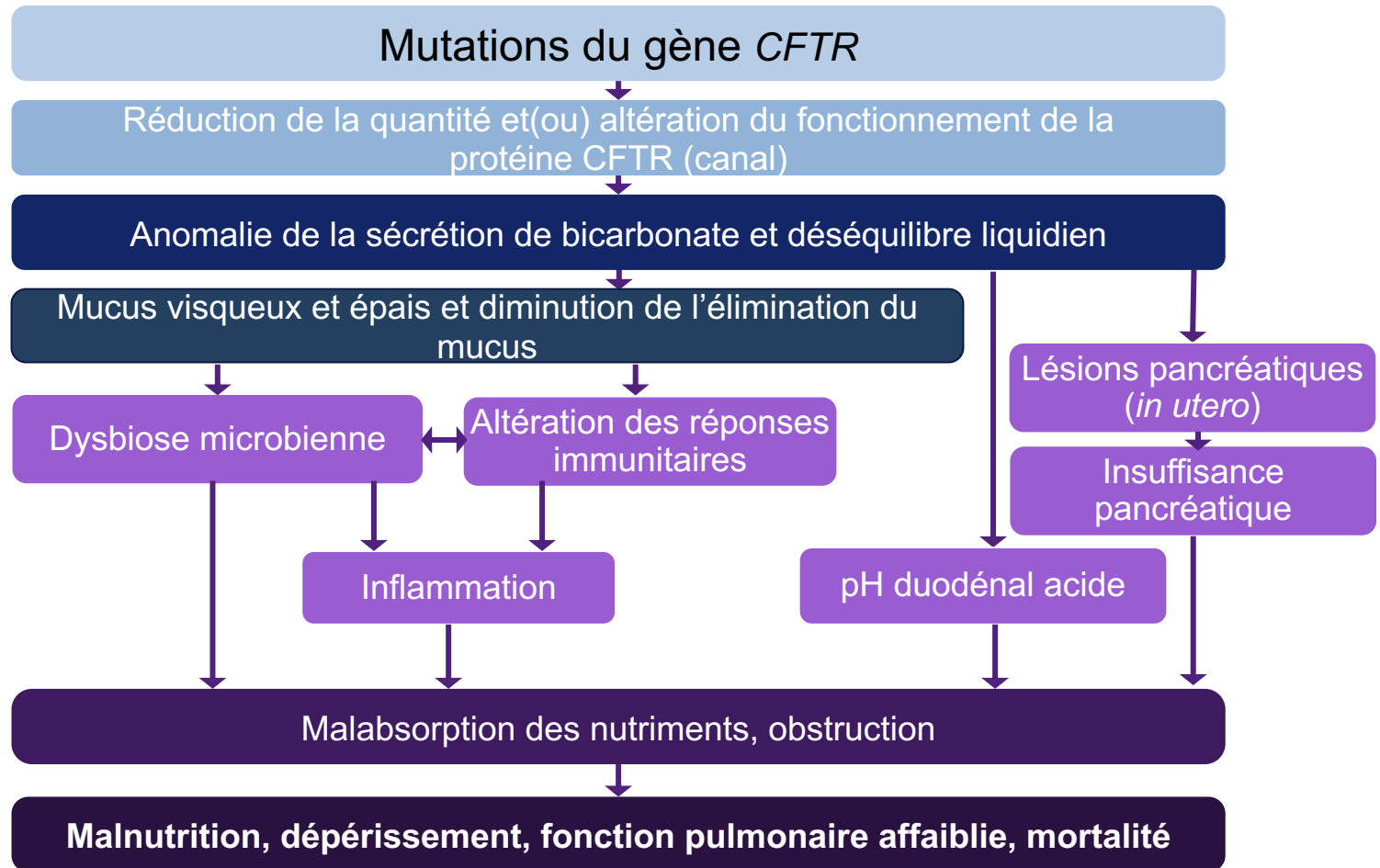
- **Facteurs environnementaux<sup>4</sup>**

- L'exposition à la fumée de cigarette et à d'autres toxines de même que la colonisation et l'infection bactériennes pulmonaires peuvent influencer sur le phénotype et la longévité.

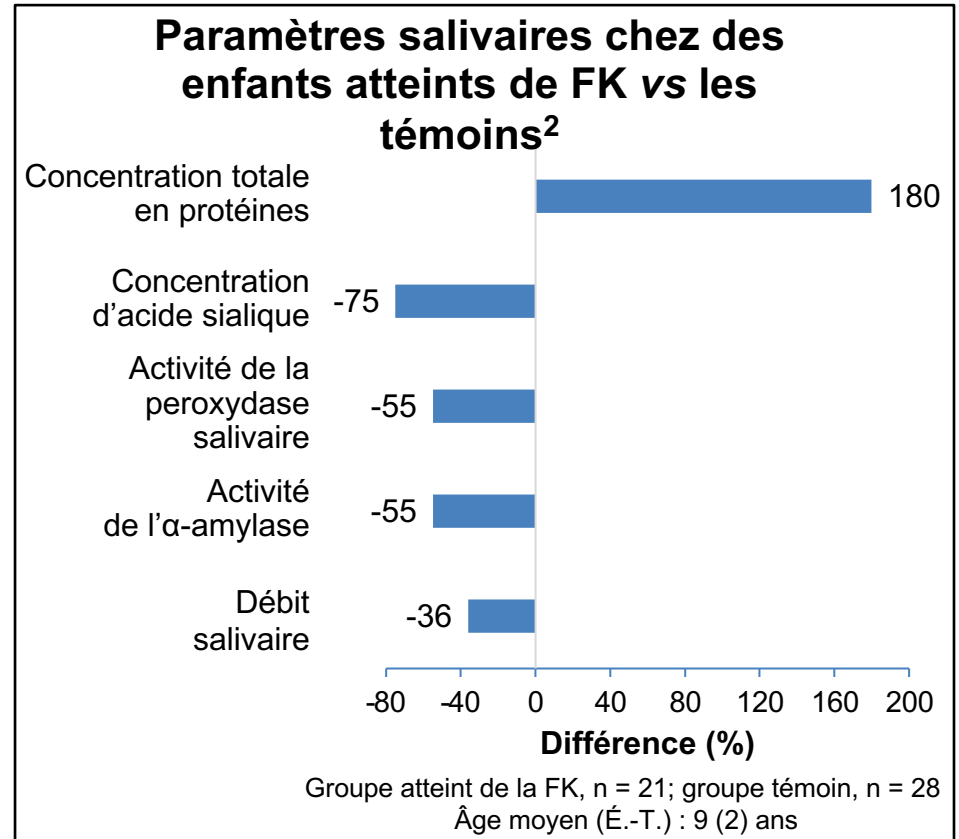
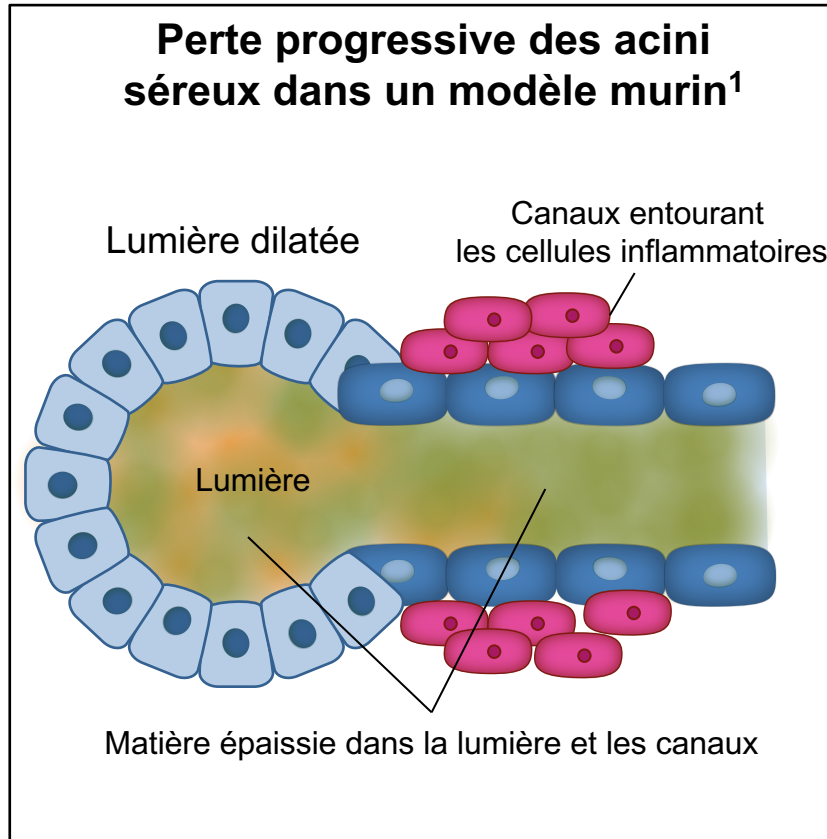


1. DE GRACIA, J. et coll. *Thorax*. 2005;60(7):558-563. 2. CASTELLANI, C. et coll. *J Cyst Fibros*. 2008;7(3):179-196. 3. CUTTING, G. R. et coll. *Nat Rev Genet*. 2015;16(1):45-56. 4. CUTTING, G. R. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2005;6:237-260.

# La cascade des manifestations gastro-intestinales de la FK peut entraîner une malnutrition, une fonction pulmonaire affaiblie et le décès



# Les anomalies de la protéine CFTR entraînent une diminution des acini sécréteurs dans les glandes salivaires ainsi qu'une altération des paramètres salivaires



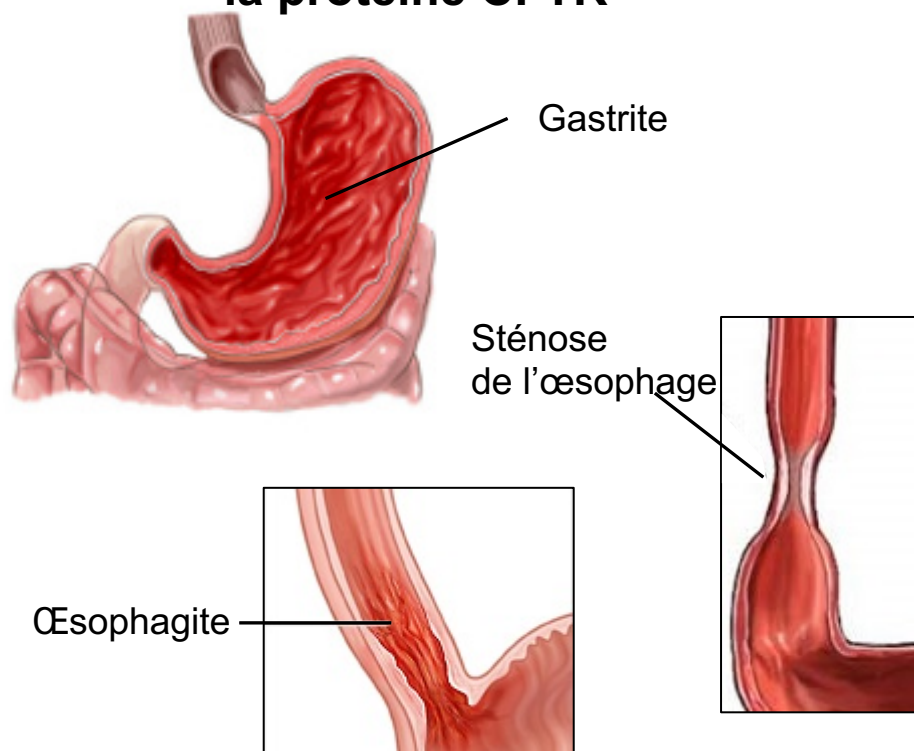
## Répercussions cliniques

- La diminution de l'activité antimicrobienne buccale ( $\alpha$ -amylase, peroxydase), de l'activité antioxydante (peroxydase) et de la barrière glycoprotéique (acide sialique) augmente la prédisposition aux maladies buccales, aux caries et aux maladies parodontales<sup>2</sup>.

1. DURIE, P. R. et coll. *Am J Pathol.* 2004;164(4):1481-1493. 2. DA SYLVA MODESTO, K.B. et coll. *Arch Oral Biol.* 2015;60(11):1650-1654.

