

Maladie pulmonaire liée à la fibrose kystique

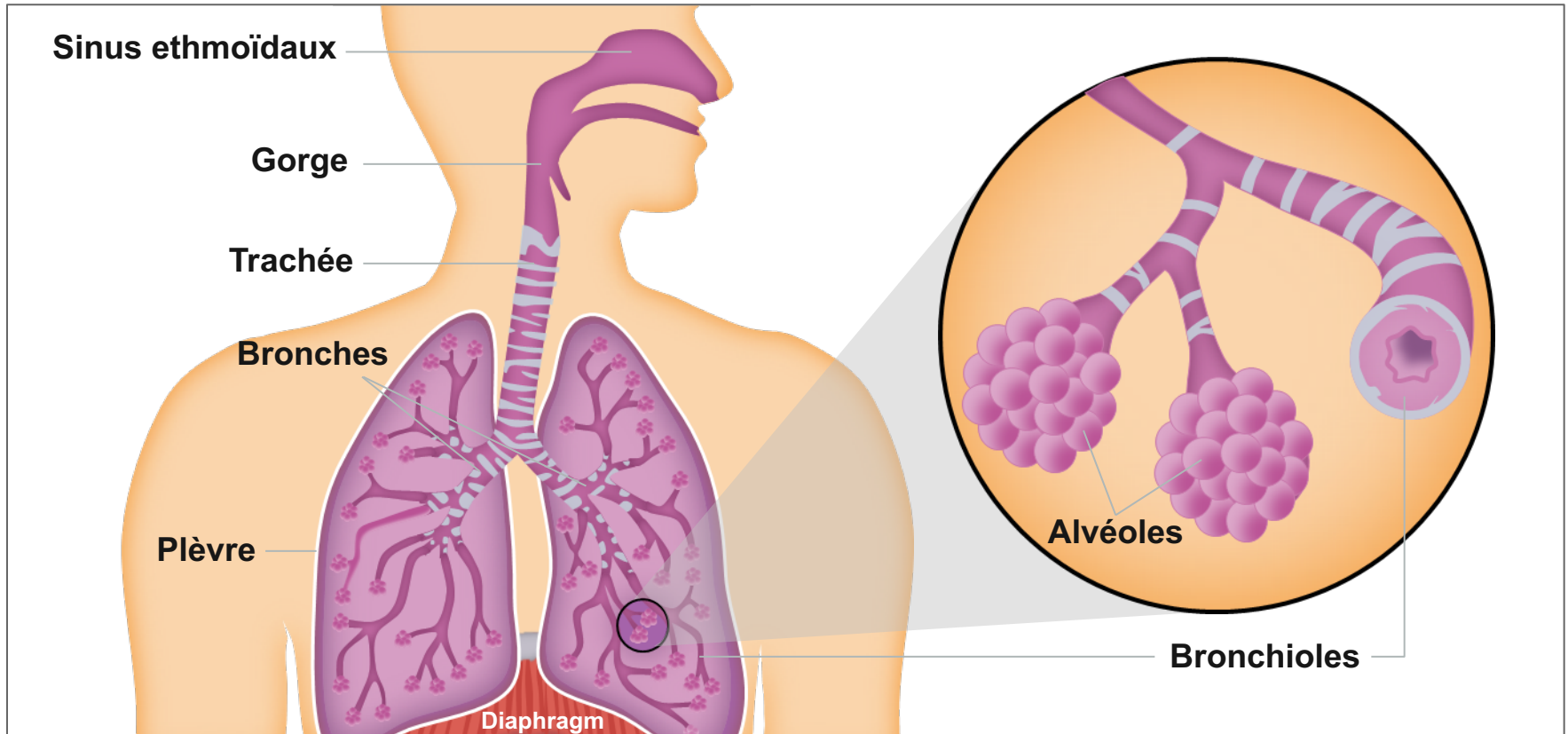


Objectifs

- Examiner le rôle des canaux codés par le gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique (*CFTR*) dans l'apparition de la maladie pulmonaire liée à la fibrose kystique (FK)
- Explorer l'évolution naturelle et la progression de la maladie pulmonaire liée à la FK, notamment la relation avec l'état nutritionnel
- Examiner les répercussions des exacerbations pulmonaires et de l'écologie microbienne sur la maladie pulmonaire liée à la FK

Anatomie de l'appareil respiratoire

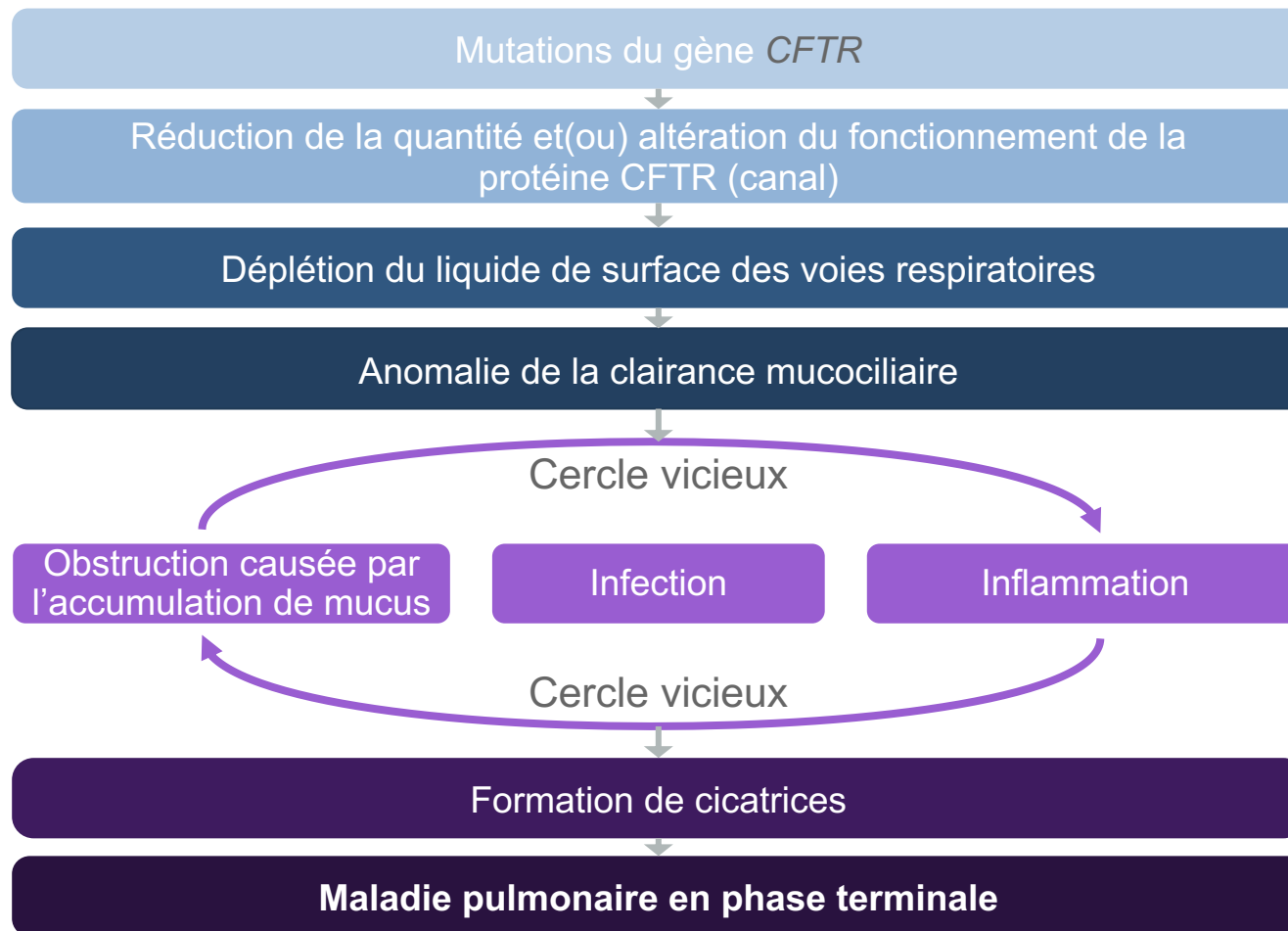
L'appareil respiratoire comporte les voies respiratoires, qui deviennent progressivement plus petites et se terminent par de minuscules sacs qu'on appelle des « alvéoles »



Rôle des canaux CFTR dans l'apparition de la maladie pulmonaire liée à la FK

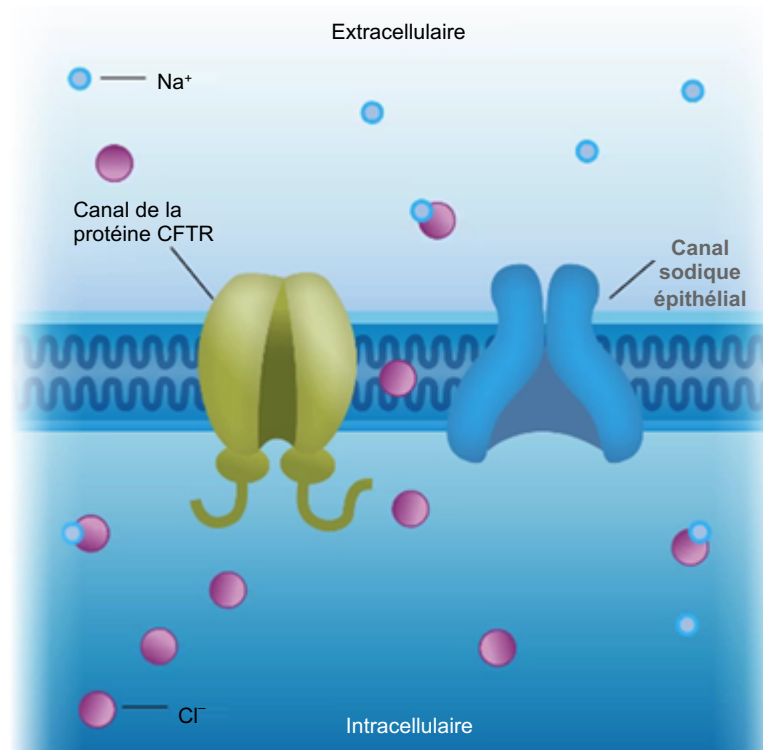


La cascade physiopathologique de la maladie pulmonaire liée à la FK peut mener à la maladie pulmonaire en phase terminale



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^{1, 2}



Les mutations du gène *CFTR* peuvent causer des anomalies des canaux CFTR, lesquels sont à l'origine de la FK³

CFTR : gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique.

1. MACDONALD, K. D. et coll. *Paediatr Drugs*, 2007, 9, 1–10; 2. GORALSK, J. L. et coll. *Curr Opin Pharmacol*, 2010, 10, 294–9; 3. ROWE, S. M. et coll. *N Engl J Med*, 2005, 352, 1992–2001



