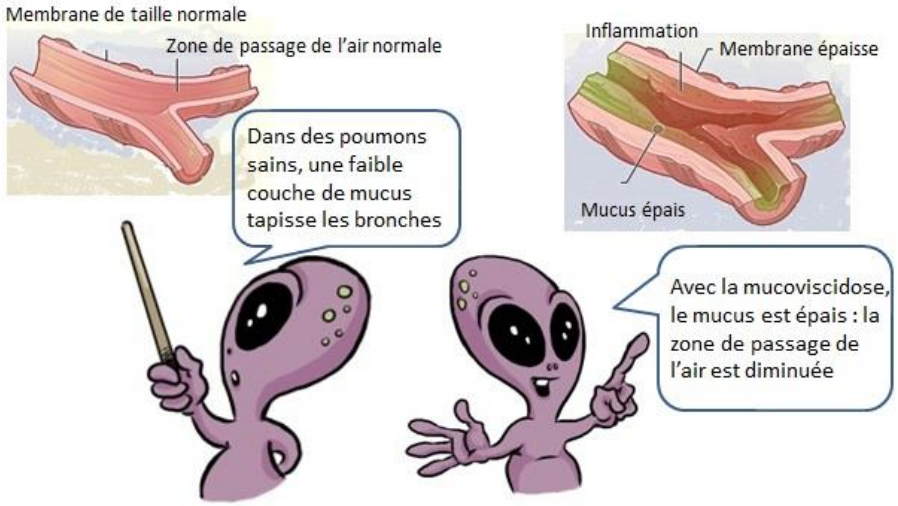
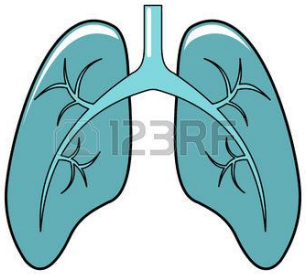




Physiopathologie de la mucoviscidose

Dr Nathalie Stremler-Le Bel
Pneumopédiatre CRCM pédiatrique CHU Timone Marseille

3ème journée marseillaise de la Société de kinésithérapie et de Réanimation

2 décembre 2017

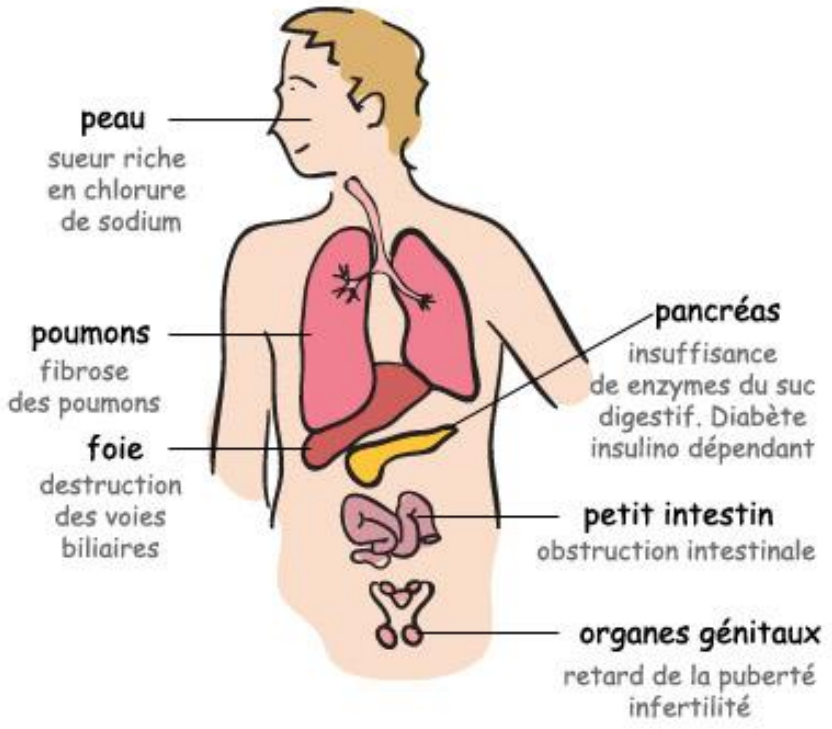
Assistance Publique Hôpitaux de Marseille

« *Malheur à l'enfant chez qui un baiser sur le front a un gout salé; il est ensorcelé et va bientôt mourir.* »

Mucoviscidose

=Mucus visqueux

Atteinte de la qualité des sécrétions muqueuses de tout l'organisme



- Maladie décrite depuis plusieurs siècles

  (…la préhistoire)
- Travaux de Dorothy et Fanconi dans les années 30-40 (autopsies de nourrissons, atteintes digestives + respiratoires, descriptions anapath)