# Les anomalies de la protéine CFTR contribuent aux manifestations de la FK dans les voies digestives supérieures

## Conséquences de la FK sur les voies digestives supérieures liées à la protéine CFTR<sup>1</sup>

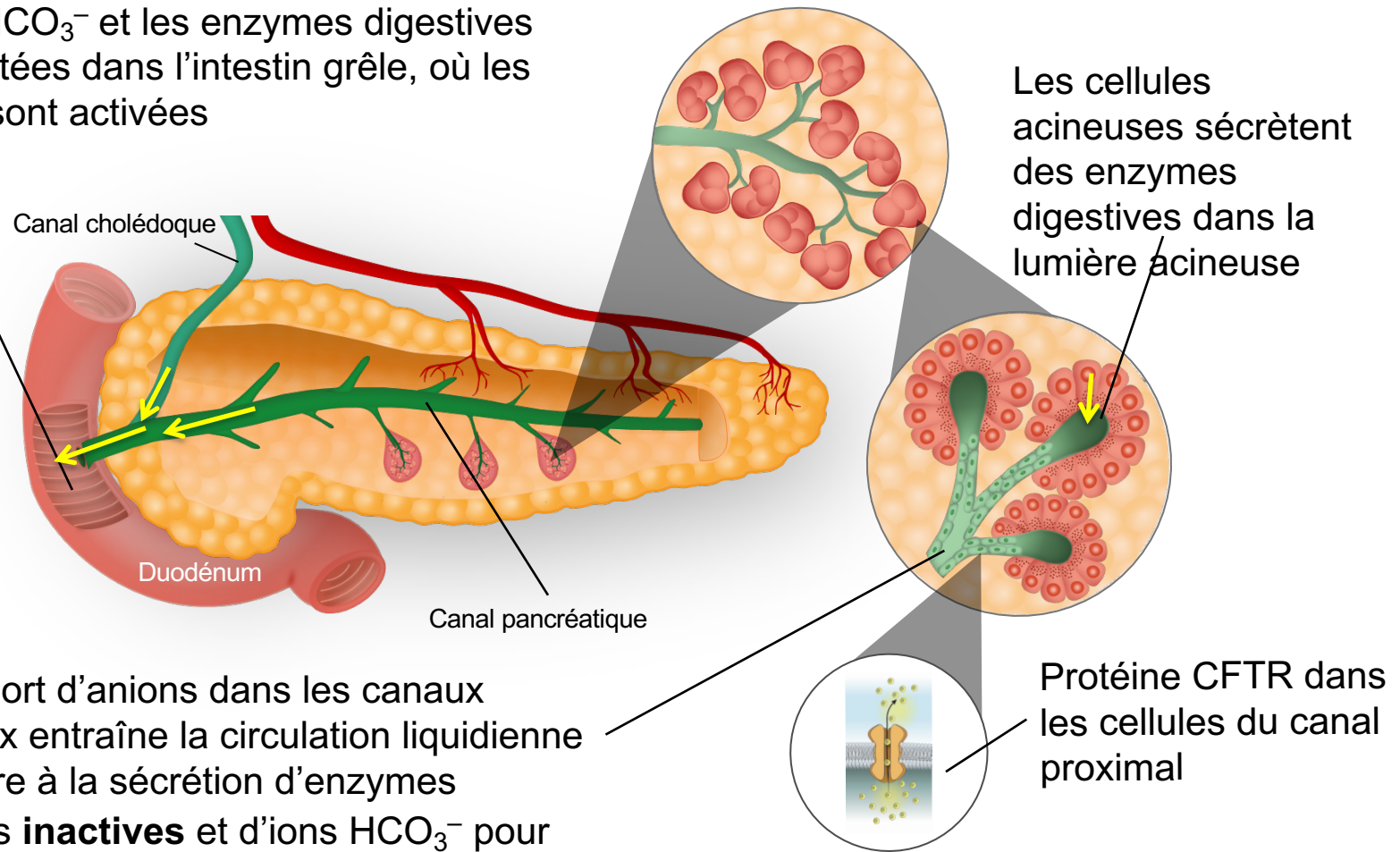


- Les signes comptent :
  - L'expression de la protéine CFTR dans l'œsophage et l'estomac<sup>2,3</sup>
  - Le rôle de la sécrétion d'ions  $\text{HCO}_3^-$  par les glandes œsophagiennes et gastriques<sup>2,4</sup>
  - Le rôle protecteur du mucus œsophagien et gastrique contre les lésions tissulaires causées par l'acide<sup>2,5</sup>

1. WILSCHANSKI, M. et DURIE, P. R. *Gut*. 2007;56(8):1153-1163. 2. ABDULNOUR-NAKHOUL, S. et coll. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 011;301(1):R83 R96. 3. STRONG, T.V. et coll. *J Clin Invest*. 1994;93(1):347-354. 4. ELBERLE, J.A. et coll. *Front Physiol*. 2013;4:1-10. 5. GARCIA, M.A. et coll. *J Clin Invest*. 2009;119(9):2613-2622.

# Sécrétion des ions $\text{HCO}_3^-$ et des enzymes digestives dans l'intestin grêle à travers les canaux CFTR pancréatiques<sup>1,2</sup>

Les ions  $\text{HCO}_3^-$  et les enzymes digestives sont sécrétées dans l'intestin grêle, où les enzymes sont activées



Le transport d'anions dans les canaux proximaux entraîne la circulation liquidienne nécessaire à la sécrétion d'enzymes digestives **inactives** et d'ions  $\text{HCO}_3^-$  pour neutraliser le contenu acide

# Les anomalies de la protéine CFTR diminuent la sécrétion d'ions $\text{HCO}_3^-$ et des enzymes en plus de causer une insuffisance pancréatique

Les protéines CFTR défectueuses entraînent la sécrétion insuffisante d'ions  $\text{HCO}_3^-$  dans la lumière, ce qui augmente la viscosité et la précipitation des protéines sécrétées et, par conséquent, entrave la circulation des enzymes digestives et des liquides vers l'intestin grêle<sup>1</sup>.

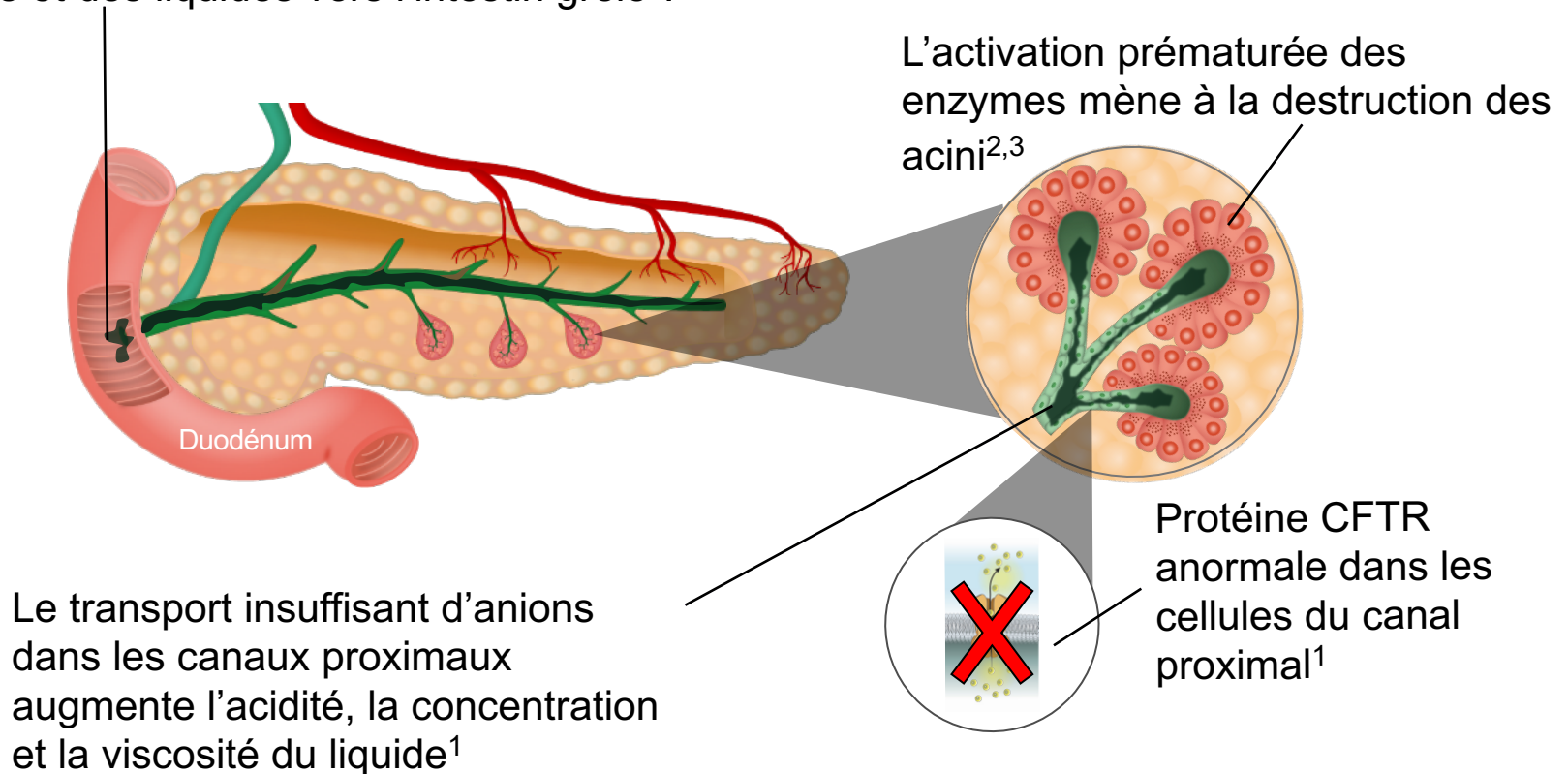


Figure adaptée de PANDOL, S.J. *The Exocrine Pancreas*. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2010.

1. WILSCHANSKI, M. et DURIE, P. R. *Gut*. 2007;56(8):1153-1163. 2. ABU-EL-HAIJA, M. et coll. *Am J Pathol*. 2012;181(2):499-507. 3. SENDLER, M. et coll. *Gut*. 2013;62(3):430-439.



# Chez les patients atteints de FK, le pH et la durée du transit sont mesurés à l'aide d'une capsule endoscopique sans fil

- La durée du transit peut être déterminée par certains repères de température et de pH dans l'estomac, dans l'intestin grêle et dans le côlon.
- Chez les patients atteints de FK, l'évaluation du pH gastro-intestinal montre une mauvaise neutralisation de l'acide dans le duodénum en lien avec la diminution de la sécrétion d'ions  $\text{HCO}_3^-$ .

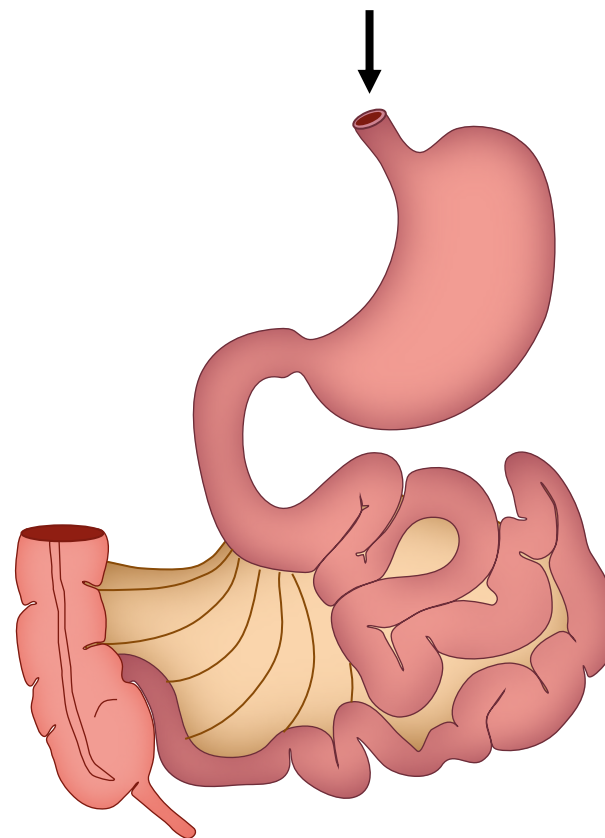
## Capsule endoscopique sans fil



Image fournie par Daniel Gelfond, M.D.

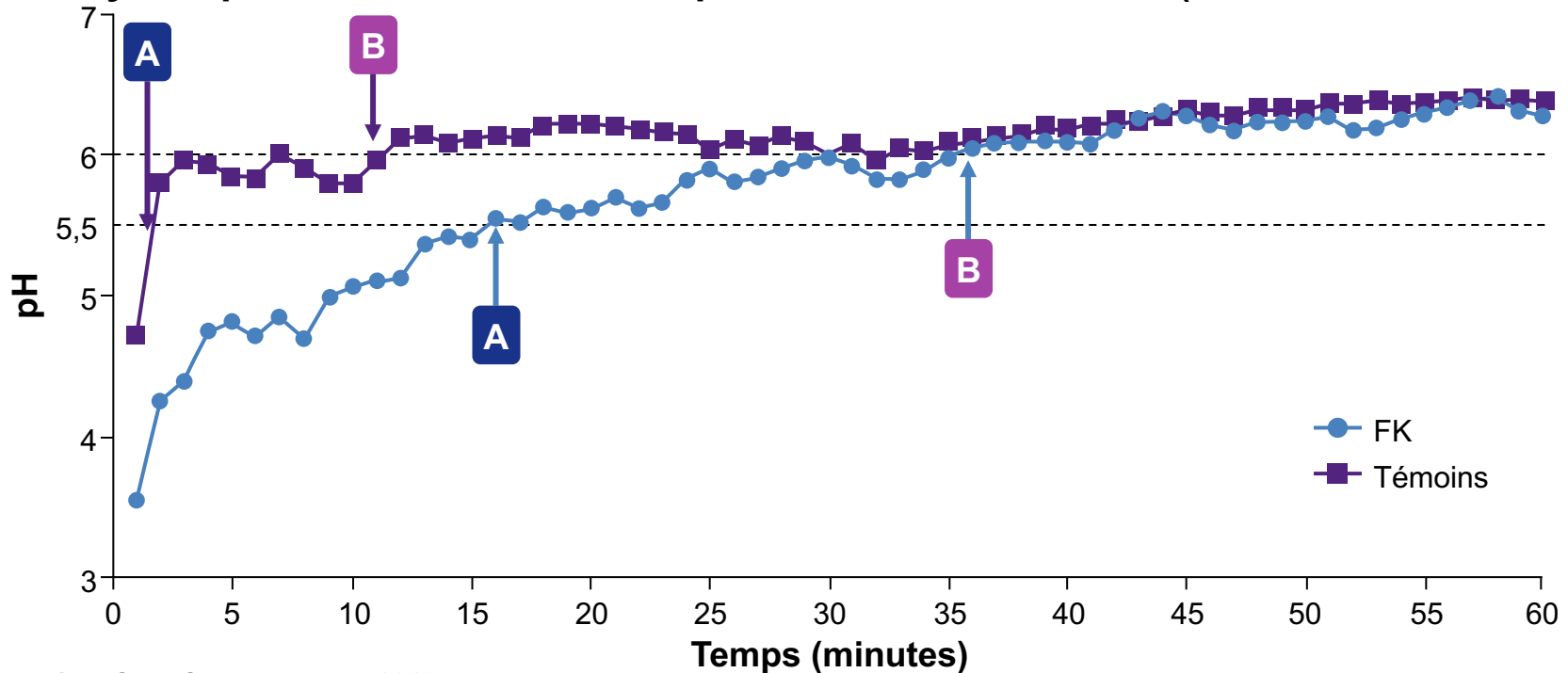
## Capsule endoscopique sans fil

Capsule administrée par voie orale



# Chez les patients atteints de FK, on observe un ralentissement de la neutralisation du pH duodénal mesuré à l'aide d'une capsule endoscopique sans fil

pH moyen à partir de l'entrée de la capsule dans le duodénum (intervalles de 1 minute)