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

CFTR Quantité

Nombre de canaux CFTR à la surface de la cellule apicale

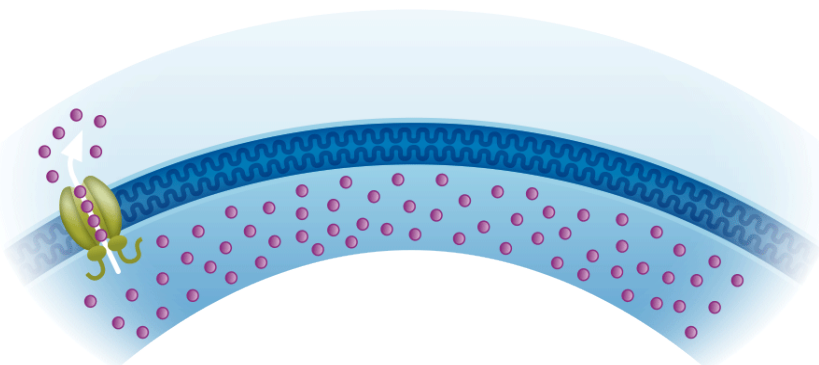
CFTR Fonctionnement

Probabilité d'ouverture du canal

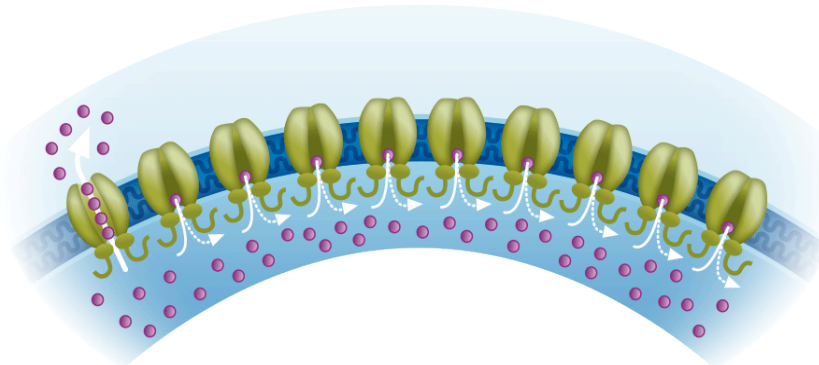


Conduction du canal

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

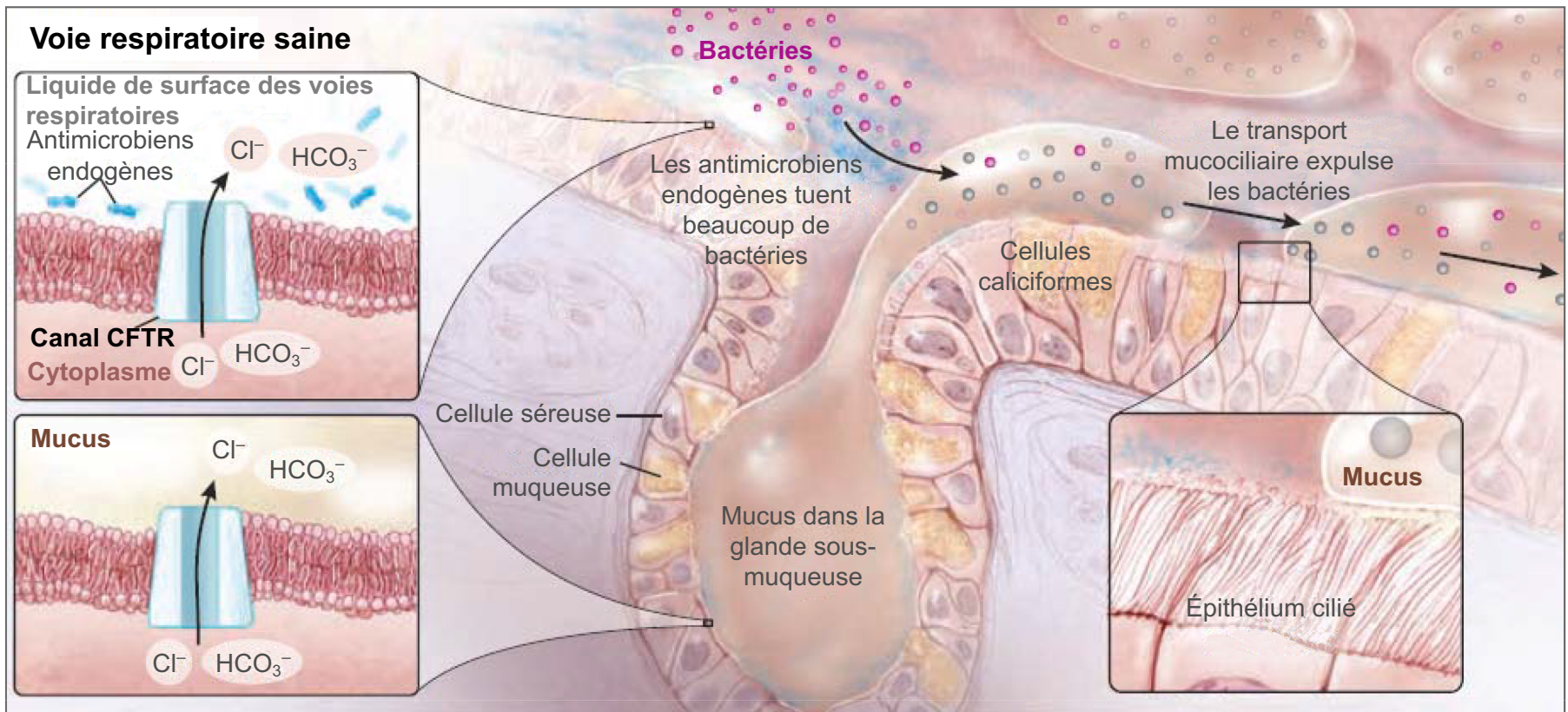


Mutations qui altèrent le **FONCTIONNEMENT** des protéines CFTR sur la surface de la cellule apicale



La clairance pulmonaire dans des voies respiratoires saines est un processus actif

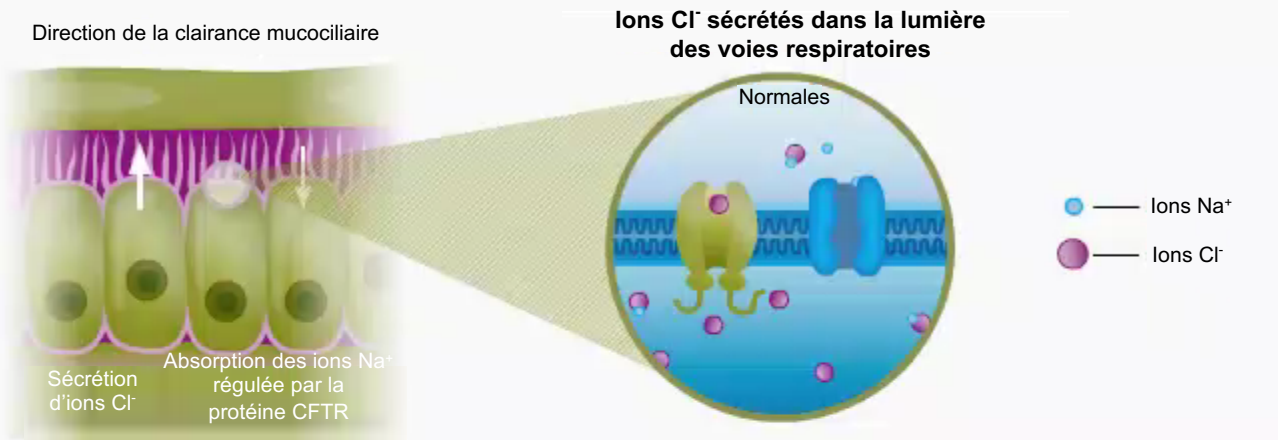
Les mécanismes de la clairance pulmonaire reposent sur l'association du liquide de surface des voies respiratoires, de la sécrétion et du transport de mucus, ainsi que de l'activité antimicrobienne qui, ensemble, préviennent les infections et la contamination



Des anomalies du gène *CFTR* réduisent le transport du chlorure dans les voies respiratoires des personnes atteintes de FK

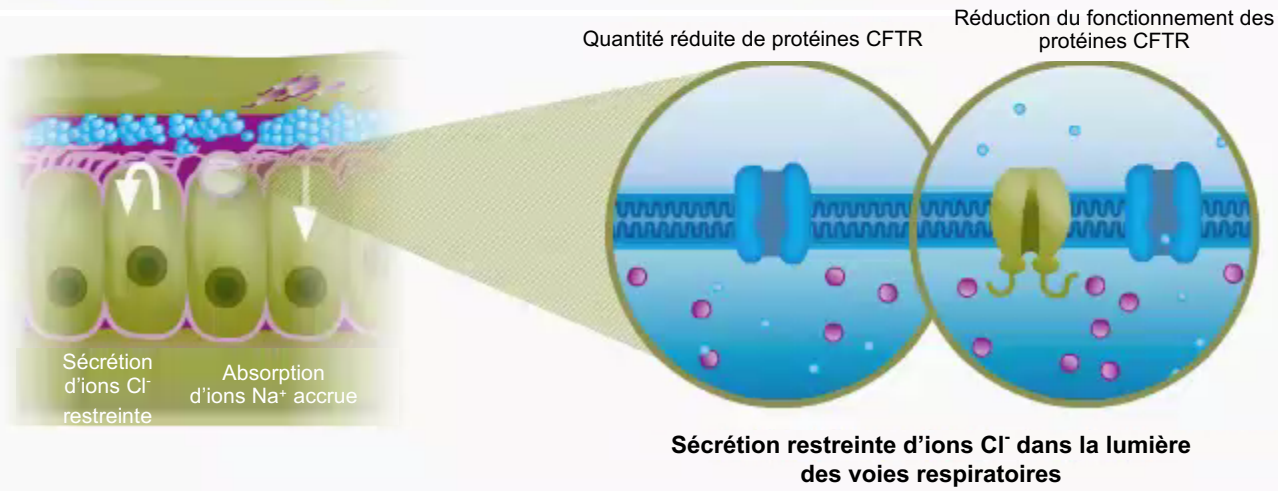
Personne non atteinte de FK

Quantité normale de liquide de surface des voies respiratoires^{1,2}



Personne atteinte de FK

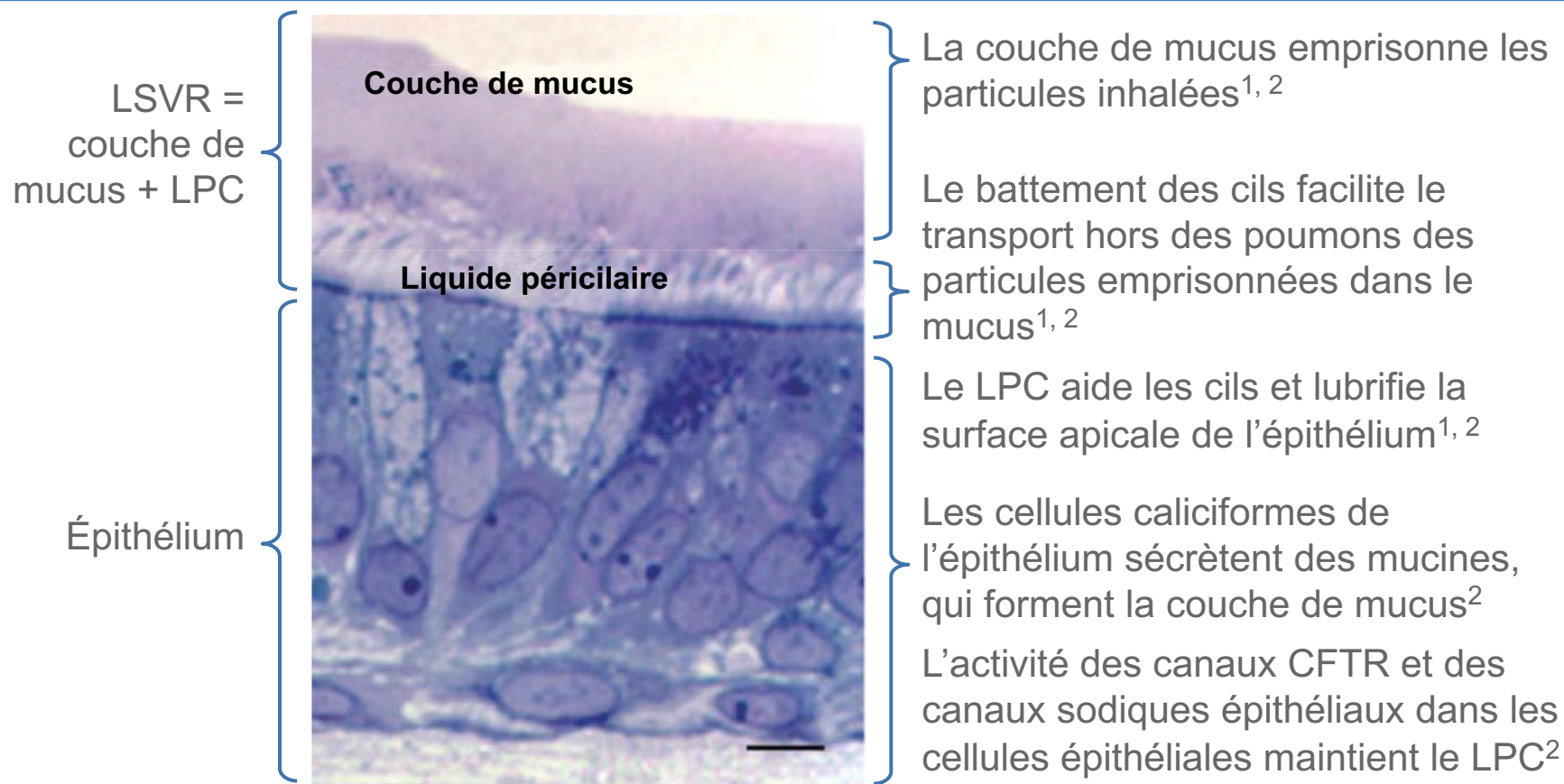
Déshydratation à la surface des voies respiratoires entraînant l'accumulation de mucus et de pathogènes^{1, 2}



1. ROWE, S. M. et coll. *N Engl J Med*, 2005;352:1992–2001; 2. PROESMANS, M. et coll. *Eur J Pediatr*, 2008;167:839–49; 3. BOUCHER, R. C. *Eur Respir J*, 2004;23:146–158

Le transport normal du mucus est essentiel à la clairance pulmonaire

L'élimination du mucus est la principale défense contre les agents infectieux et les particules toxiques inhalés¹

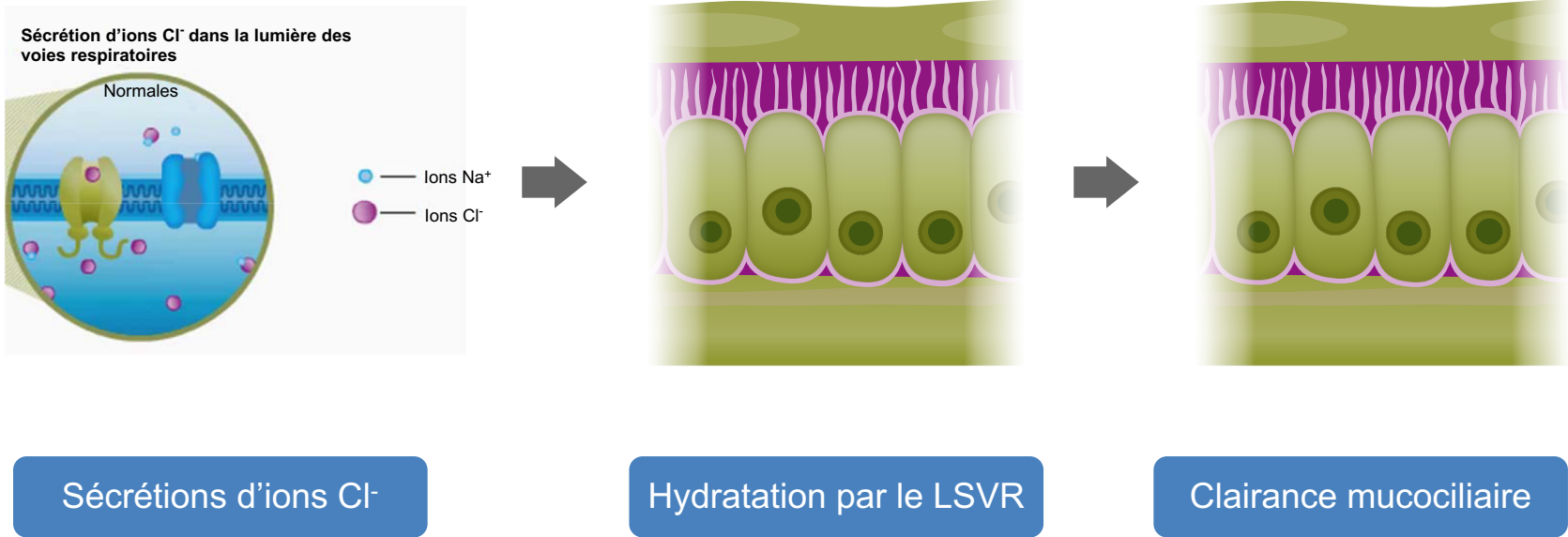


LSVR = liquide de surface des voies respiratoires; LPC = liquide périciliaire.

1. BUTTON, B. et coll. *Science*, 2012;337(6097):937-941. 2. STOLTZ, D. A. et coll. *N Engl J Med*, 2015;372(4):351-362.

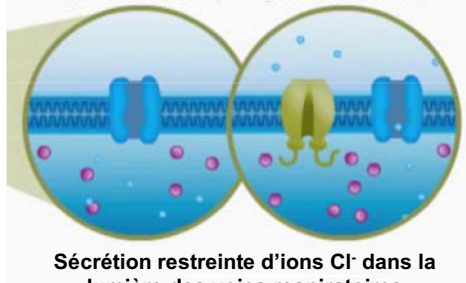


Un transport normal des ions Cl^- se traduit par un volume normal de LSVR et par une élimination efficace du mucus



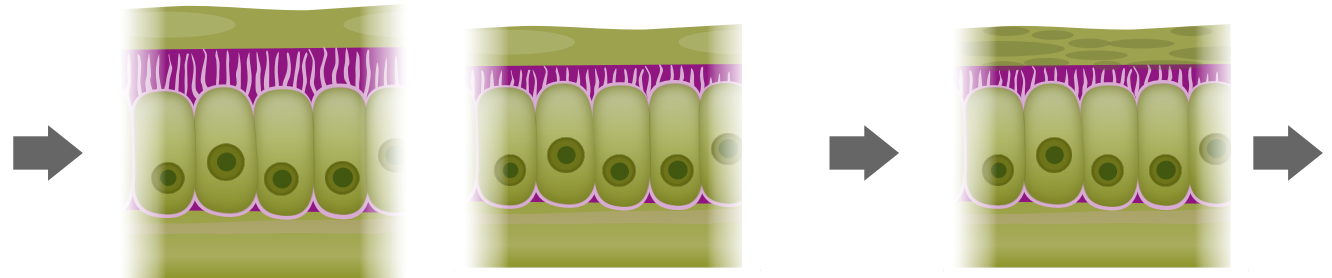
Un transport altéré des ions Cl^- entraîne l'appauvrissement du LSVR et une insuffisance de la clairance du mucus

Quantité réduite de protéines CFTR



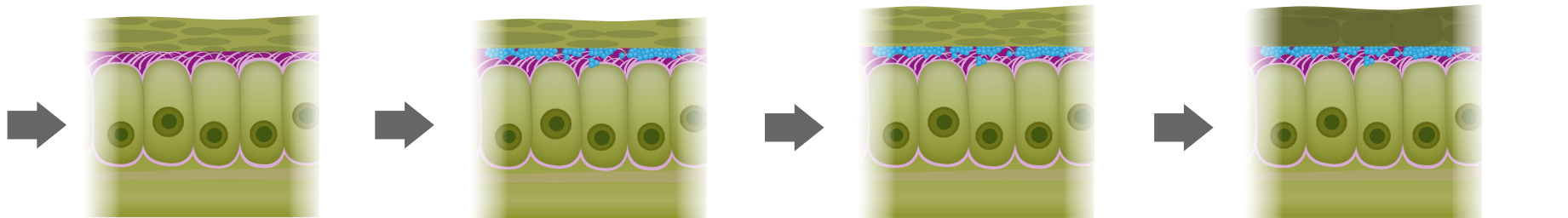
Sécrétion restreinte d'ions Cl^- dans la lumière des voies respiratoires

Diminution de la sécrétion des ions Cl^-



Appauvrissement du LSVR

Concentration de mucus



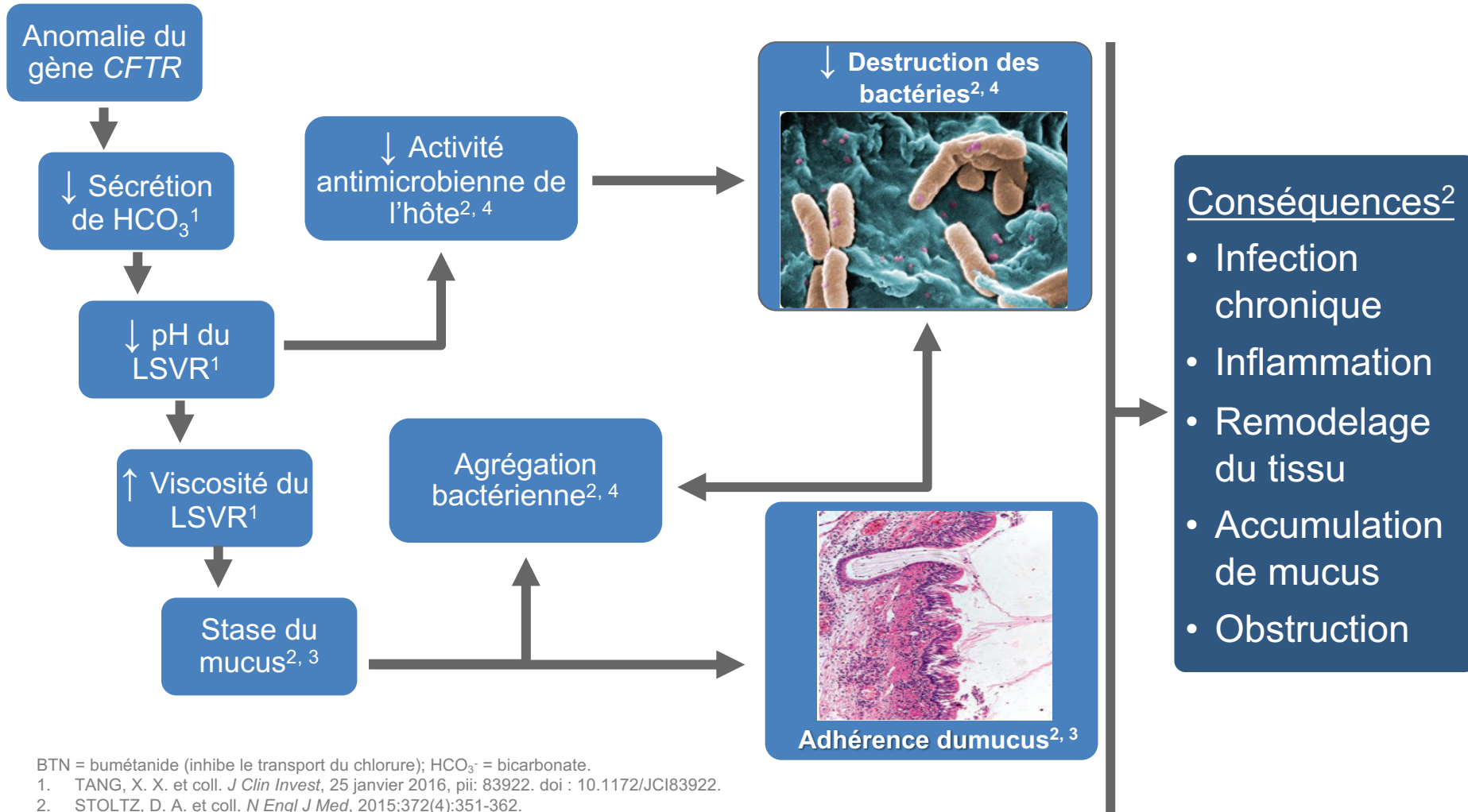
Effondrement du LPC et des cils

Clairance insuffisante du mucus

Épaississement et adhérence du mucus

Bouchon muqueux

Une anomalie du gène *CFTR* contribue à une stase du mucus et à la formation de plaques, à l'adhérence du mucus et à une agrégation bactérienne



BTN = bumétanide (inhibe le transport du chlorure); HCO₃⁻ = bicarbonate.

1. TANG, X. X. et coll. *J Clin Invest*, 25 janvier 2016, pii: 83922. doi : 10.1172/JCI83922.

2. STOLTZ, D. A. et coll. *N Engl J Med*, 2015;372(4):351-362.

3. HOEGGER, M. J. et coll. *Science*, 2014;345(6198):818-822.

4. STAUDINGER, B. J. et coll. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014;189(7):812-824..

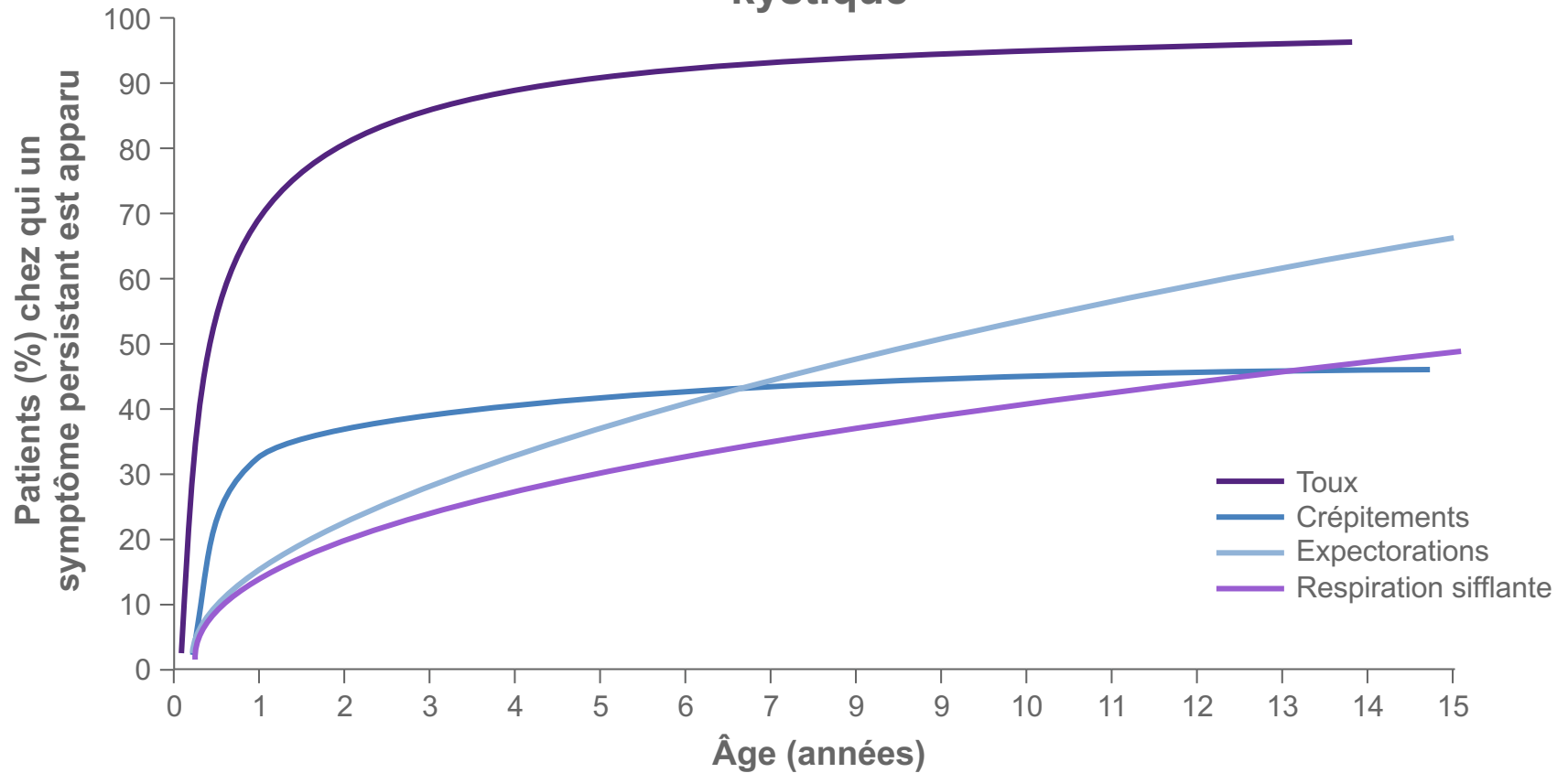
Image du bas tirée du *The New England Journal of Medicine*, STOLTZ, D. A., D. K MEYERHOLZ., M. J. WELSH. « Origins of cystic fibrosis lung disease », 372, 351-362. Copyright © 2015 Massachusetts Medical Society. Reproduit avec la permission de la Massachusetts Medical Society.