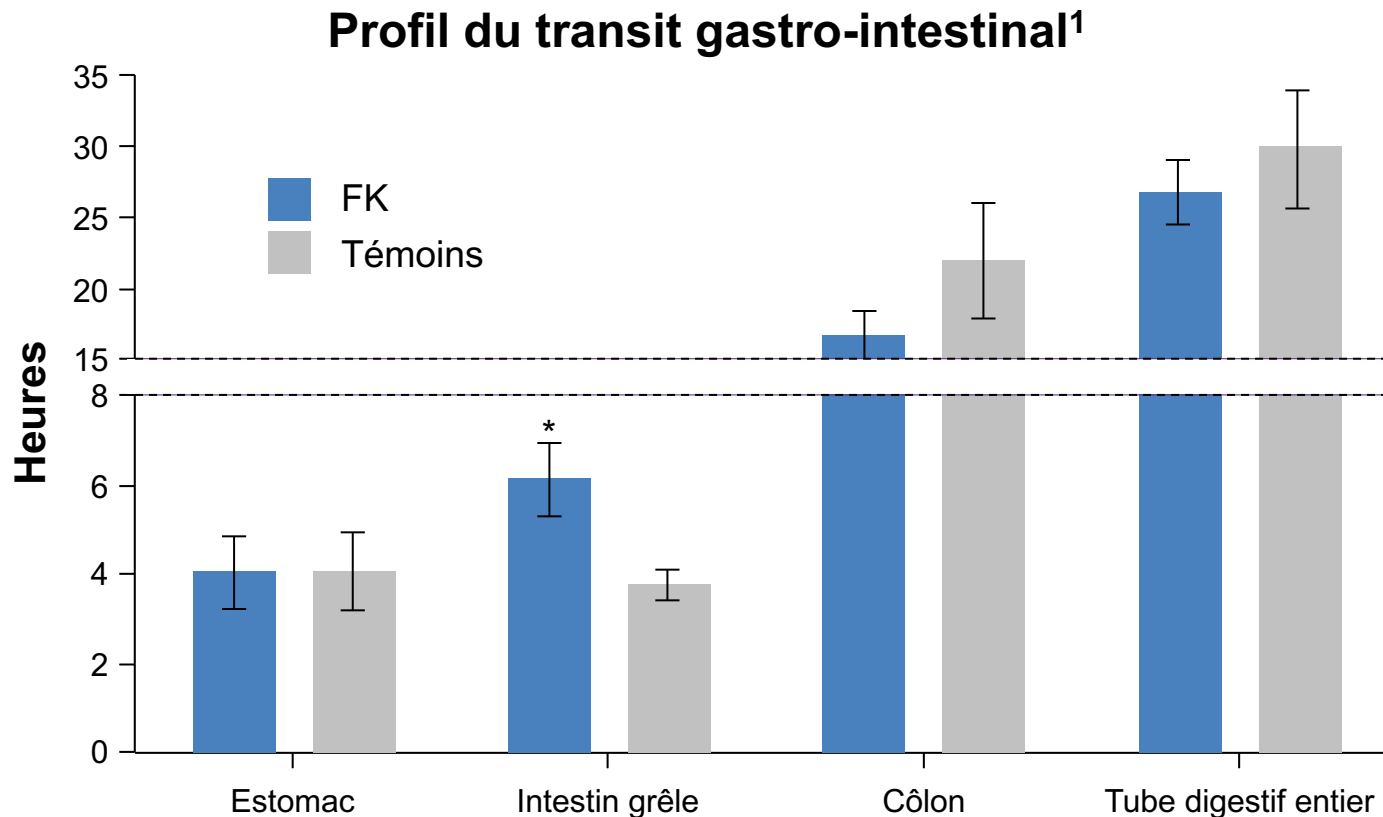


Adapté de GELFOND, D. et coll., 2013.

- Différences significatives entre les groupes quant à la durée du maintien d'un pH > 5,5 **A** et d'un pH > 6,0 **B** ( $p < 0,001$ )
- Il est probable qu'une neutralisation inadéquate de l'acidité contribue aux carences nutritionnelles et aux différents symptômes gastro-intestinaux souvent observés chez les patients atteints de FK

Reproduit de *Digestive Diseases and Sciences*, « Intestinal pH and gastrointestinal transit profiles in cystic fibrosis patients measured by wireless motility capsule », 58, 2013, 2275-2281, GELFOND, D. et coll., avec l'autorisation de Springer.  
GELFOND, D. et coll. *Dig Dis Sci*. 2013;58(8):2275-2281.

# Dans l'intestin grêle, la durée du transit est plus grande chez les patients atteints de FK et d'insuffisance hépatique, comparativement aux témoins en bonne santé



- Ralentissement du transit dans l'intestin grêle observé dans cette étude et d'autres études chez les patients atteints de FK et prenant des suppléments d'enzymes pancréatiques<sup>1-3</sup>.

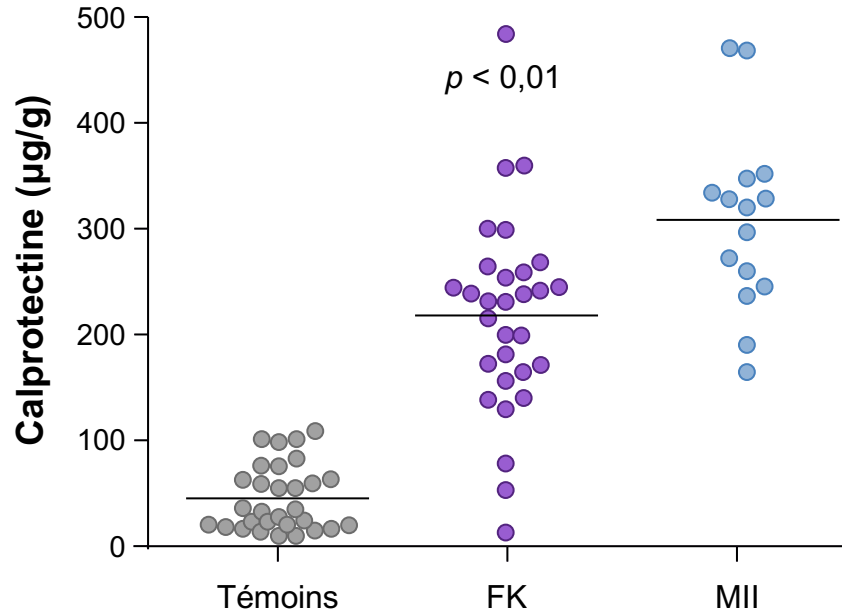
\* $p = 0,004$ .

Reproduit de *Digestive Diseases and Sciences*, « Intestinal pH and gastrointestinal transit profiles in cystic fibrosis patients measured by wireless motility capsule », 58, 2013, 2275-2281, GELFOND, D. et coll., avec l'autorisation de Springer.

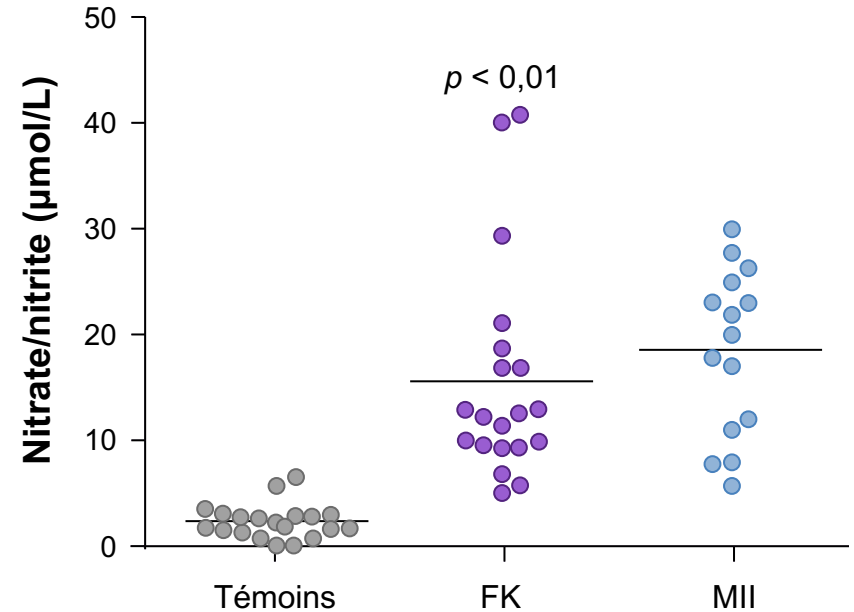
1. GELFOND, D. et coll. *Dig Dis Sci*. 2013;58(8):2275-2281. 2. HEDSUND, C. et coll. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47(8-9):920-926. 3. ROVNER, A.J. et coll. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(1):81-84.

# Les taux des marqueurs de l'inflammation gastro-intestinale sont élevés chez les patients atteints de FK

## Taux de calprotectine fécale



## Taux de monoxyde d'azote rectal



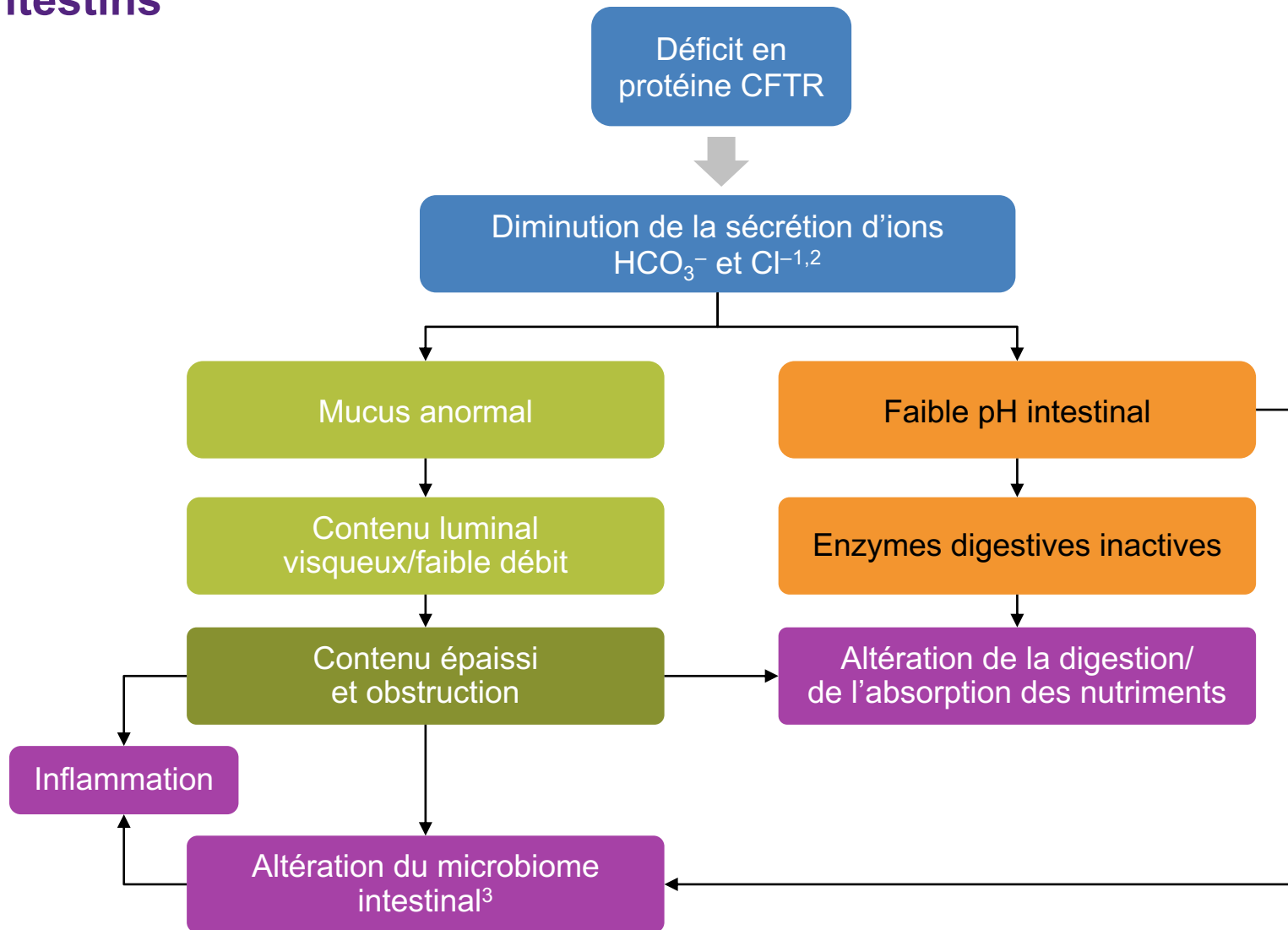
- L'incidence d'une inflammation intestinale est significativement plus élevée chez les enfants atteints de FK, comparativement aux témoins, comme le montrent les taux de calprotectine fécale et de monoxyde d'azote rectal.
- L'incidence d'une inflammation intestinale était plus élevée chez les enfants atteints de FK et chez ceux souffrant d'une maladie intestinale inflammatoire, comparativement aux témoins.