Histoire naturelle et progression de la maladie pulmonaire liée à la FK



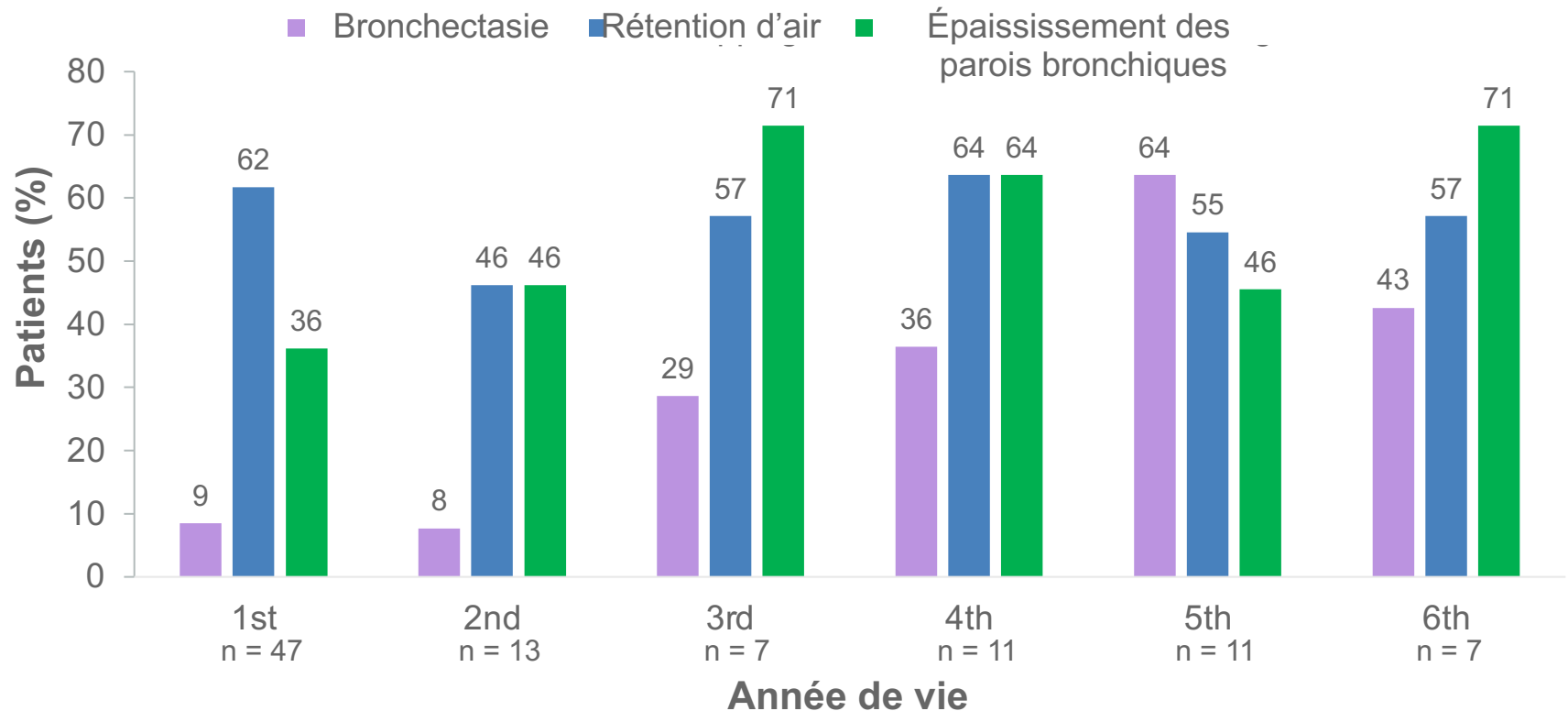
Les symptômes pulmonaires de la FK apparaissent tôt dans la vie

Étude épidémiologique de la fibrose kystique



Les anomalies pulmonaires présentes chez les nourrissons augmentent avec l'âge chez les patients ayant reçu un diagnostic de FK après le dépistage néonatal

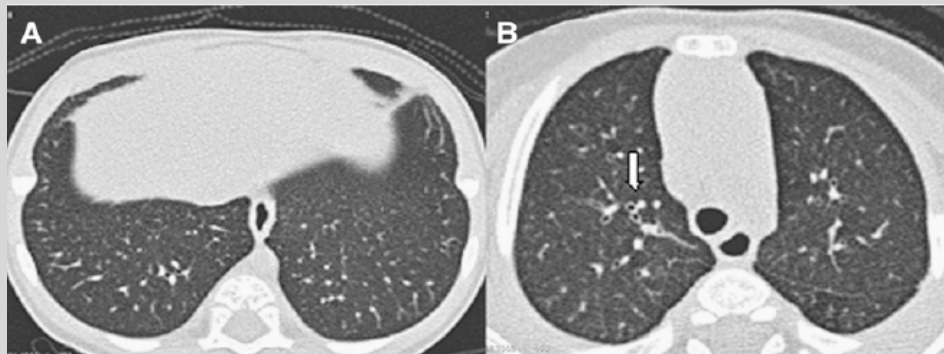
Prévalence des anomalies structurales à la TMD en fonction de l'âge



- L'étendue des anomalies pulmonaires était associée à des marqueurs de l'inflammation des voies respiratoires

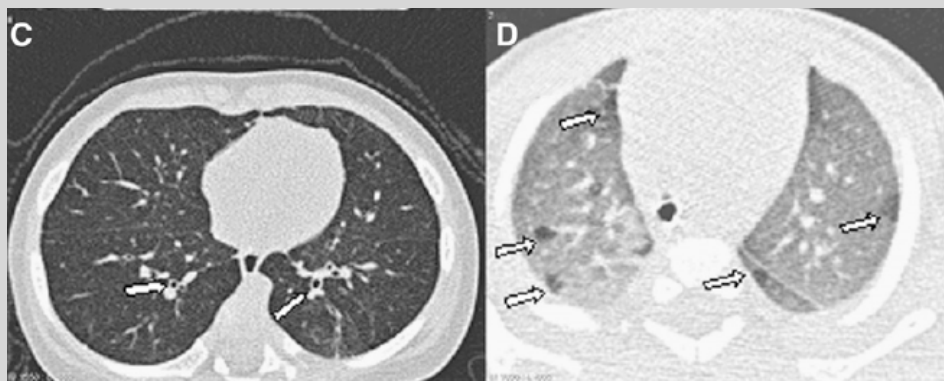
Les anomalies pulmonaires peuvent être détectées chez les nourrissons ayant reçu un diagnostic de FK lors du dépistage néonatal

TDM de nourrissons
(âge moyen de 28 jours, n = 57)¹



Poumons sains

Dilatation bronchique



Épaississement de la paroi bronchique

Rétention gazeuse (flèches)

En fonction des TMD (n = 57)¹

- Dilatation bronchique chez 18,6 %
- Épaississement de la paroi bronchique chez 45 %
- Rétention gazeuse chez 66,7 %

Étude sur des nourrissons atteints de FK (n = 71) et des témoins sains (n = 54)²

- Écart réduit de l'ICP, de la CRF, du VEM, de la CVF et du DEM significativement pire
- Mélange gazeux anormal
- Hyperinflation

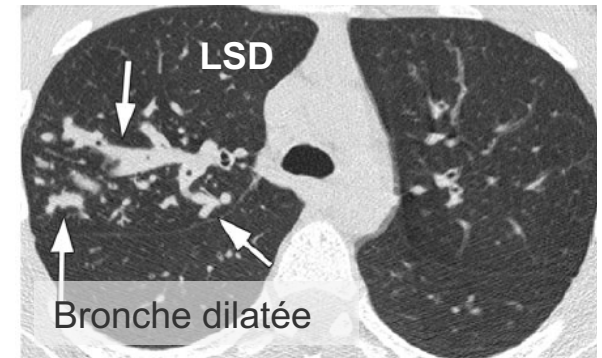
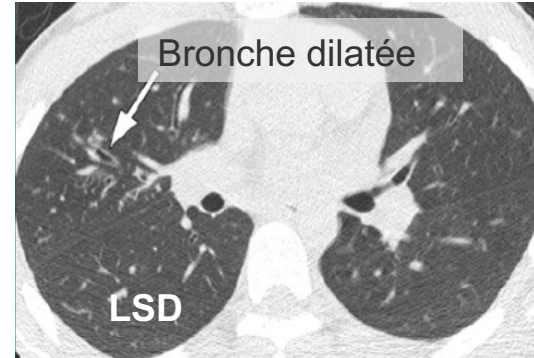
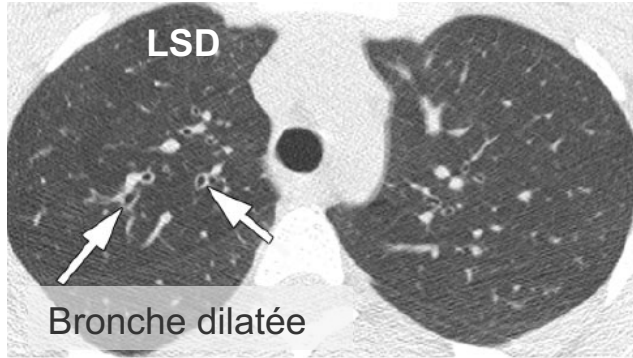
TMD = tomodensitométrie; VEM = volume expiratoire maximal; CVF = capacité vitale forcée; DEM = débit expiratoire maximal; CRF = capacité résiduelle fonctionnelle; ICP = indice de clairance pulmonaire.

Reproduit avec la permission de l'American Thoracic Society. Copyright © 2016 American Thoracic Society. SLY, P. D. et coll. « Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening », *Am J Respir Crit Care Med*, 2009;180(2):146-152. L'*American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* est un journal officiel de l'American Thoracic Society.

1. SLY, P. D. et coll. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009;180:146-152. 2. HOO, A.-F. et coll. *Thorax*, 2012;67:874-881.

La bronchectasie est le premier changement irréversible qui survient dans les poumons touchés par la FK

Gravité de la bronchectasie¹



Culture négative à *P. a.*

Bronchectasie au LSD : 0,67

Bronchectasie pulmonaire totale : 0,44

Ensemble des LSD : 1,67

Total dans l'ensemble des poumons : 1,28

Culture positive à *P. a.* non mucoïde

Bronchectasie au LSD : 1,67

Bronchectasie pulmonaire totale : 0,51

Ensemble des LSD : 4,5

Total dans l'ensemble des poumons : 1,69

Culture positive à *P. a.* mucoïde

Bronchectasie au LSD : 2,25

Bronchectasie pulmonaire totale : 1,63

Ensemble des LSD : 11,25

Total dans l'ensemble des poumons : 5,67

- Apparaît d'abord dans les lobes supérieurs droits; associée à la forme mucoïde de *Pseudomonas aeruginosa*¹
- Parmi les cas recensés par l'AREST CF, 29,3 % présentaient une bronchectasie à l'âge de 3 mois, et 83,7 % à l'âge de 3 ans²

Scores totaux calculés en fonction de l'étendue et de la gravité de la bronchectasie, des bouchons de mucus, de l'épaississement de la paroi bronchique, de l'opacité parenchymateuse, de l'opacité en verre dépoli, des kystes ou des bulles et de la rétention d'air. Score maximal pour chaque lobe : 12.

La bronchectasie est définie par un diamètre de la lumière des voies respiratoires plus grand que celui de l'artère correspondante ou d'une artère équidistante du hile, par l'absence d'effilement des bronches ou par une bronche qui se dilate jusqu'à la surface pleurale.

LSG = lobe supérieur gauche; LSD = lobe supérieur droit.

Reproduit avec la permission de *Radiology*, 2009;252:534-543. © Radiological Society of North America.

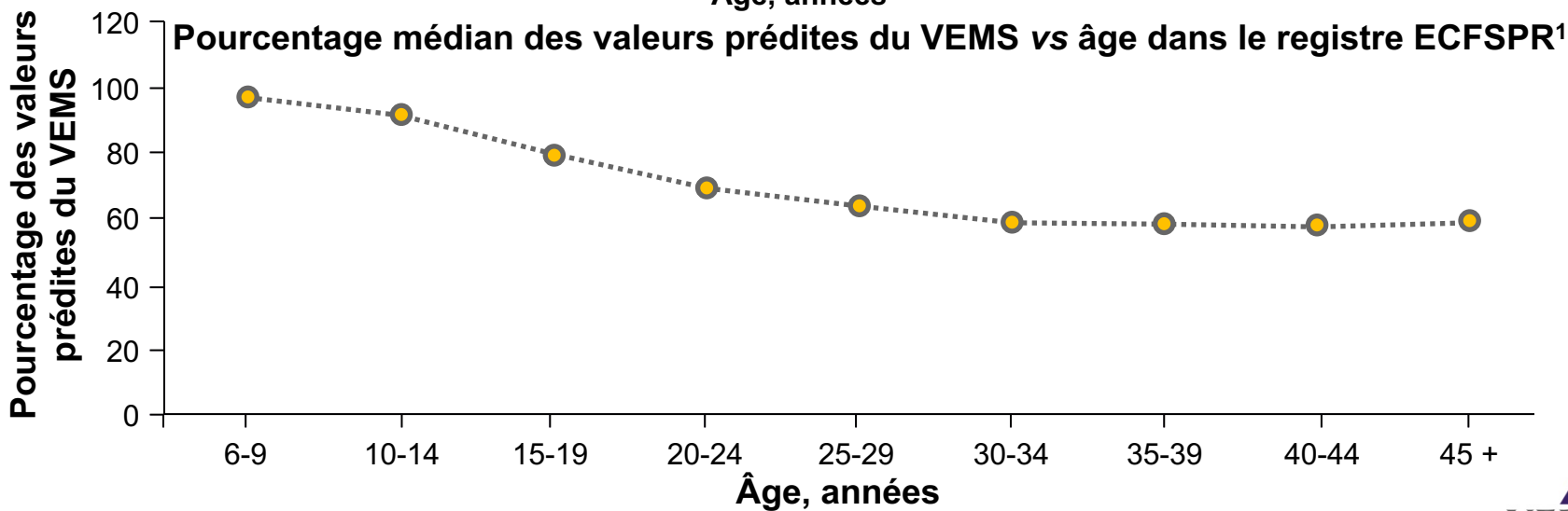
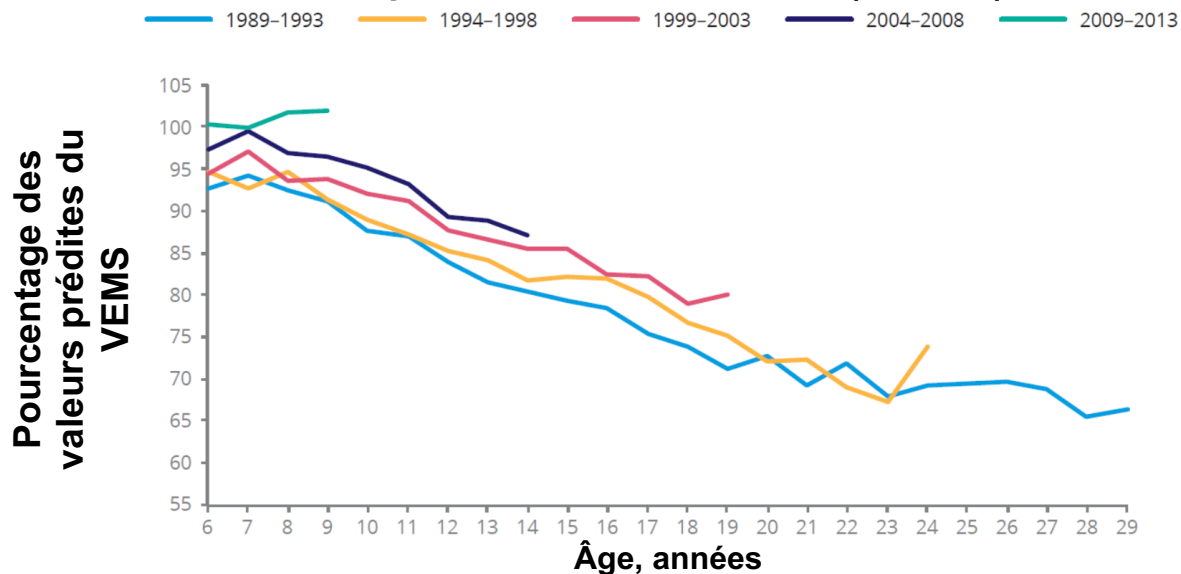
1. FARRELL, P. M. et coll. *Radiology*, 2009(2):534-543.