MMI : maladie intestinale inflammatoire.

Reproduit de BRUZZESE, E. et coll. « Intestinal inflammation is a frequent feature of cystic fibrosis and is reduced by probiotic administration », © 2004 Blackwell Publishing Ltd, *Aliment Pharmacol Ther* 20, 813–819.

BRUZZESE, E. et coll. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(7):813-819.

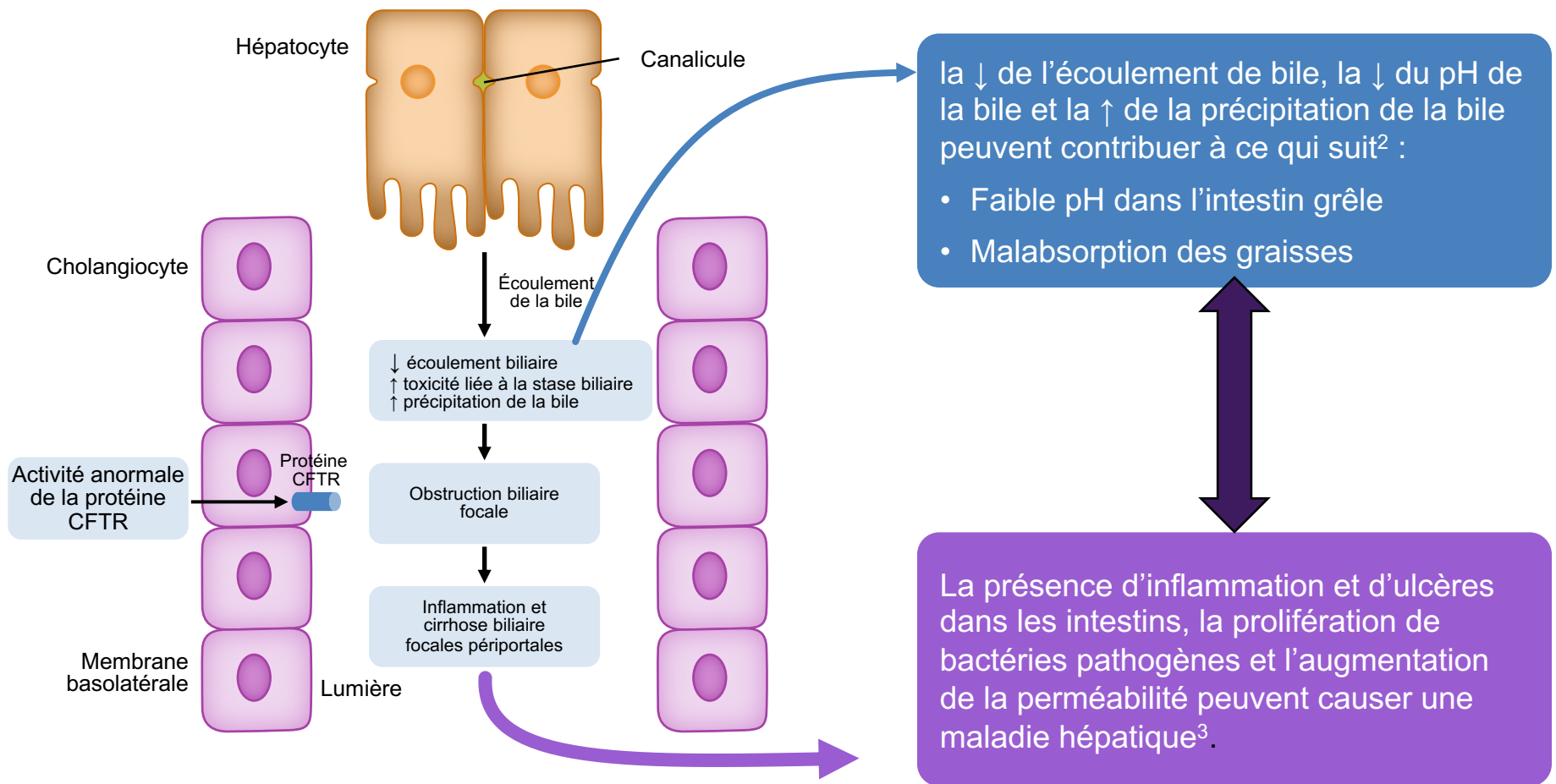
# Un déficit en protéines CFTR est associé à l'épaississement du mucus, à un pH acide, à une mauvaise digestion et à une dysbiose dans les intestins



1. BOROWITZ, D. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50(Suppl 40):S24-S30. 2. OOI, C.Y. et DURIE, P.R. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(3):175-185. 3. SCHIPPA, S. et coll. *PLoS One.* 2013;8(4):e61176.

# Les anomalies de la protéine CFTR mènent à l'apparition d'une maladie hépatobiliaire et de manifestations gastro-intestinales

## Les anomalies de la protéine CFTR peuvent causer une maladie hépatique<sup>1</sup>

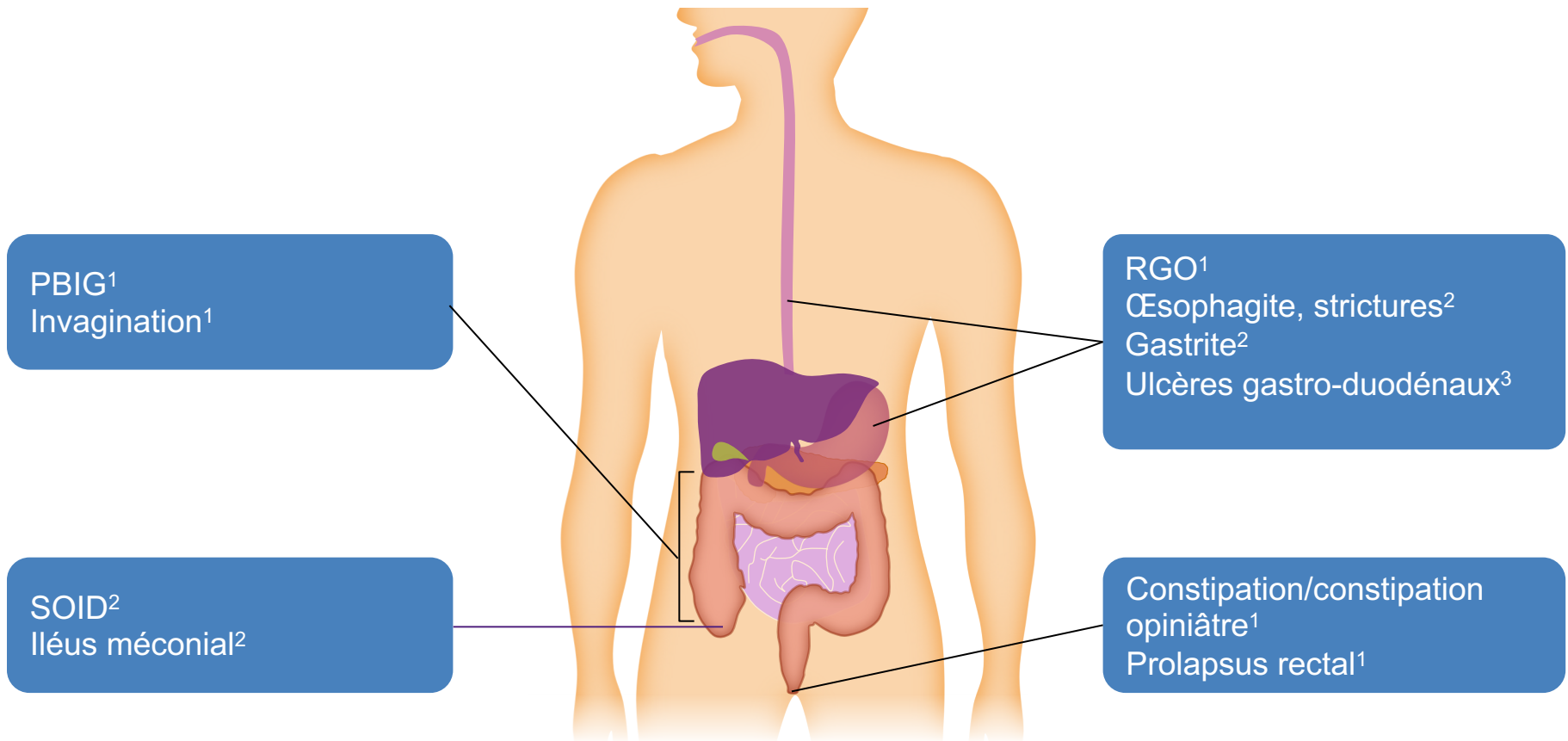


Reproduit avec l'autorisation de Macmillan Publishers Ltd : OOI, C.Y. et DURIE, P.R. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(3):175-185. © 2016.

1. OOI, C.Y. et DURIE, P.R. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(3):175-185. 2. LI, L., SOMERSET, S. *Dig Liver Dis.* 2014;46(10):865-874. 3. FLASS, T. et coll. *PLoS One.* 2015;10(2):e0116967.

# Signes cliniques et symptômes gastro-intestinaux liés à la FK

# Il existe plusieurs manifestations cliniques de la FK dans le tractus gastro-intestinal

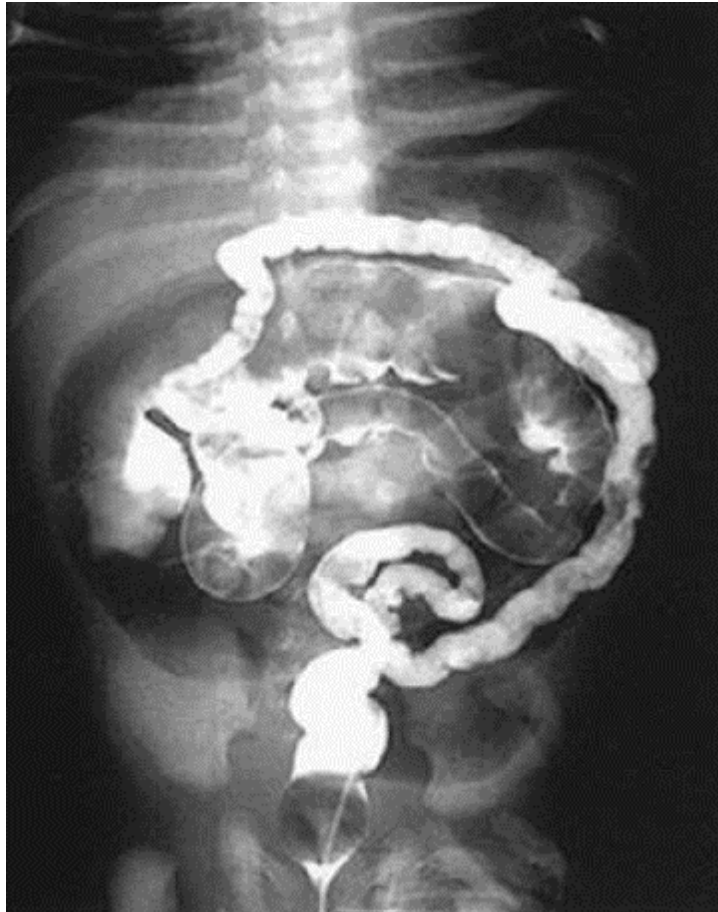


SOID : syndrome d'obstruction intestinal distal; RGO : reflux gastro-œsophagien; PBIG : prolifération de bactéries dans l'intestin grêle.

1. OOI, C.Y. et DURIE, P.R. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(3):175-185. 2. WILSCHANSKI, M. et DURIE, P. R. *Gut.* 2007;56(8):1153-1163. 3. KELLY, T. et BUXBAUM, J. *Dig Dis Sci.* 2015;60(7):1903-1913.



# Un iléus méconial peut être de nature simple ou complexe



Occlusion intestinale néonatale attribuable à l'épaississement du mucus et du méconium dans l'intestin grêle distal

**Simple** : incapacité d'évacuer le méconium sur une période de 48 heures sans autre complication

**Complexe** : présence d'une ou plusieurs des complications suivantes :

1. Atrésie intestinale
2. Microcôlon attribuable à l'incapacité d'évacuer le contenu luminal
3. Nécrose
4. Perforation (peut survenir en cas de péritonite méconiale ou de pseudokyste)

L'image montre un iléus méconial chez un nourrisson atteint de FK.

Reproduit de DE LISLE, R.C. et BOROWITZ, D. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013;3(9):a009753. Titulaire du droit d'auteur : Cold Spring Harbor Laboratory Press.

KELLY, T. et J. BUXBAUM. *Dig Dis Sci.* 2015;60(7):1903-1913.

# Un iléus méconial est plus fréquent en présence de mutations des classes 1 à 3, et il est généralement fatal s'il n'est pas traité

## Facteurs de risque

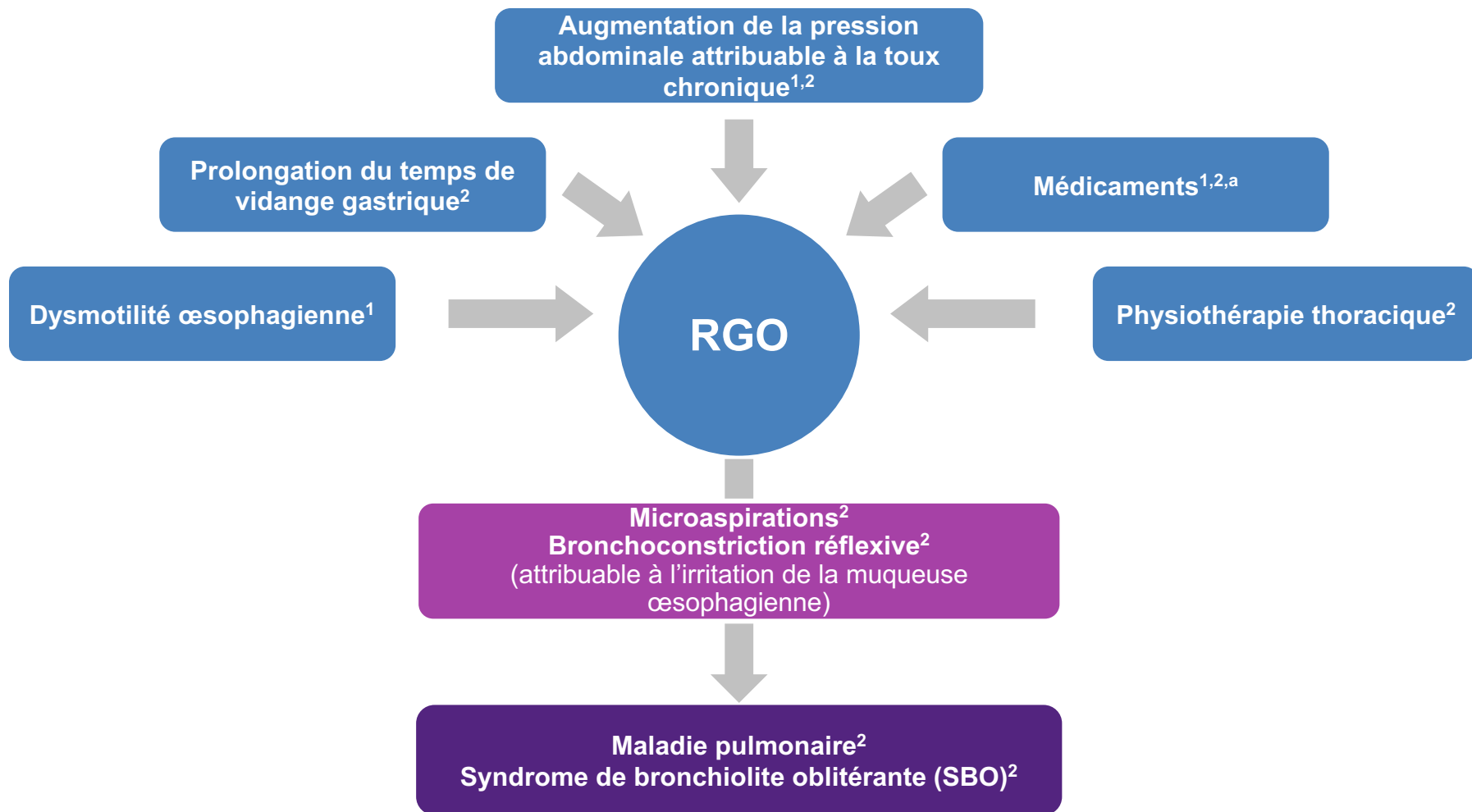
- Prévalence plus élevée en présence de mutations de classe 1, 2 ou 3 sur les deux allèles<sup>1</sup>
- Les études d'associations pangénomiques comptent pour environ 17 % de la variabilité phénotypique<sup>2</sup>, ce qui laisse croire qu'il existe des facteurs non liés à la protéine CFTR (gènes modificateurs candidats : *MSRA*, *ADIPOR2*, *SLC4A4*, *SLC6A14*, *SLC26A9*)<sup>3</sup>

## Prise en charge<sup>4</sup>

- Lavements hyperosmolaires, décompression nasogastrique, antibiotiques et hydratation intraveineuse
- En cas d'échec, on a recours à des approches chirurgicales
- La prise en charge est énergique; un iléus méconial est généralement fatal s'il n'est pas traité

1. WILSCHANSKI, M. et DURIE, P. R. *Gut*. 2007;56(8):1153-1163. 2. GELFOND, D. et BOROWITZ, D. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(4):333-342. 3. KNOWLES, M.R. et DRUMM, M. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(12):a009548. 4. KELLY, T. et BUXBAUM, J. *Dig Dis Sci*. 2015;60(7):1903-1913.

# Il existe plusieurs causes de reflux gastro-œsophagien (RGO), lequel est associé à une aggravation de la maladie pulmonaire chez les patients souffrant de FK



<sup>a</sup>Y compris, sans s'y limiter, l'aminophylline, les antibiotiques, les bronchodilatateurs, la progestérone, les alpha-adrénergiques, les analgésiques opioïdes et les bloqueurs des canaux calciques qui diminuent la pression au niveau du sphincter inférieur<sup>1,2</sup>.

1. LAVELLE, L.P. et coll. *Radiographics*. 2015;35(3):680-695. 2. KELLY, T. et BUXBAUM, J. *Dig Dis Sci*. 2015;60(7):1903-1913.

# Symptômes, facteurs de risque et prise en charge du RGO

## Symptômes

- Brûlures d'estomac
  - Régurgitations acides
  - Dysphagie
  - Dyspepsie
- Rapportés chez 21 % à 63 % des patients atteints de RGO<sup>1,2</sup>

## Facteurs de risque

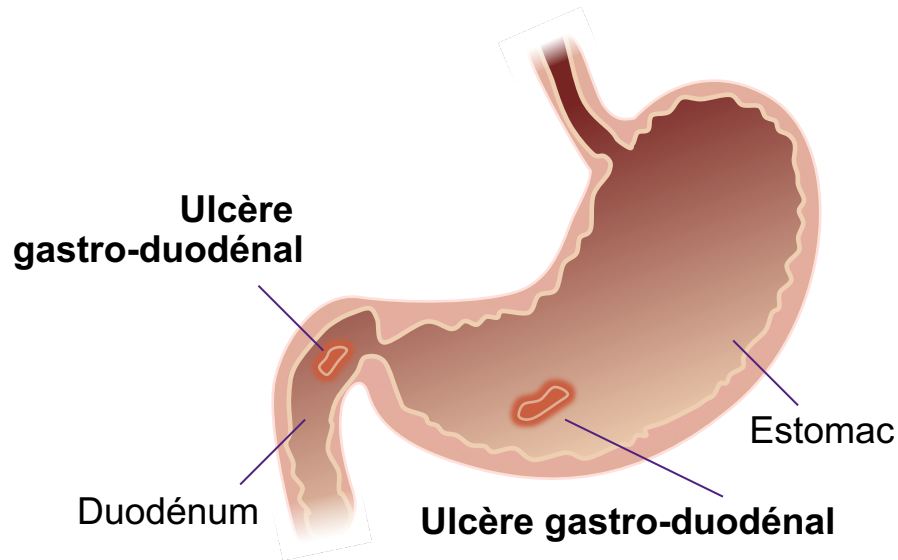
- Maladie pulmonaire<sup>3</sup>
- Greffe<sup>3</sup>
  - 50 % des patients souffrent d'un RGO après une greffe; parmi eux, 25 % souffrent d'un RGO non acide
- SBO?<sup>3</sup>

## Prise en charge des symptômes<sup>3,4</sup>

- RGO acide : inhibiteurs de la pompe à protons ou antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub>
- RGO non acide : peut exiger une fundoplication chirurgicale
- La prise d'antiacides ne diminue pas l'aspiration du contenu gastrique et ne traite pas le SBO
- La fundoplication est souvent utilisée en cas de RGO non maîtrisé<sup>5</sup> ou consécutif à une greffe

1. SABATI, A.A. et coll. *J Cyst Fibros.* 2010;9(5):365-370. 2. SCOTT, R.B. et coll. *J Pediatr.* 1985;106(2):223-227. 3. KELLY, T. et BUXBAUM, J. *Dig Dis Sci.* 2015;60(7):1903-1913. 4. MOUSA, H.M. et WOODLEY, F.W. *Curr Gastroenterol Rep.* 2012;14(3):226-235. 5. SHEIKH, S.I et coll. *Pediatr Pulmonol.* 2013;48(6):556-562.

# Un ulcère gastro-duodéal lié à une acidité excessive peut se former chez les patients atteints de FK

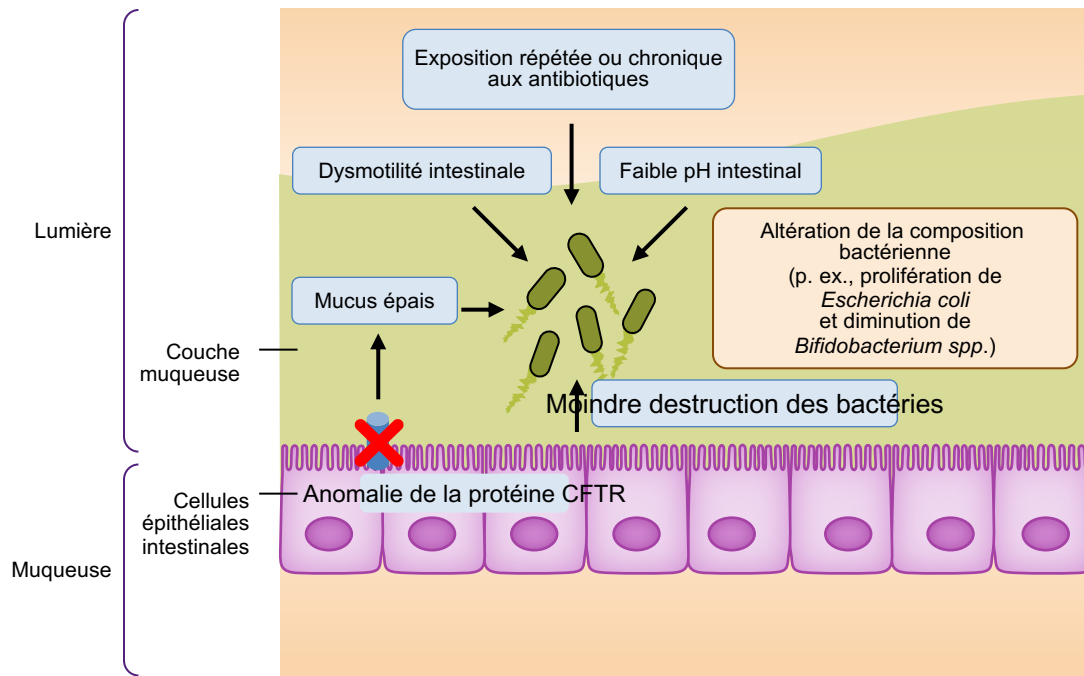


- Cause : hypersécrétion gastrique et diminution de la production d'ions  $\text{HCO}_3^-$ <sup>1-3</sup>
- Des ulcères gastro-duodéaux sont signalés chez 10 % des patients atteints de FK à l'autopsie<sup>1-3</sup>
  - La plupart des études ont été réalisées avant la commercialisation des inhibiteurs de la pompe à protons<sup>3</sup>

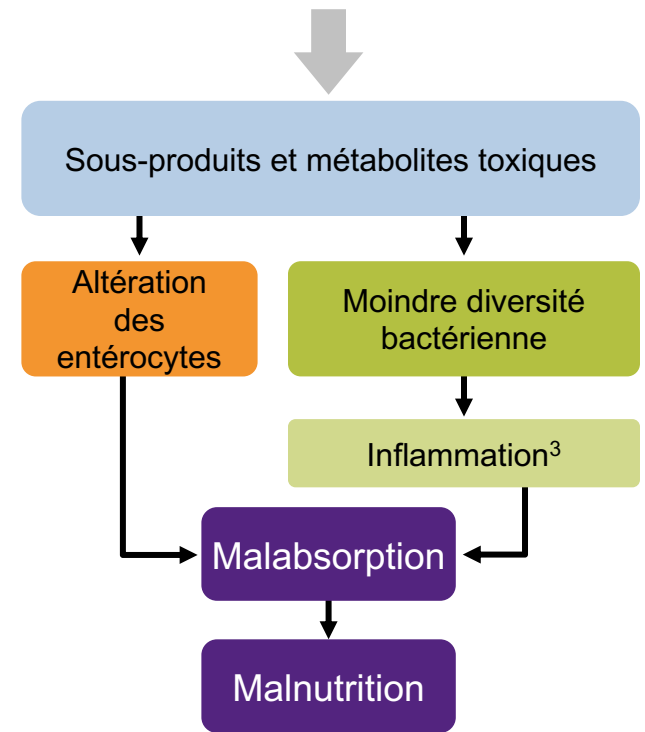
# La prolifération de bactéries dans l'intestin grêle (PBIG) est fréquente et multifactorielle chez les patients atteints de FK

- Signalée chez 30 % à 55 % des patients atteints de FK<sup>1</sup>
- Symptômes : douleur/distension abdominale et diarrhée<sup>1</sup>.