2. SLY, P. D. et coll. *N Engl J Med*, 2013;368(21):1963-1970



Le fonctionnement pulmonaire décline avec l'âge des patients atteints de FK

Pourcentage médian des valeurs prédites du VEMS chez les personnes atteintes de FK, par cohorte de naissance (Canada)¹



1. Fibrose kystique Canada. (2018). Le Registre canadien sur la fibrose kystique, Rapport de données annuel 2018 2. ZOLIN, A. et coll. ECFSPR Annual Report 2013.



La maladie pulmonaire est le plus important facteur prédictif de la mortalité chez les personnes atteintes de FK

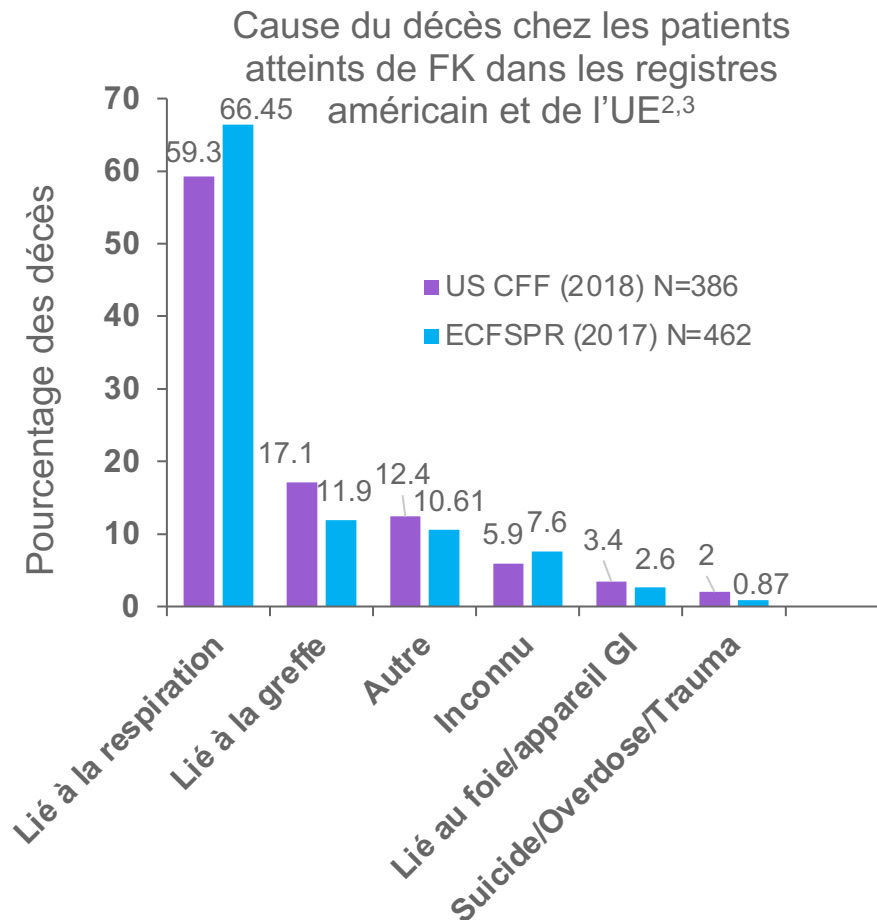
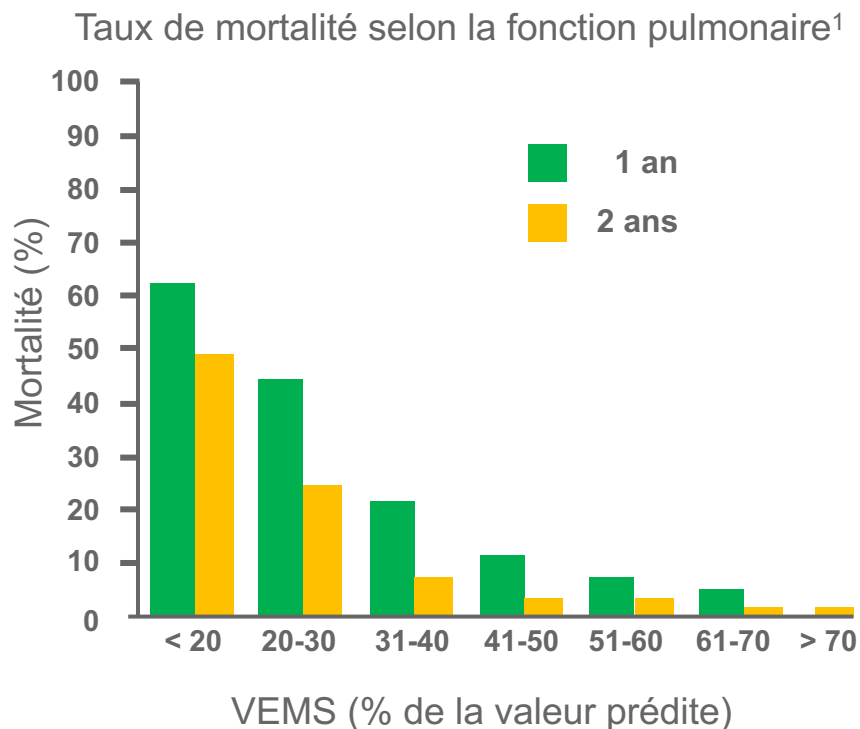
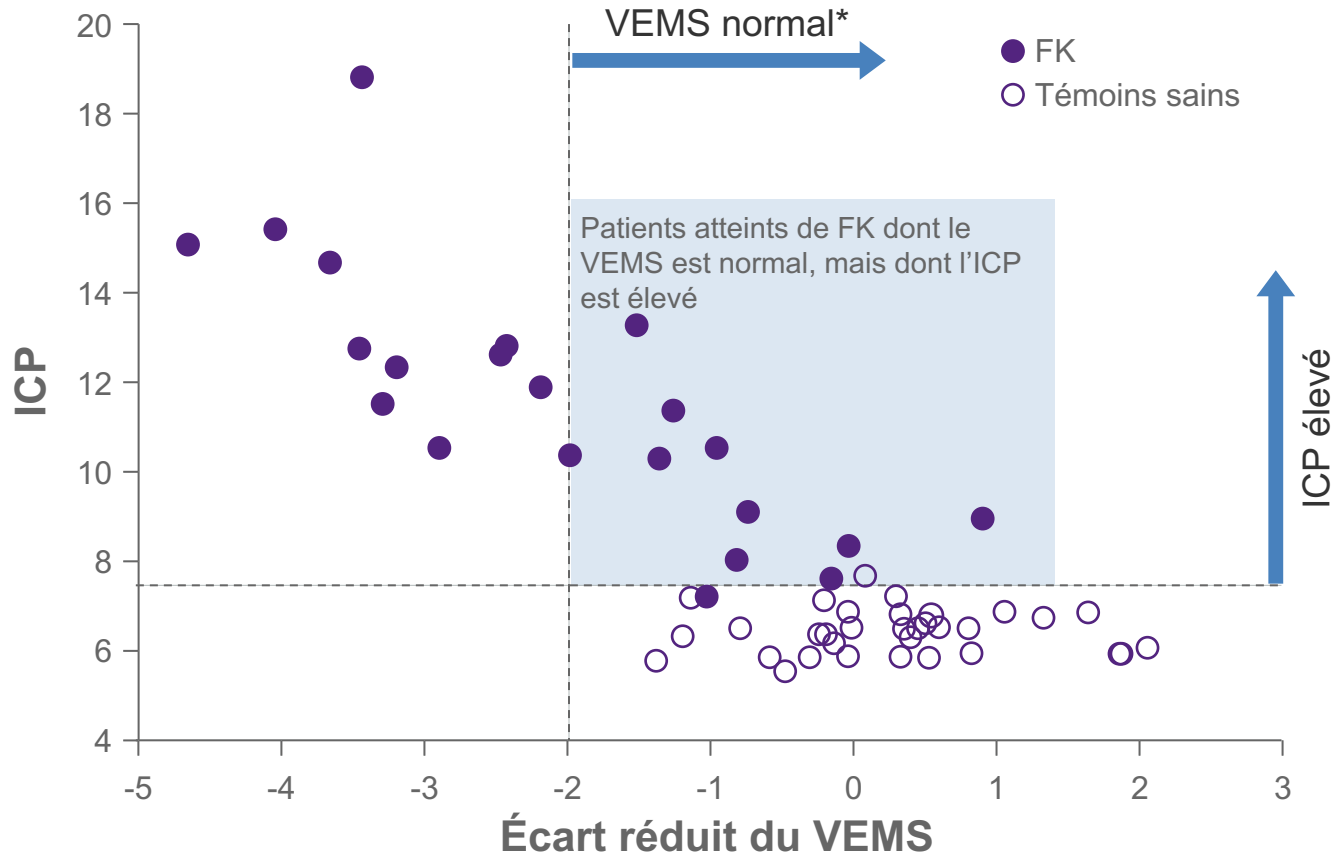


Figure de gauche tirée du *The New England Journal of Medicine*, KEREM, E. et coll. « Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis », 326, 1187-1191. Copyright © 1992 Massachusetts Medical Society. Reproduit avec la permission de la Massachusetts Medical Society.

1. KEREM, E. et coll. *N Engl J Med*, 1992;324(18):1187-1191. 2. Rapport annuel 2018 de la Cystic Fibrosis Foundation (CFF) sur les données du registre de patients, Bethesda (Maryland): CFF, 2019. 3. ZOLIN, A. et coll. ECFSPR Annual Report 2017.



L'indice de clairance pulmonaire (ICP) permet de détecter une maladie précoce des voies respiratoires chez les enfants, avant un déclin notable du VEMS



- 11 enfants sur 22 (50 %) atteints de FK et âgés de 6 à 16 ans présentaient un écart réduit du VEMS à l'intérieur de l'intervalle des valeurs normales, mais seul 1 sur 22 (5 %) présentait un ICP normal

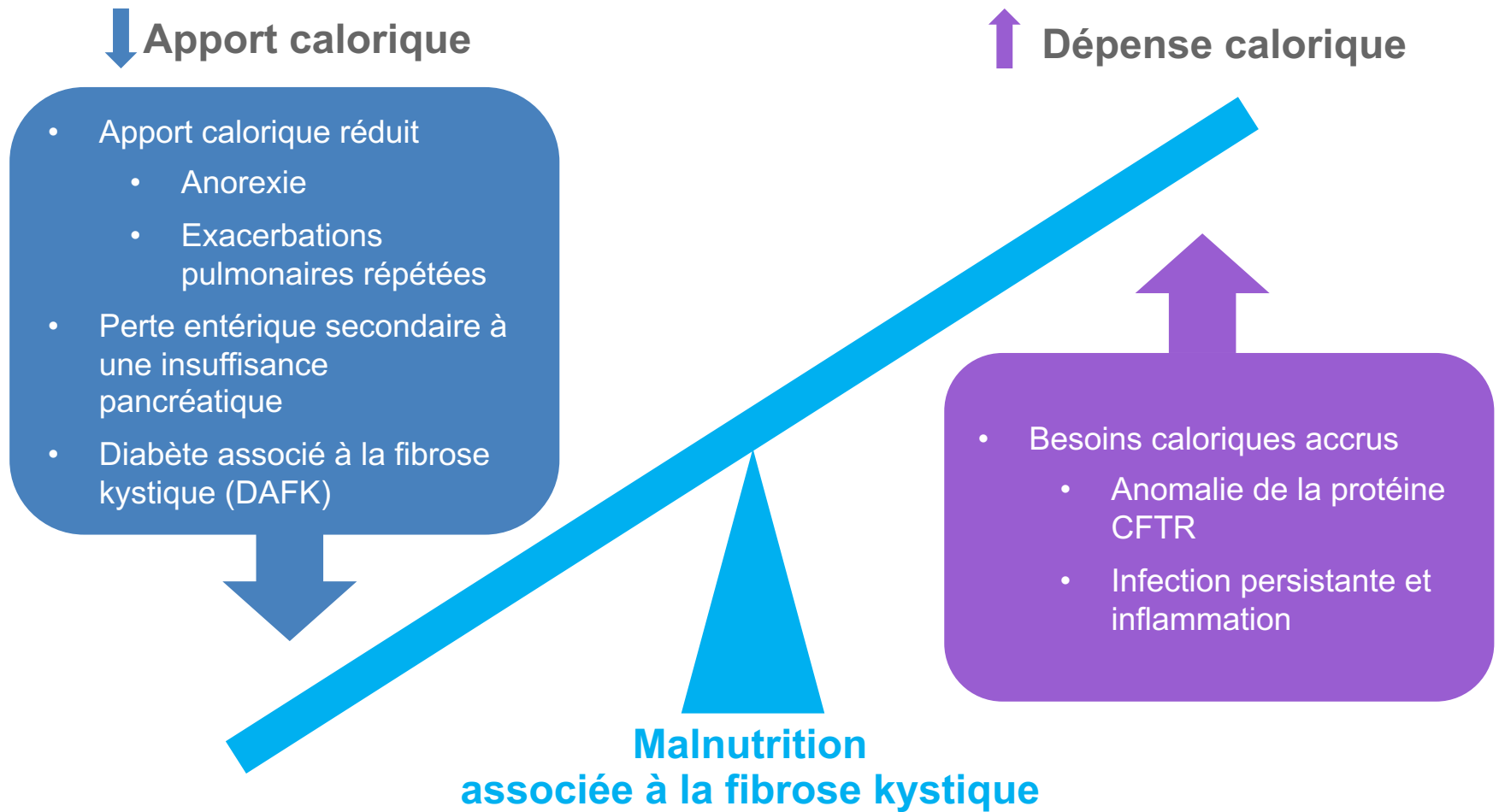
* Les résultats des VEMS ont été convertis en écart-type (écart réduit) à l'aide des données de référence publiées, un écart réduit inférieur à -1,96 étant considéré comme anormal.