## Physiopathologie de la PBIG<sup>2</sup>



## Conséquences de la PBIG<sup>1</sup>

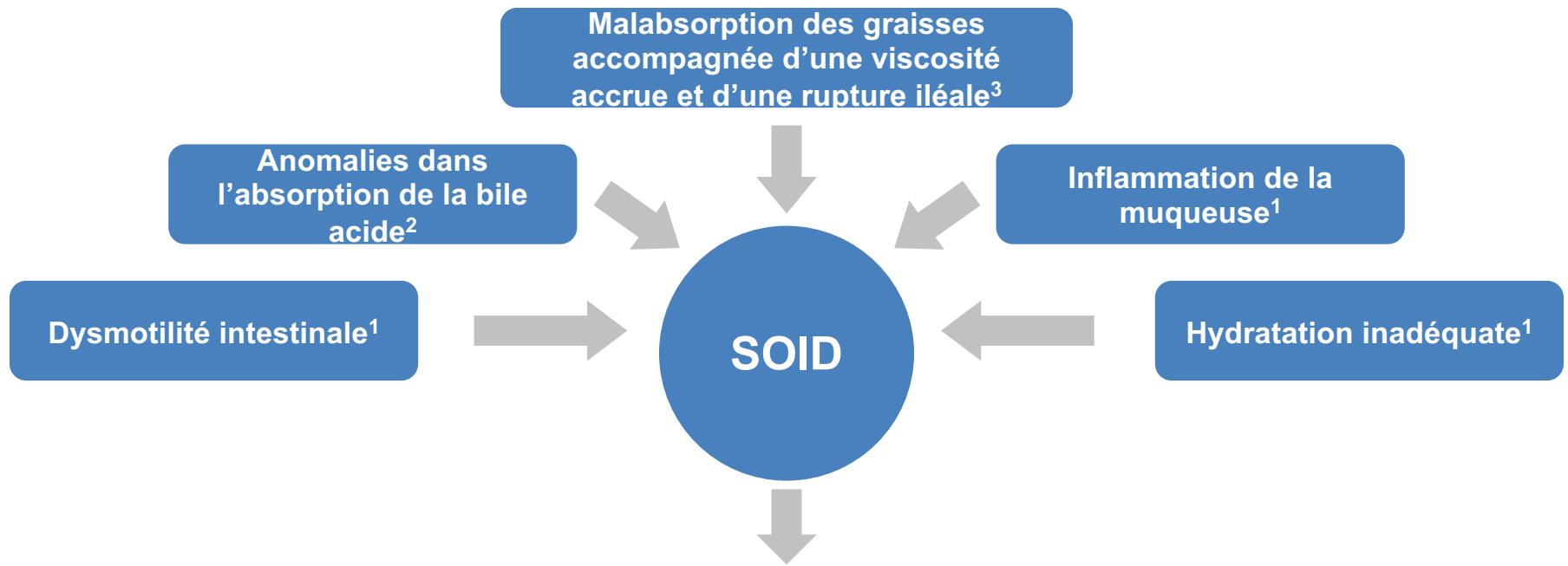


Reproduit avec l'autorisation de Macmillan Publishers Ltd : OOI, C.Y. et DURIE, P.R. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(3):175-185. © 2016.

1. GELFOND, D. et BOROWITZ, D. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(4):333-342. 2. OOI, C.Y. et DURIE, P.R. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(3):175-185. 3.

DE LISLE, R.C. et BOROWITZ, D. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013;3(9):a009753.

# Plusieurs facteurs participent à l'apparition du syndrome d'obstruction intestinal distal (SOID)



- Occlusion complète ou partielle de l'appendice iléo-cæcal par des matières fécales<sup>1</sup>.
  - Comme la masse fécale est fortement rattachée aux cryptes et villosités, elle est difficile à retirer
- Signes et symptômes<sup>1</sup> : douleurs et crampes abdominales, distension et masse palpable dans le quadrant inférieur droit de l'abdomen.

1. GELFOND, D. et BOROWITZ, D. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(4):333-342. 2. COLOMBO, C. et coll. *J Cyst Fibros*. 2011;10(Suppl 2):S24-S28. 3. BROWN, N.J. et coll. *Gut*, 1990;31(10):1126-1129.

# Le SOID compte plusieurs facteurs de risque et exige une prise en charge rapide et énergique

## Facteurs de risque

- Mutation de classe 1-3
- Insuffisance pancréatique
- Déshydratation
- Antécédents d'iléus méconial
- Épisodes antérieurs de SOID
- Greffe d'organe
- Diabète lié à la FK

## Prise en charge des symptômes

- SOID grave : hospitalisation avec réhydratation i.v. et aspiration nasogastrique
- Lavement par gastrografine (radio-opaque) en vue d'un lavement rétrograde hydrostatique; cependant, la gastrografine peut causer des complications graves liées au transfert liquidien
  - L'administration de diatrizoate dans le cæcum constitue une approche de rechange
- Mesures préventives : traitement laxatif d'entretien et hydratation adéquate



# Invagination

## Intestin normal



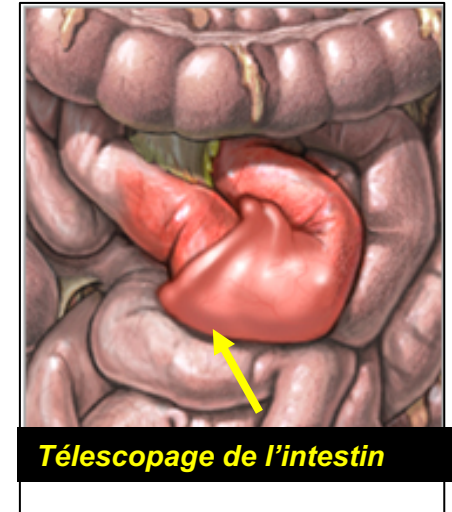
ADAM.



## Physiopathologie<sup>1</sup>

- Sécrétions épaissies
- Altération de la motilité
- Modification de l'épaisseur des intestins
- Dilatation de l'appendice

## Invagination



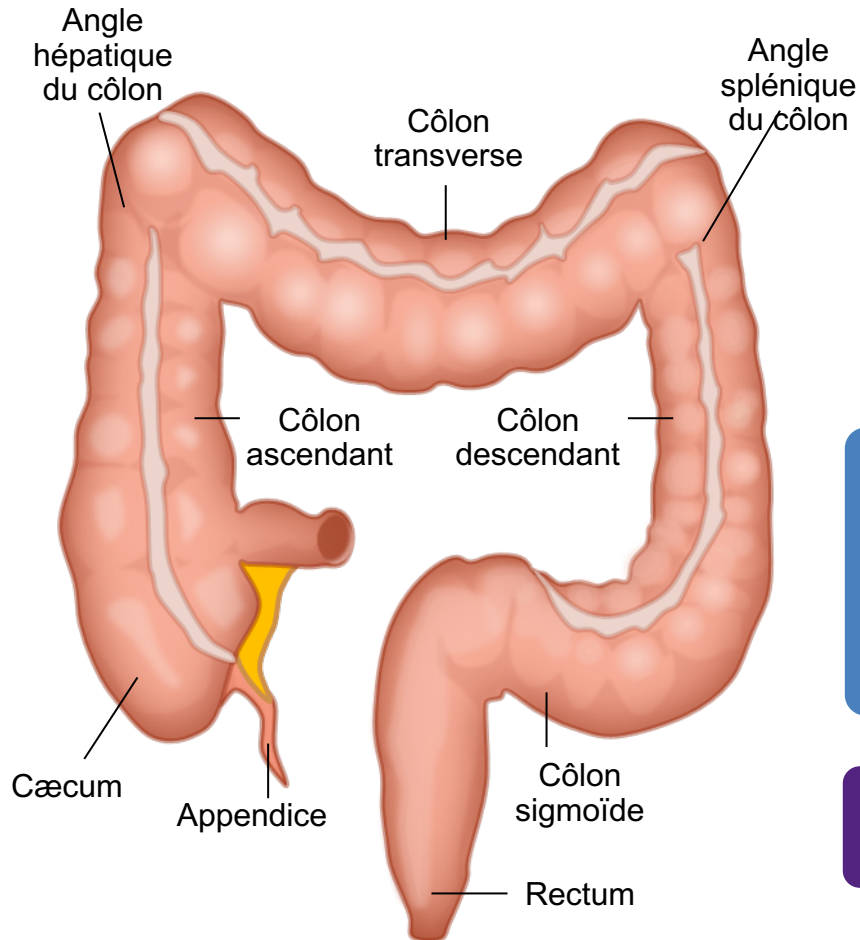
ADAM.

## Tableau clinique et symptômes

- Incidence 10 à 20 fois plus élevée chez les patients atteints de FK, comparativement à la population générale, une obstruction de l'intestin grêle étant observée dans 25 % des cas<sup>2</sup>
- Chez les adultes, peut être confondue avec un SOID; disparaît souvent spontanément<sup>3</sup>
- Symptômes : crampes abdominales douloureuses, vomissements, masse palpable, saignements rectaux<sup>4</sup>

1. NASH, E.F. et coll. *Dig Dis Sci.* 2011;56(12):3695-3700. 2. WILSCHANSKI, M. et DURIE, P. R. *Gut.* 2007;56(8):1153-1163. 3. KELLY, T. et BUXBAUM, J. *Dig Dis Sci.* 2015;60(7):1903-1913. 4. LAVELLE, L.P. et coll. *Radiographics.* 2015;35(3):680-695.

# Chez les patients atteints de FK, il faut distinguer la constipation/constipation opiniâtre\* d'un SOID



- Contenu intestinal visqueux<sup>1</sup>
- Dysmotilité<sup>2</sup>
- Diminution de la sécrétion d'eau causée par l'anomalie de la protéine CFTR<sup>2</sup>

## Constipation

- Fécalome graduel du côlon entier<sup>3</sup>
- Commence dans le côlon sigmoïde et s'étend en direction proximale<sup>2</sup>
- Moindre gravité et plus longue durée<sup>2</sup>

## SOID

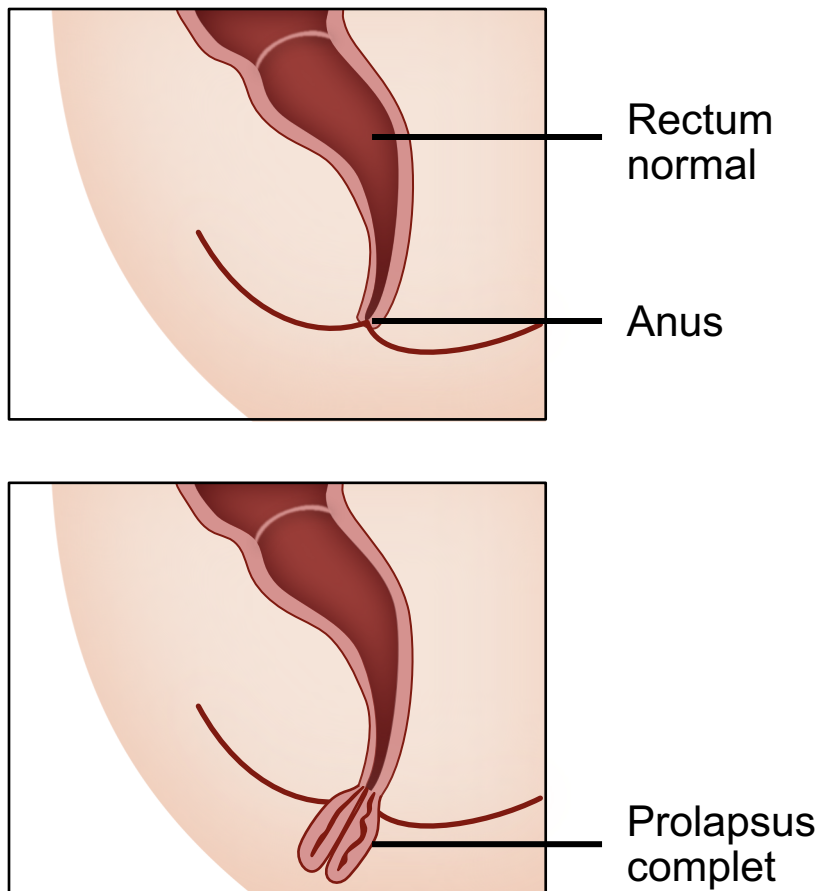
- Commence dans l'iléon terminal et s'étend de façon distale<sup>2</sup>
- Apparition subite<sup>3</sup>

Apparition concomitante ou indépendante<sup>2</sup>  
Prise en charge similaire avec des laxatifs<sup>1-3</sup>

\* Constipation opiniâtre grave ou constipation réfractaire<sup>3</sup>.

1. KELLY, T. et J. Buxbaum. *Dig Dis Sci.* 2015;60(7):1903-1913. 2. GELFOND, D. et BOROWITZ, D. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(4):333-342. 3. VAN DER DOEF, H.P. et coll. *Curr Gastroenterol Rep.* 2011;13(3):265-270.

# La toux et la constipation peuvent causer un prolapsus rectal chez les patients atteints de FK



Résultat de la pression intra-abdominale causée par la toux et l'effort intense dû à la constipation



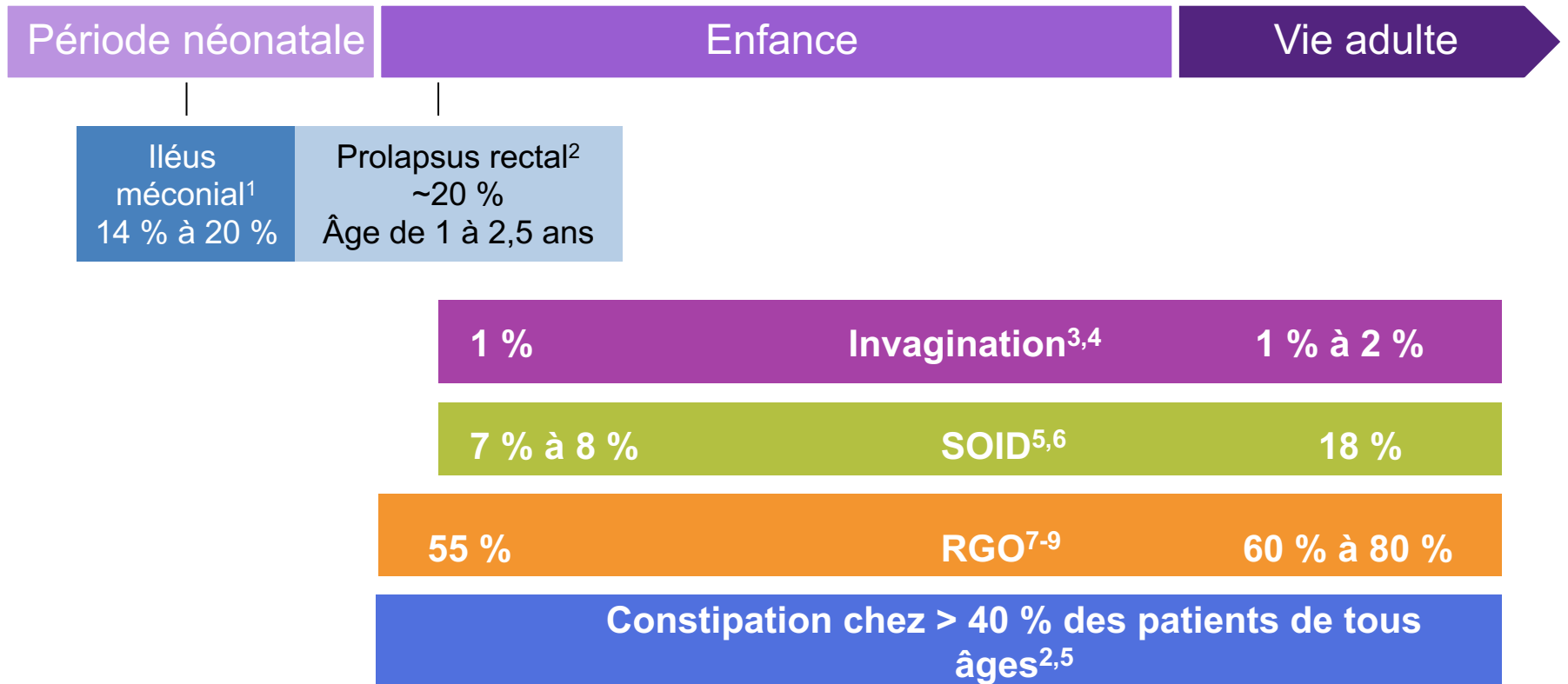
Peut causer un saignement et être difficile à atténuer, en plus d'être douloureux



Généralement pris en charge de façon conservatrice chez les patients atteints de FK

# Évolution naturelle des manifestations gastro-intestinales chez les patients atteints de FK

# Les manifestations gastro-intestinales de la FK sont courantes pendant toute la vie des patients

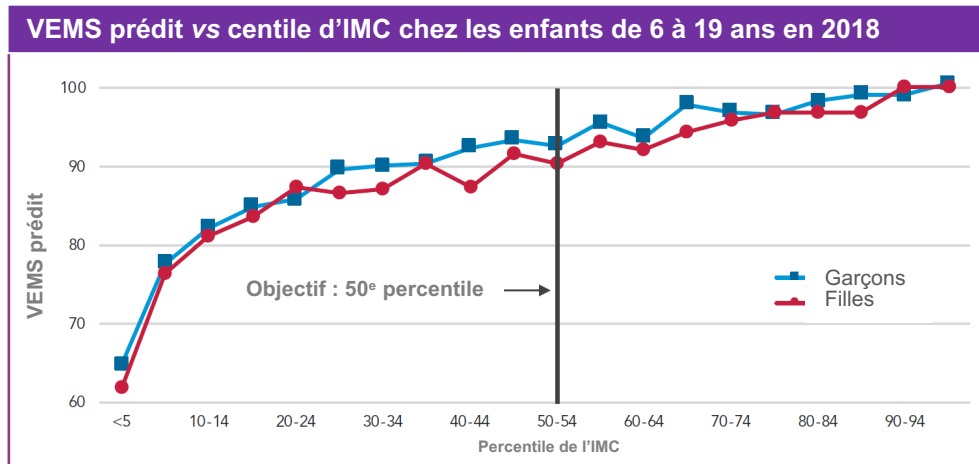


- Une insuffisance pancréatique est observée chez 70 % des nourrissons au moment du dépistage, et 25 % des enfants qui n'en sont pas atteints à la naissance en souffriront avant l'âge de 3 ans<sup>2</sup>.

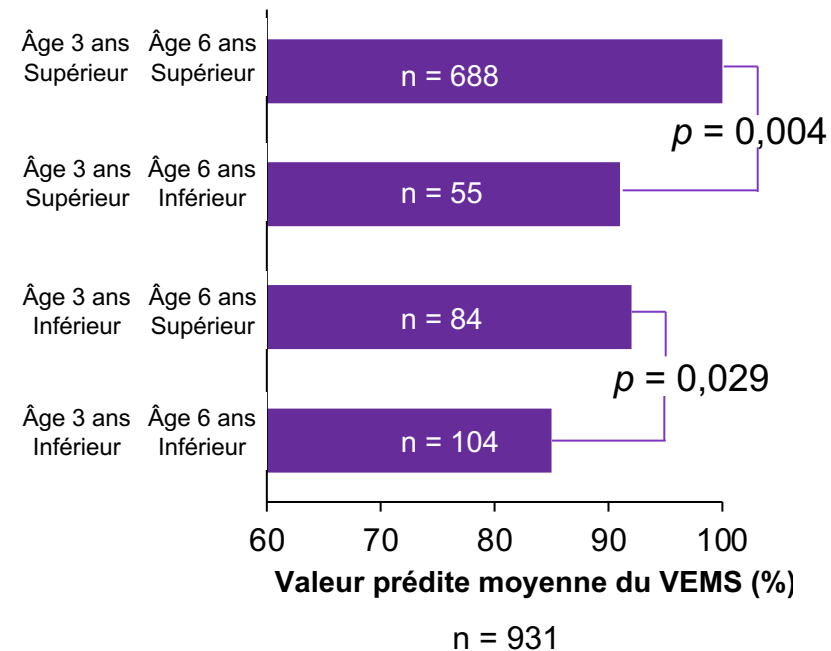
1. OOI, C.Y. et DURIE, P.R. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(3):175-185. 2. KELLY, T. et BUXBAUM, J. *Dig Dis Sci*. 2015;60(7):1903-1913. 3. WILSCHANSKI, M. et DURIE, P. R. *Gut*. 2007;56(8):1153-1163. 4. HOLSCLAW, D.S. et coll. *Pediatrics*. 1971;48(1):51-58. 5. VAN DER DOEF, H.P. et coll. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011;13(3):265-270. 6. DRAY, X. et coll. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(6):498-503. 7. BRODZICKI, J. et coll. *Med Sci Monit*. 002;8(7):CR529-CR537. 8. DIMANGO, E. et coll. *BMC Pulm Med*. 2014;14:21. 9. LEDSON, M.J. et coll. *J R Soc Med*. 1998;91(1):7-9.

# Croissance et état nutritionnel associés à la fonction pulmonaire des patients atteints de FK

Un IMC plus élevé est associé à un meilleur VEMS chez les enfants atteints de FK âgés de 6 à 19 ans (données des É.-U.)<sup>1</sup>



PPA > 10<sup>e</sup> centile à 3 et à 6 ans associé à un meilleur VEMS à 6 ans chez les enfants atteints de FK<sup>2</sup>

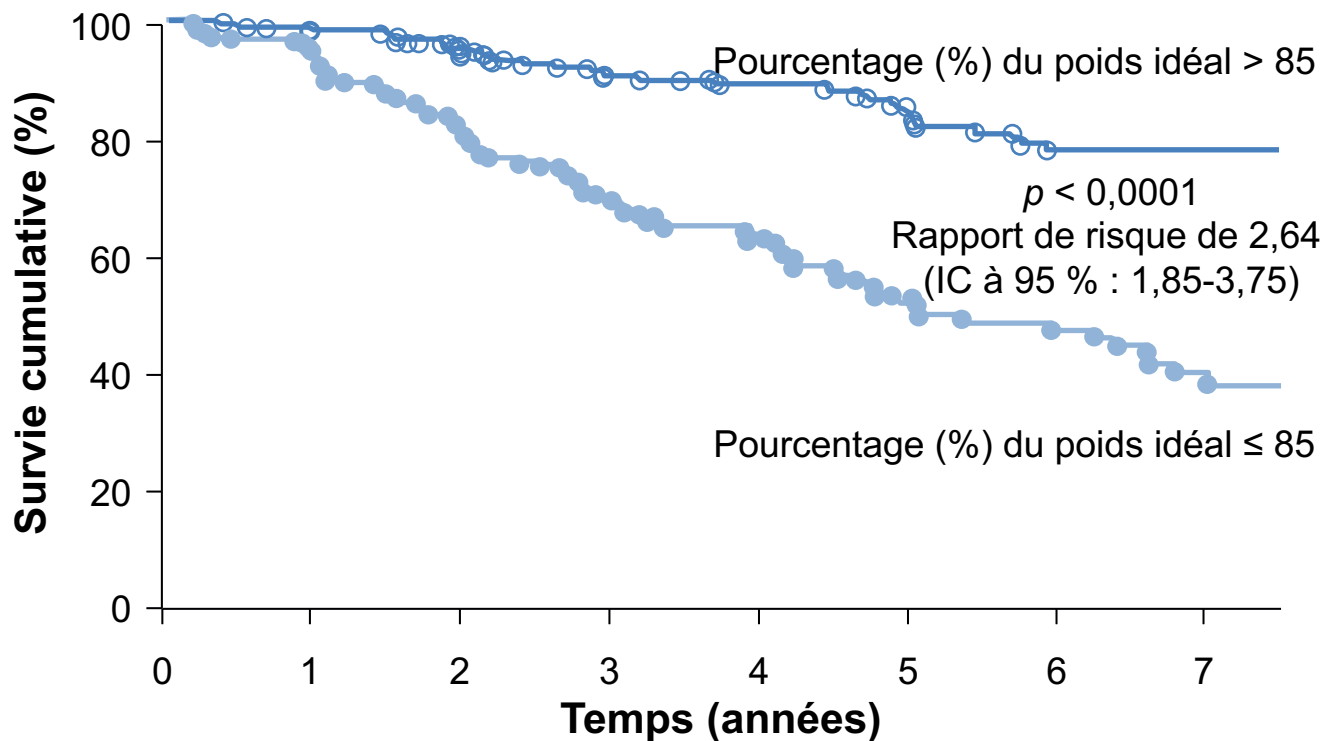


IMC : indice de masse corporelle; VEMS : volume expiratoire maximal par seconde; PPA : poids pour l'âge.

1. Rapport annuel des données du registre de la CFF, 2018. Bethesda (Maryland): CFF; 2019. 2. KONSTAN, M. coll. *J Pediatr*, 2003;142(6):624-630.