AURORA, P. et coll. *Thorax*, 2004;59(12):1068-1073.

Reproduit à partir de *Thorax*, AURORA, P. et coll. 59, 1068-1073, copyright 2004, avec la permission de BMJ Publishing Group Ltd.

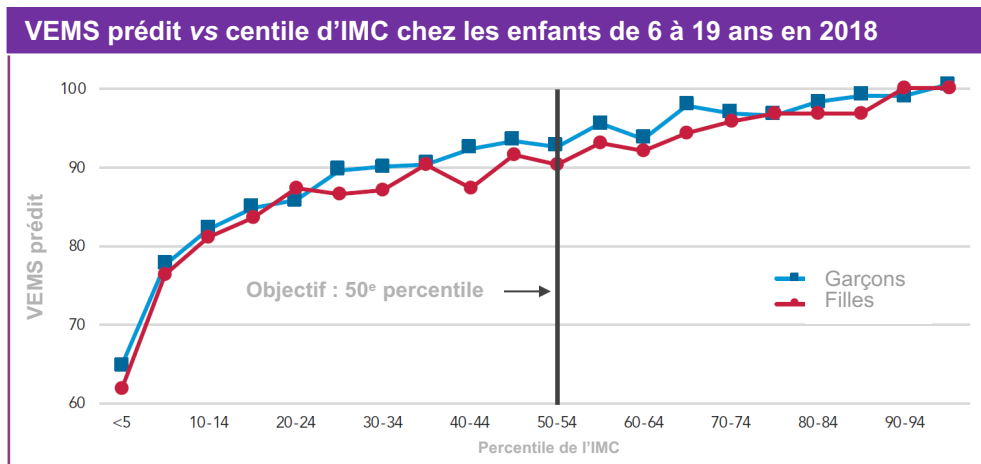


La maladie pulmonaire et la maladie pancréatique associées à la FK sont intimement liées

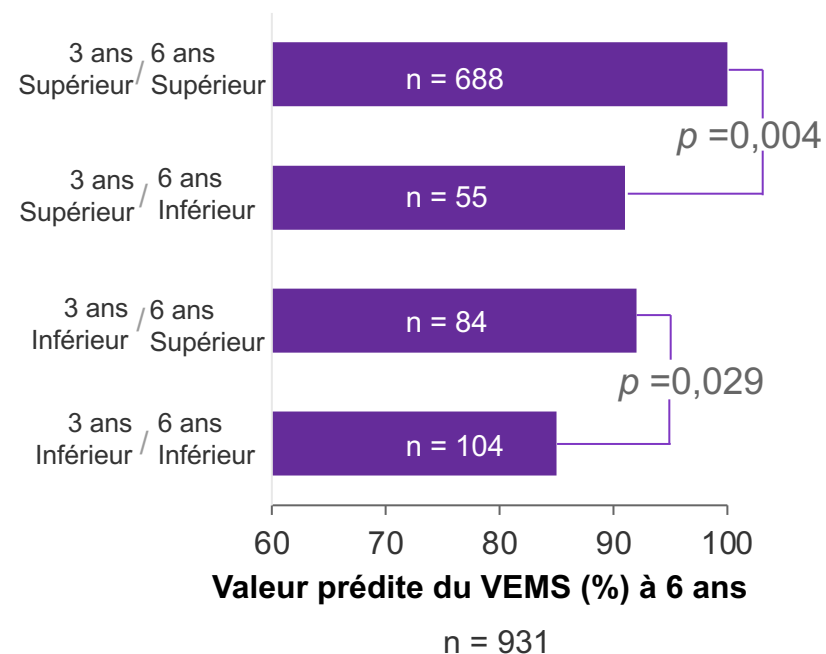


Croissance et état nutritionnel associés à la fonction pulmonaire des personnes atteintes de FK

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.)¹



PPA > 10^e centile à 3 et à 6 ans associé à un meilleur VEMS à 6 ans chez les enfants atteints de FK²



IMC : indice de masse corporelle; PPA : poids pour l'âge.

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

Répercussions des exacerbations de la maladie pulmonaire liée à la FK



Les exacerbations pulmonaires influent sur la fonction pulmonaire et la survie

Alors qu'il n'existe aucune définition consensuelle des exacerbations pulmonaires, les critères de Fuchs et ses collaborateurs¹ ont été largement utilisés et adaptés :

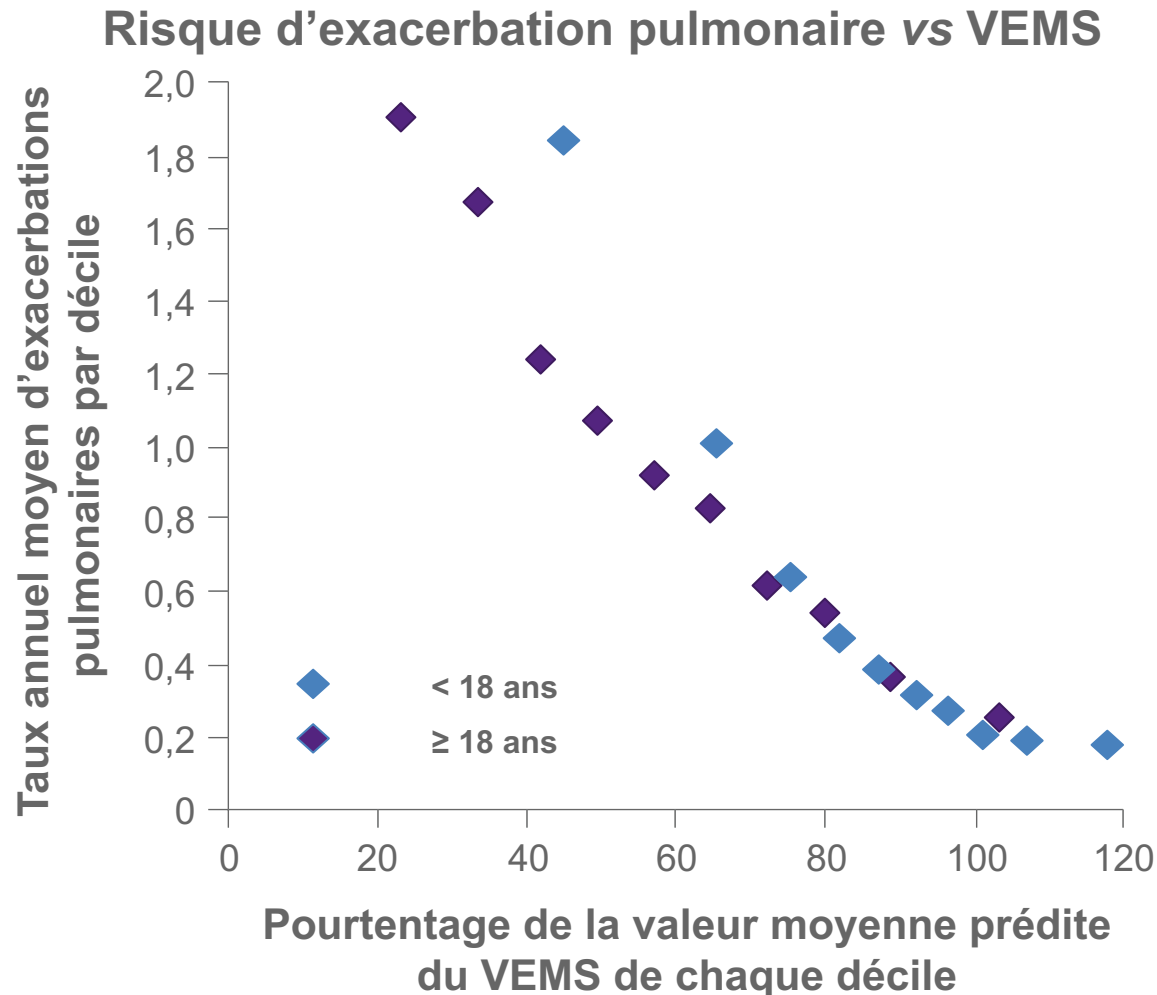
Antibiothérapie par voie i.v. pour 4 des critères suivants :

- Changement dans les expectorations
- Hémoptysie nouvelle ou accrue
- Augmentation de la toux
- Augmentation de la dyspnée
- Augmentation des malaises, de la fatigue ou de la léthargie
- Température supérieure à 38 °C
- Anorexie ou perte de poids
- Douleur ou sensibilité sinusale
- Changement de l'écoulement sinusal
- Changement à l'examen thoracique
- Réduction de 10 % de la fonction pulmonaire
- Changements radiographiques signalant une infection pulmonaire

Chaque exacerbation pulmonaire aiguë a un effet sur la survie après 5 ans équivalant à une réduction de 12 % du pourcentage de la valeur prédite du VEMS²

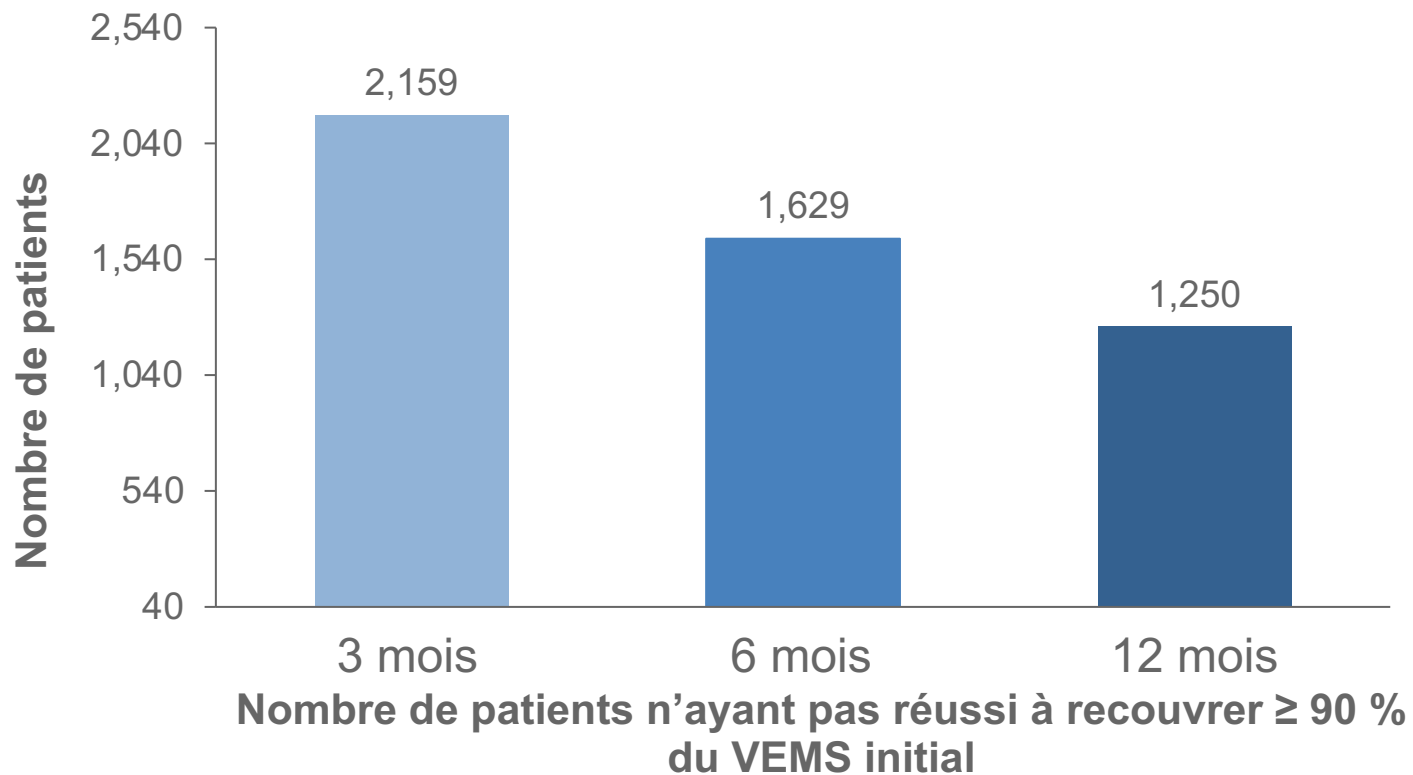
1. FUCHS, H. J. et coll. *N Engl J Med*, 1994;331:637-642. 2. LIOU, T. G. et coll. *Am J Epidemiol*, 2001;153(4):345-352.

Les exacerbations pulmonaires sont plus probables en présence d'un faible VEMS



La fonction pulmonaire se dégrade avec chaque exacerbation pulmonaire

Incapacité à recouvrer la fonction pulmonaire initiale après une exacerbation pulmonaire
(Registre des patients de la CFF, n = 8 479)²

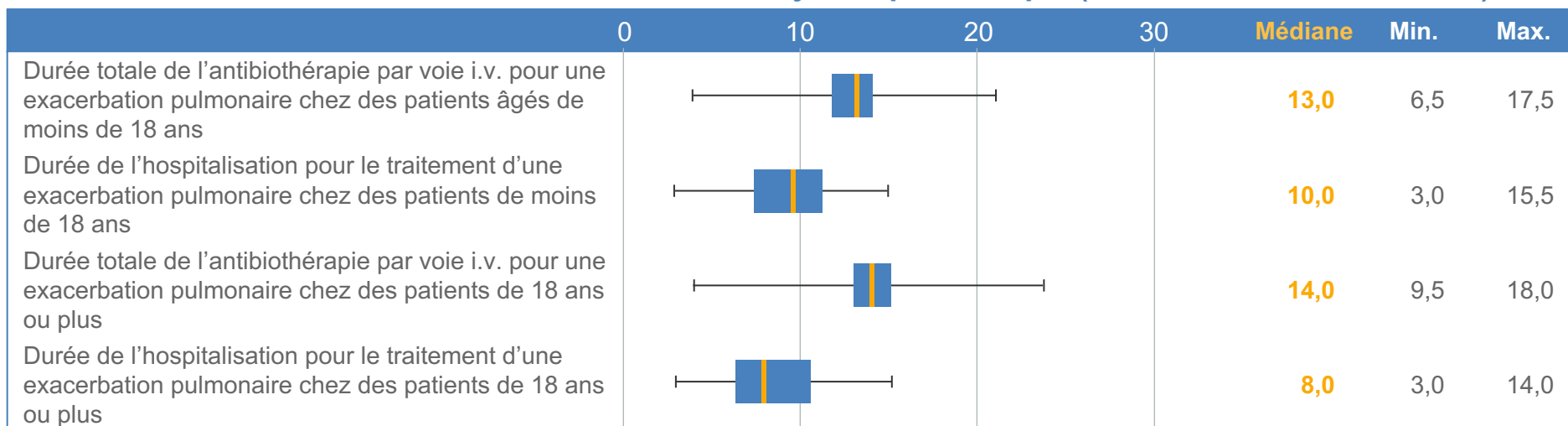


1. D'après GOSS, C. H., J. L. Burns. *Thorax*, 2007;62(4):360-367. 2. SANDERS, D. B. et coll. *Am J Resp Crit Care Med*, 2010;182:627-632.

Le traitement peut inclure l'hospitalisation et/ou une antibiothérapie par voie i.v. pendant plus d'une semaine à 2 semaines

- En 2013, aux États-Unis, 26,8 % des enfants et 44,0 % des adultes atteints de FK (35,3 % de tous les patients) ont subi une exacerbation pulmonaire¹
 - Plus de 10 % des adultes âgés de 18 à 30 ans ont subi 3 exacerbations ou plus

Durée médiane du traitement des exacerbations, en jours, par Clinique (données des É.-U. de 2018)²

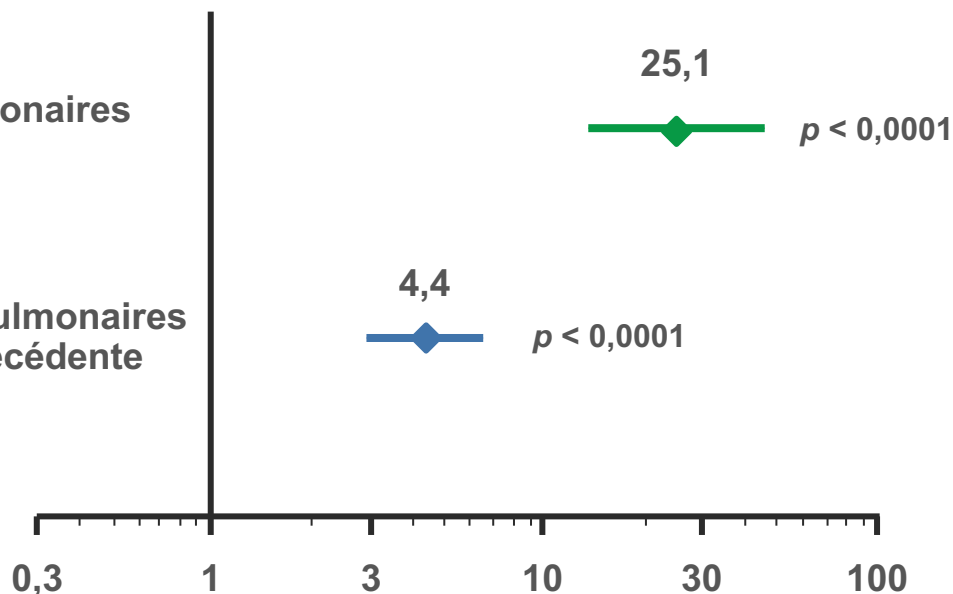


1. CFF 2013 Annual Data Report to the Center Directors, 2014. 2. Rapport annuel des données du registre de la CFF, 2018. Bethesda (Maryland): CFF; 2019.

Le plus important facteur prédictif des exacerbations pulmonaires est une exacerbation pulmonaire antérieure

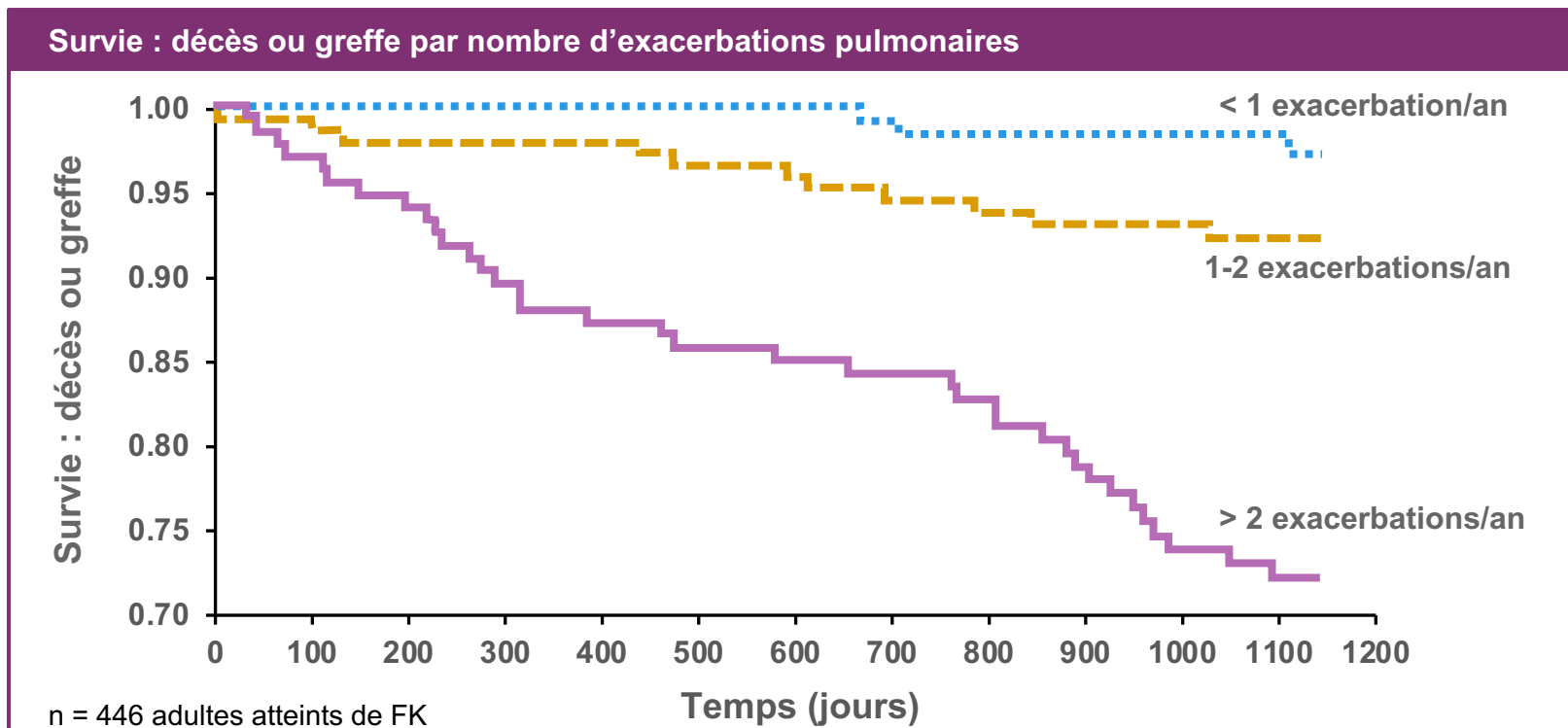
≥ 3 exacerbations pulmonaires au cours de l'année précédente
(n = 29/193, 15 %)

1 ou 2 exacerbations pulmonaires au cours de l'année précédente
(n = 59/193, 30%)



Rapport de risque relatif avec intervalle de confiance à 95 %

La fréquence des exacerbations pulmonaires est associée au risque de décès ou de greffe

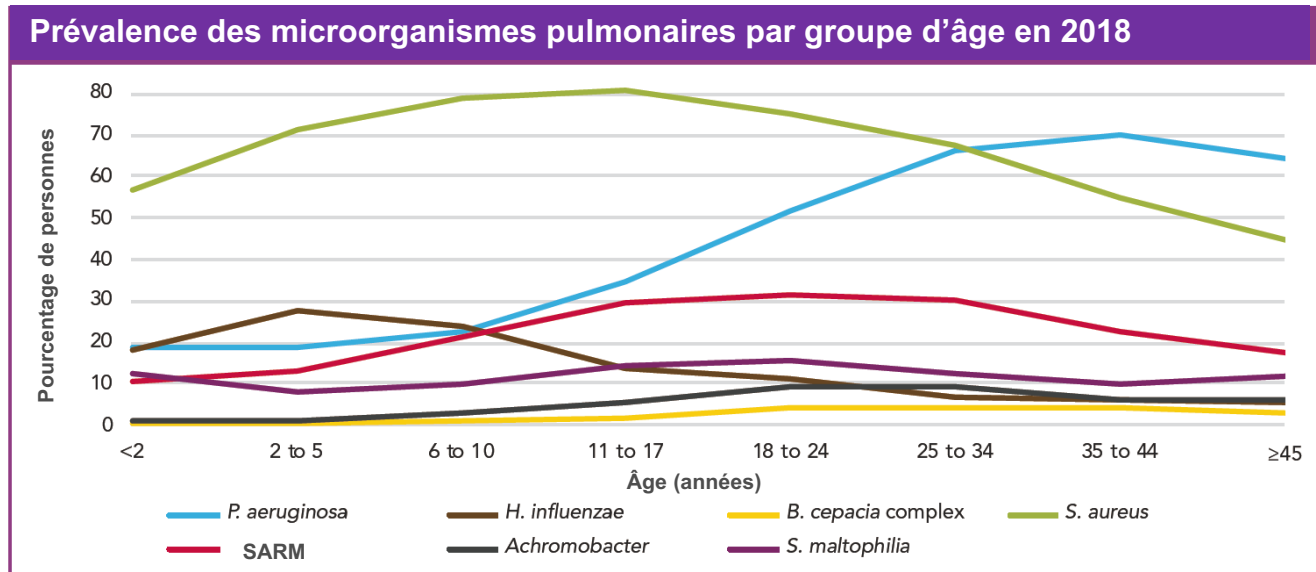


- Le fait de subir plus de 2 exacerbations par an multiplie par plus de 4 le risque de décès ou de greffe, comparativement au fait de ne subir aucune exacerbation.

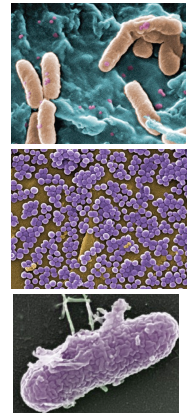
Incidence de l'écologie microbienne sur la maladie pulmonaire liée à la FK

Les pathogènes opportunistes influent sur la maladie pulmonaire liée à la FK

Prévalence des microorganismes pulmonaires par groupe d'âge en 2018 (données des É.-U.)¹



- La forme mucoïde de *P. aeruginosa* était associée à une maladie pulmonaire plus grave²
- Le SARM est de plus en plus courant, parallèlement au SARM d'origine communautaire^{1,2}
- Les taux de morbidité et de mortalité associés à *Burkholderia* sont plus élevés que ceux liés à *P. aeruginosa*³