# Un faible poids corporel est un facteur prédictif de mortalité chez les patients atteints de FK

Survie par pourcentage de poids idéal



Patients à risque :

Pourcentage (%) du poids idéal > 85	364	211	135	53
Pourcentage (%) du poids idéal $\leq$ 85	220	108	57	17

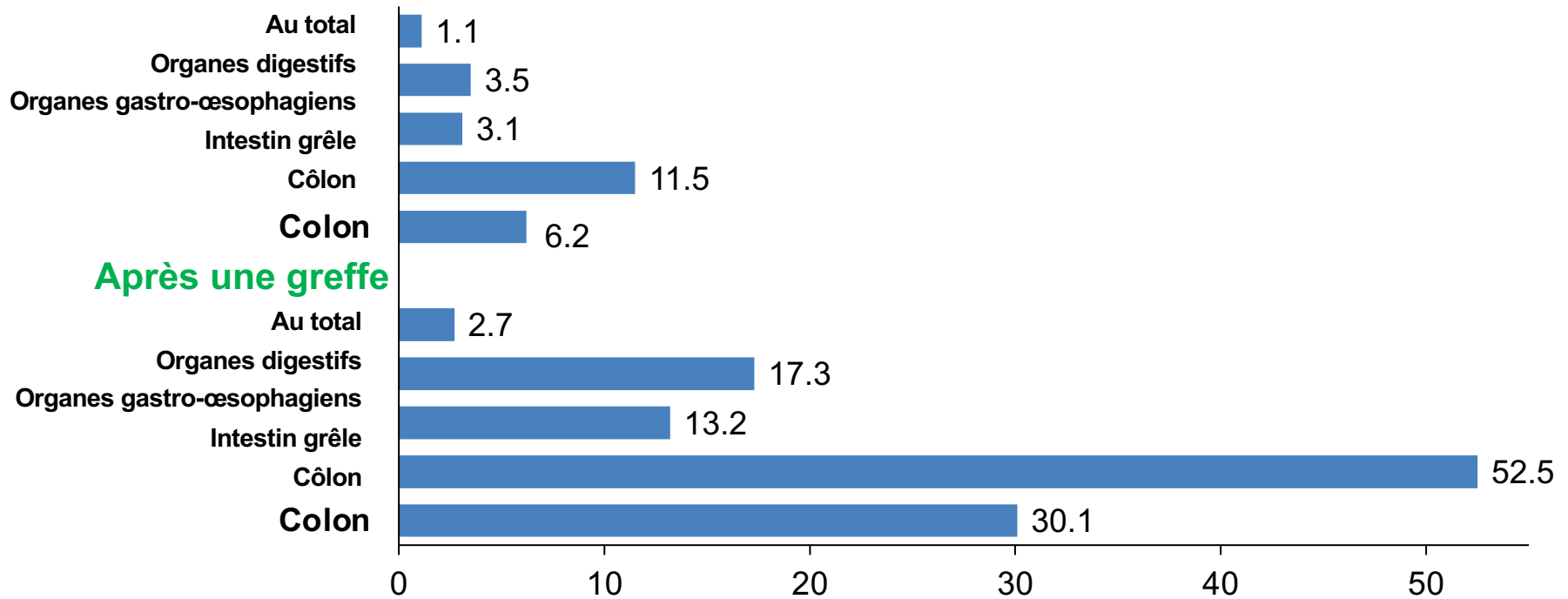
# Fibrose kystique et cancer gastro-intestinal



# Les patients atteints de FK ayant ou non subi une greffe de poumon présentent un risque accru de cancers gastro-intestinaux

Rapport d'incidence des cancers gastro-intestinaux chez les patients atteints de FK, comparativement à la population générale des États-Unis : 1990 à 2009

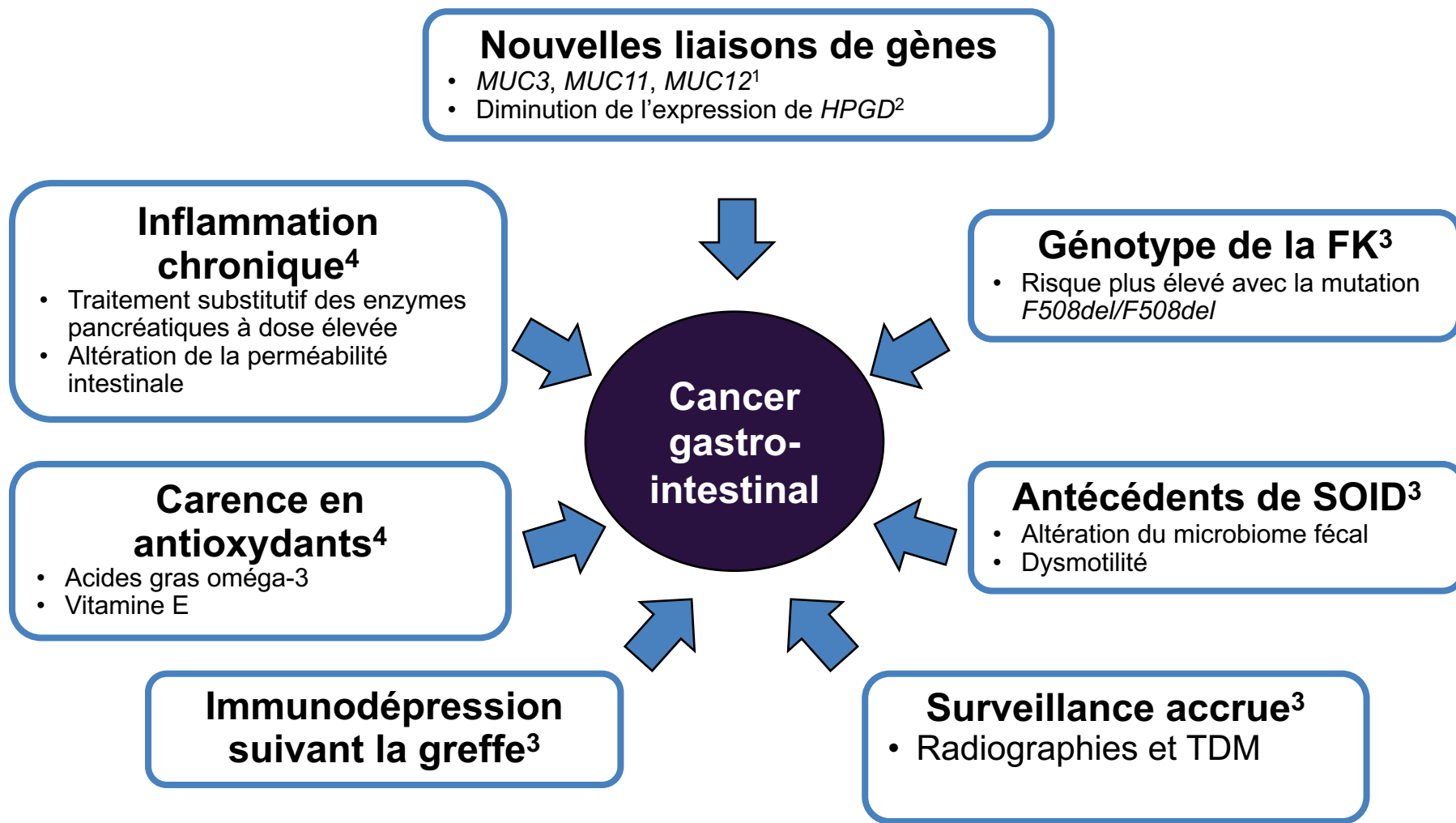
## Sans greffe



## Rapport d'incidence normalisé

- Un rapport d'incidence de 1 indique que l'incidence est la même chez les patients atteints de FK et la population générale
- Un rapport d'incidence supérieur à 1 indique que l'incidence est plus élevée chez les patients atteints de FK

# On ignore quels sont les facteurs sous-jacents du risque accru de cancer gastro-intestinal, mais certains facteurs potentiels ont été ciblés



TDM : tomodensitométrie.

1. HERNANDEZ-JIMENEZ, I. et coll. *J Cyst Fibros.* 2008;7(5):343-346. 2. DE LISLE, R.C. et BOROWITZ, D. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013;3(9):a009753. 3. MAISONNEUVE, P. et coll. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(2):122-129. 4. ALEXANDER, C.L. et coll. *J Cyst Fibros.* 2008;7(1):1-6.

# Sommaire

- Les manifestations gastro-intestinales de la FK apparaissent tôt et perdurent tout au long de la vie des patients.
- Les manifestations gastro-intestinales sont de plus en plus reconnues comme une cause de morbidité chez les patients atteints de FK, notamment parce que l'espérance de vie de ces personnes augmente.
- Avec le vieillissement de la population de patients atteints de FK, le risque de cancer augmente.

## Question interactive 1

Où trouve-t-on la protéine CFTR dans le tractus gastro-intestinal?

- A. Cellules du canal de Wharton et du canal de Sténon
- B. Cellules canalaire de la glande sous-muqueuse œsophagienne
- C. Muqueuse gastrique de l'estomac
- D. Cellules épithéliales de l'intestin grêle
- E. Toutes ces réponses

## Question interactive 1

Où trouve-t-on la protéine CFTR dans le tractus gastro-intestinal?

- A. Cellules du canal de Wharton et du canal de Sténon
- B. Cellules canalaire de la glande sous-muqueuse œsophagienne
- C. Muqueuse gastrique de l'estomac
- D. Cellules épithéliales de l'intestin grêle
- E. Toutes ces réponses

## Question interactive 2

Quelle est la première complication gastro-intestinale à survenir chez les patients atteints de FK?

- A. RGO
- B. Iléus méconial
- C. SOID
- D. Prolapsus rectal
- E. Invagination

## Question interactive 2

Quelle est la première complication gastro-intestinale à survenir chez les patients atteints de FK?

- A. RGO
- B. Iléus méconial
- C. SOID
- D. Prolapsus rectal
- E. Invagination

## Question interactive 3

Comparativement à la population générale, l'incidence du cancer du côlon chez les patients atteints de FK est

- A. plus élevée
- B. plus faible
- C. identique



## Question interactive 3

Comparativement à la population générale, l'incidence du cancer du côlon chez les patients atteints de FK est

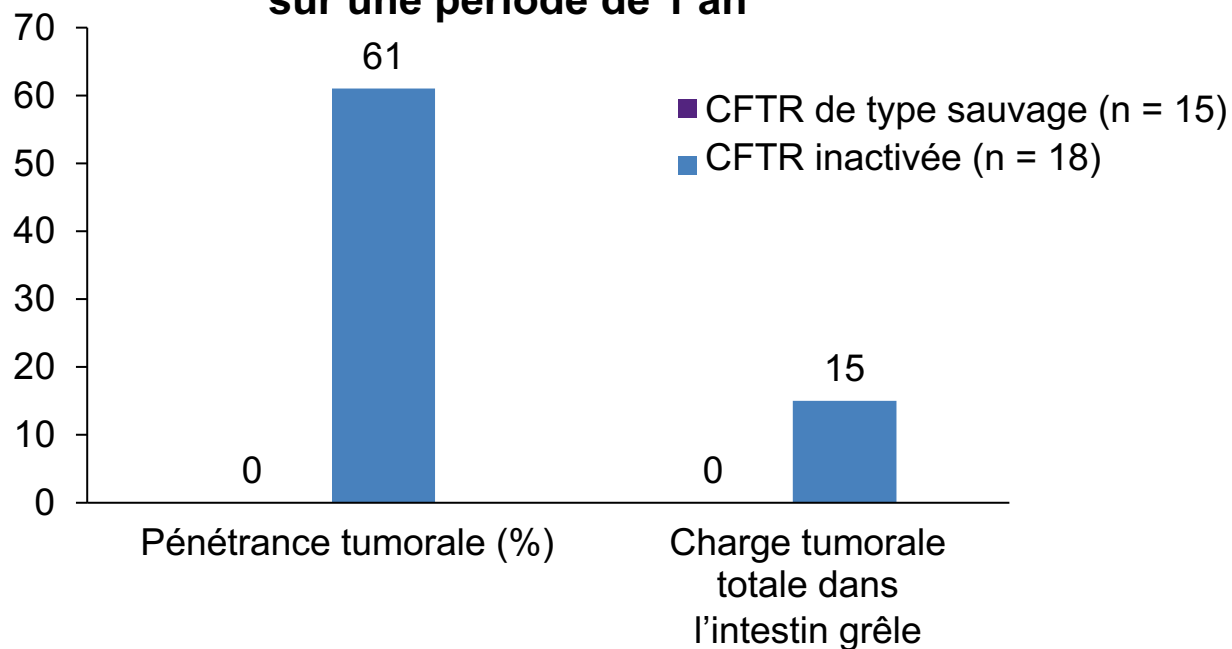
- A. plus élevée
- B. plus faible
- C. identique

# Renseignements complémentaires

# D'après les données tirées de modèles animaux, la protéine CFTR pourrait être un suppresseur de tumeur

- Le taux de tumeurs gastro-intestinales était plus élevé chez les souris dont la protéine CFTR spécifique du tractus gastro-intestinal était inactivée, comparativement aux souris de type sauvage

**Tumeurs intestinales observées dans des modèles murins sur une période de 1 an**



# D'après les données recueillies auprès de sujets humains, la protéine CFTR pourrait être un suppresseur de tumeur

- La faible expression de la protéine CFTR est associée à un faible taux de survie sans maladie (SSM) après trois ans chez les patients atteints d'un cancer colorectal
  - Taux encore plus faible chez les patients présentant un risque élevé de récurrence

## SSM chez les patients atteints d'un cancer colorectal réséqué par chirurgie d'après les degrés d'expression de la protéine CFTR