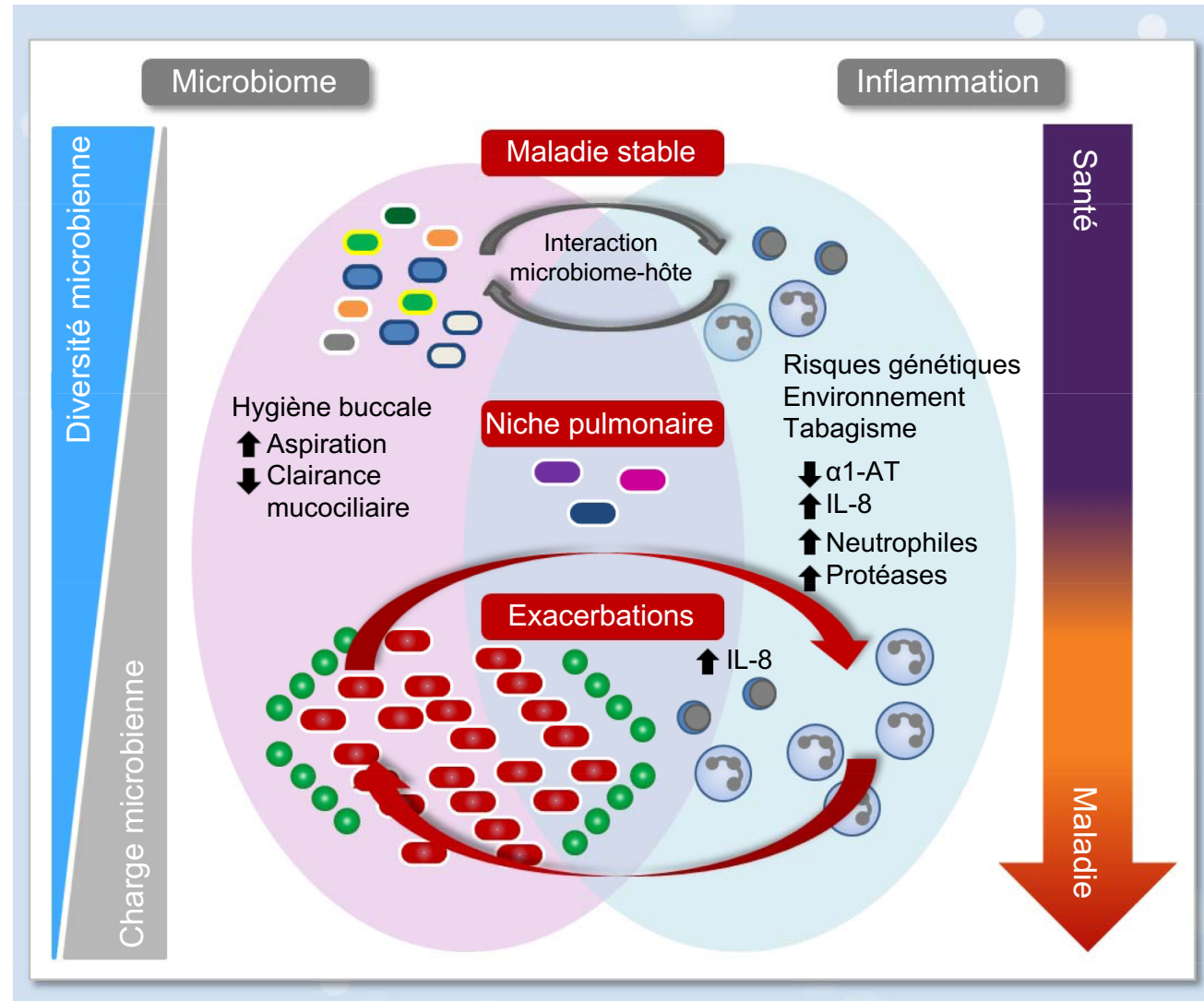


PA-MRA = *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant aux antibiotiques; SARM = *Staphylococcus aureus*.résistant à la méthicilline.

1. Rapport annuel des données du registre de la CFF, 2018. Bethesda (Maryland): CFF; 2019. 2. LIPUMA, J. J. *Clin Microbiol Rev*, 2010;23(2):299-323. 3. FOLESCU, T. W. et coll. *BMC Pulm Med*, 2015;15:158. doi: 10.1186/s12890-015-0148-2.

Réponse immunitaire et interactions avec le microbiome

- Chez les personnes atteintes de FK, une réduction de la diversité bactérienne est associée à une progression de la maladie et à la colonisation par des pathogènes
- La faible diversité bactérienne observée chez les personnes atteintes de FK a été associée à une augmentation de l'inflammation, à un stade plus avancé de la maladie et à un pronostic plus pessimiste
- Une faible diversité du microbiote précède également l'apparition d'une exacerbation



Résumé sur la maladie pulmonaire liée à la fibrose kystique

- Les mutations du gène *CFTR* altèrent la fonction pulmonaire, en produisant des changements qui augmentent la viscosité du mucus, entravent le transport mucociliaire et favorisent le développement d'espèces de bactéries antibiorésistantes
- La maladie pulmonaire liée à la FK apparaît durant les 2 premières années de la vie et entraîne des dommages structurels irréversibles ainsi que le déclin de la fonction pulmonaire avec le temps, et augmente la mortalité
- Plus l'état nutritionnel est faible, plus la fonction pulmonaire est faible
- Le taux d'exacerbations pulmonaires augmente avec la diminution de la fonction pulmonaire, ce qui entraîne une hausse du risque de décès et de greffe du poumon
- Les changements du microbiome pulmonaire contribuent à la maladie et à l'inflammation pulmonaires chez les patients atteints de FK



Question interactive 1

Quel est le plus bas âge lors duquel une tomographie peut détecter des dommages liés à la FK, comme la dilatation bronchique, l'épaississement de la paroi bronchique et la rétention gazeuse?

- A. Chez le nourrisson
- B. À 1 an
- C. À 2 ans
- D. À 6 ans

Question interactive 1

Quel est le plus bas âge lors duquel une tomographie peut détecter des dommages liés à la FK, comme la dilatation bronchique, l'épaississement de la paroi bronchique et la rétention gazeuse?

- A. Chez le nourrisson
- B. À 1 an
- C. À 2 ans
- D. À 6 ans

Question interactive 2

Quel est le plus important facteur prédictif de futures exacerbations pulmonaires?

- A. Le génotype du gène *CFTR*
- B. Des exacerbations pulmonaires antérieures
- C. Le nombre de jours d'administration d'antibiotiques par voie i.v.
- D. Âge

Question interactive 2

Quel est le plus important facteur prédictif de futures exacerbations pulmonaires?

- A. Le génotype du gène *CFTR*
- B. Des exacerbations pulmonaires antérieures
- C. Le nombre de jours d'administration d'antibiotiques par voie i.v.
- D. Âge

Question interactive 3

Parmi les phénomènes suivants, lequel caractérise le microbiome pulmonaire des patients atteints de FK?

- A. Diversité microbienne réduite
- B. Charge microbienne accrue
- C. Taux accru de pathogènes microbiens
- D. Toutes ces réponses

Question interactive 3

Parmi les phénomènes suivants, lequel caractérise le microbiome pulmonaire des patients atteints de FK?

- A. Diversité microbienne réduite
- B. Charge microbienne accrue
- C. Taux accru de pathogènes microbiens
- D. Toutes ces réponses

Renseignements complémentaires

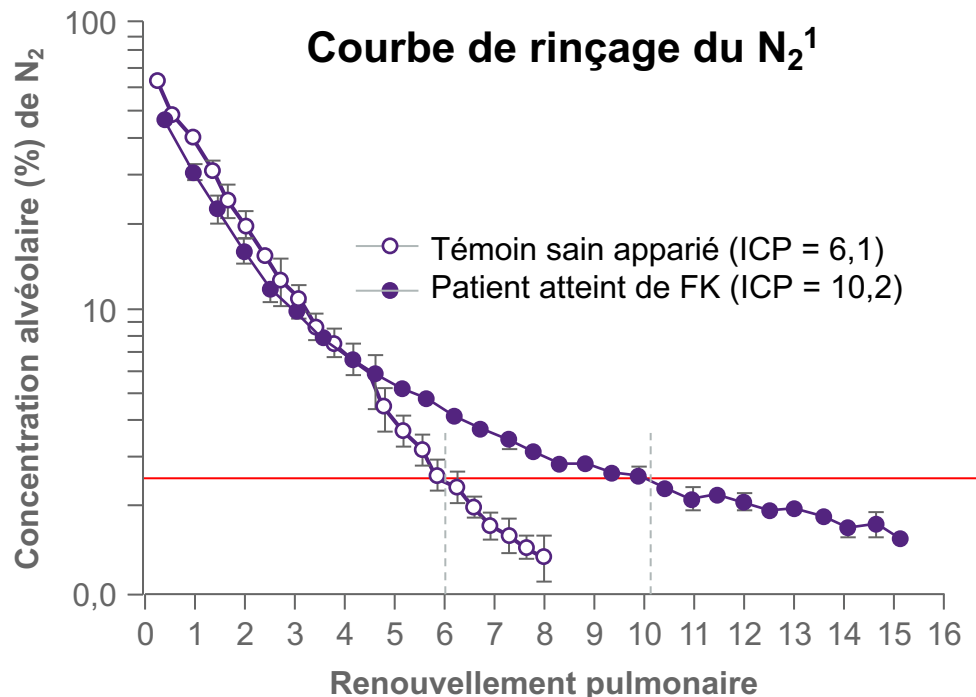
Maladie pulmonaire liée à la fibrose kystique

La clairance mucociliaire est évaluée à l'aide d'un traceur non absorbable

- Le sujet inhale un marqueur non absorbable radiomarqué
 - Aérosols de soufre colloïdal marqué au technétium (Tc-SC) administrés par nébuliseur et contenant des particules submicroniques de $0,3 \mu\text{m}$
 - Pénétration minimale du traceur dans la circulation sanguine
 - L'essentiel de la masse du Tc-SC demeure suspendu dans la couche de mucus
- Les sujets sont assis ou en décubitus, face à la γ -caméra
 - De minces plaques, les « collimateurs », sont placées entre le sujet et la caméra pour filtrer la diffusion et assurer la netteté de l'image
 - La sensibilité et la résolution spatiale dépendent de la dose de Tc-SC inhalée, de la résolution de la caméra et de l'épaisseur du collimateur
- Les taux de clairance mucociliaire varient selon la région pulmonaire
 - Petites voies respiratoires : $\sim 1 \text{ mm/min}$
 - Grosses voies respiratoires : $\sim 2 \text{ cm/min}$

L'ICP est une valeur numérique dérivée des résultats du test de rinçage de l'azote (MBW)

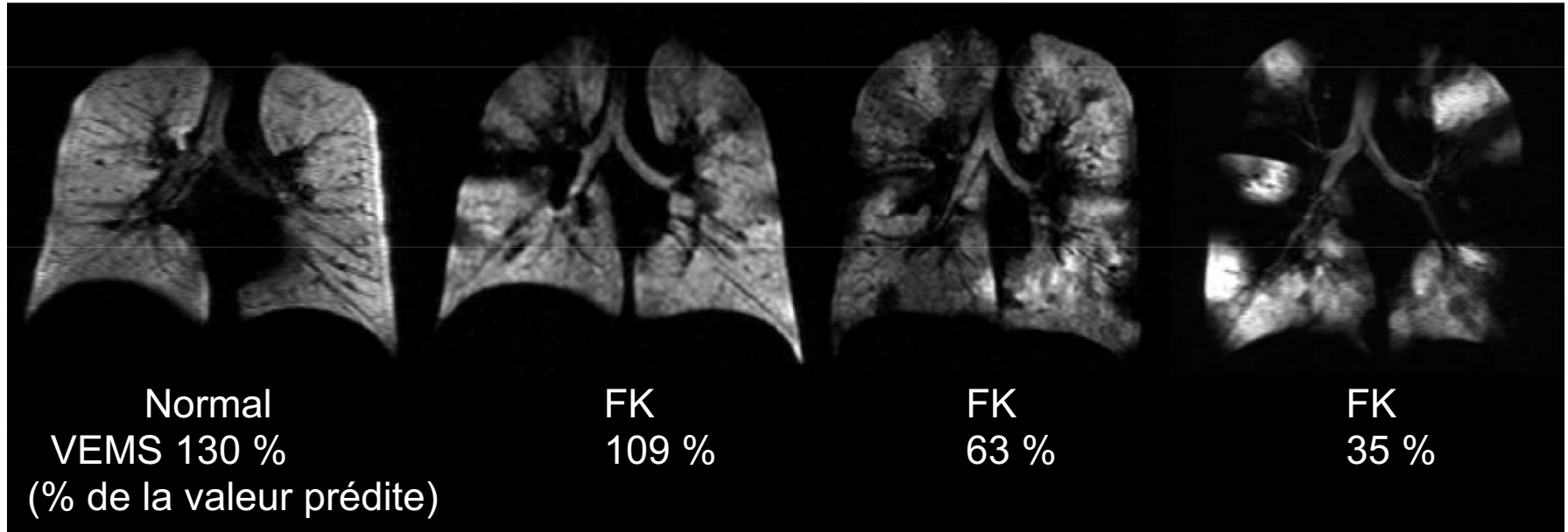
- ICP : nombre de respirations nécessaires pour réduire la quantité du gaz traceur à 1/40^e de la concentration initiale
- Les valeurs de l'ICP augmentent avec la gravité de la maladie²



- $ICP = VCE \div CRF$
 - Volume cumulatif expiré (VCE) : volume d'air requis pour évacuer le traceur
 - Capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) : volume d'air dans les poumons à la fin de l'expiration
- La valeur de l'ICP augmente avec la gravité de la maladie²

L'imagerie par résonance magnétique de gaz hyperpolarisés (IRM-GH) permet de détecter les anomalies de la ventilation

Images d'IRM-GH de poumons d'une personne en bonne santé et de 3 patients atteints de FK



- Des gaz nobles hyperpolarisés (^3He ou ^{129}Xe) ont été inhalés pour servir de produit de contraste
- Après l'inhalation du gaz, les régions ventilées du poumon sont illuminées, alors que les régions mal ventilées sont sombres
- Cette technique offre une haute résolution temporelle et spatiale qui peut signaler d'importants changements fonctionnels chez une personne atteinte de FK

La rhino-sinusite chronique est fréquente chez les personnes atteintes de fibrose kystique

Critères diagnostiques de la rhino-sinusite chronique

- Inflammation du nez et des sinus paranasaux, accompagnée de ≥ 2 des symptômes suivants pendant plus de 12 semaines
 - Blocage nasal
 - Obstruction
 - Congestion
 - Écoulement nasal
 - Pression ou douleur faciale
 - Olfaction réduite
- Et ≥ 1 des critères suivants
 - Polypes nasaux
 - Écoulement muco-purulent
 - Œdème ou obstruction muqueuse
 - Changements de la muqueuse

Renseignements cliniques

- Près de 100 % des patients atteints de FK ont une rhino-sinusite chronique et 86 % ont des polypes nasaux
- Les mécanismes du transport du mucus influent sur les voies nasales ainsi que sur les voies respiratoires pulmonaires
- L'inflammation et le remodelage associés à la FK favorisent la formation de polypes nasaux
- Les sinus servent de réservoir bactérien qui transmet les maladies aux voies respiratoires inférieures