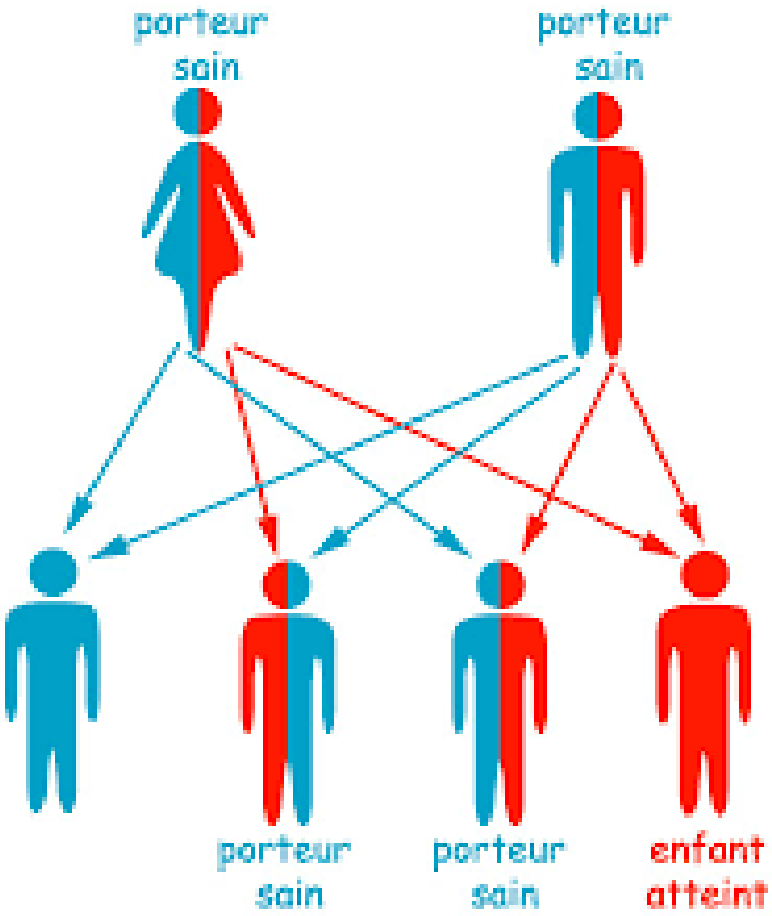
= Maladie fibrosante congénitale kystique du pancréas

Ou

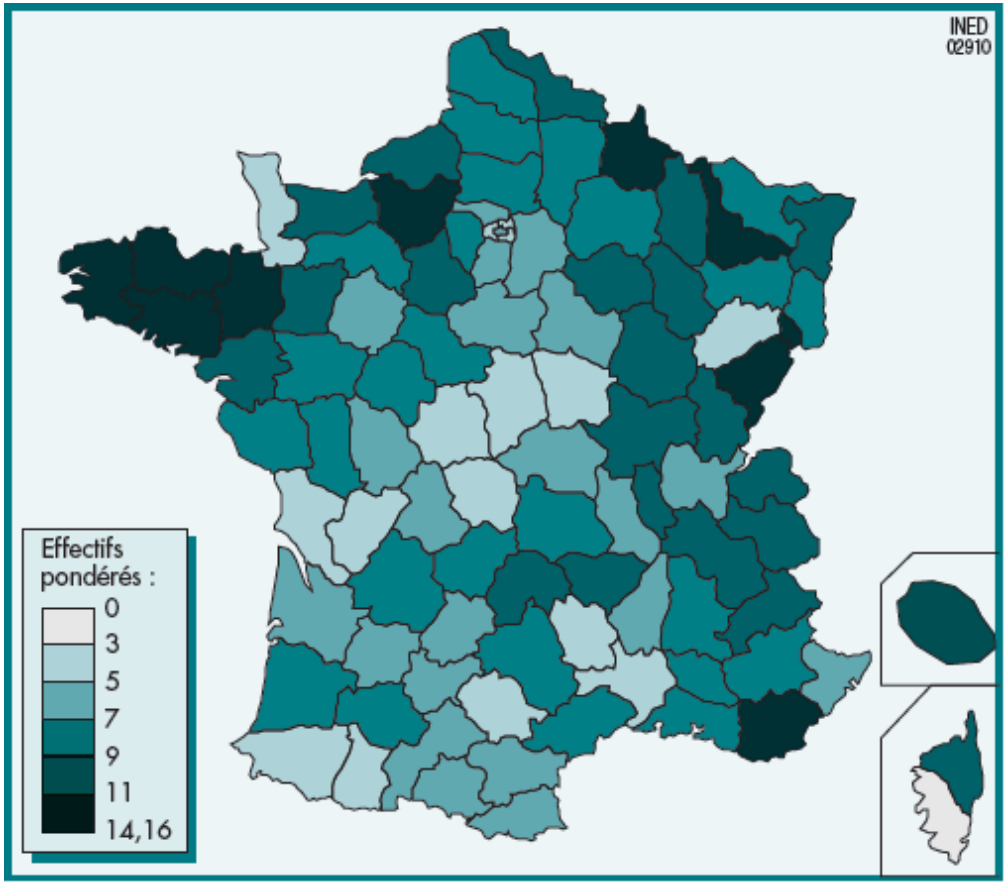
= Cystic fibrosis (of the pancreas)

QUELQUES INFOS

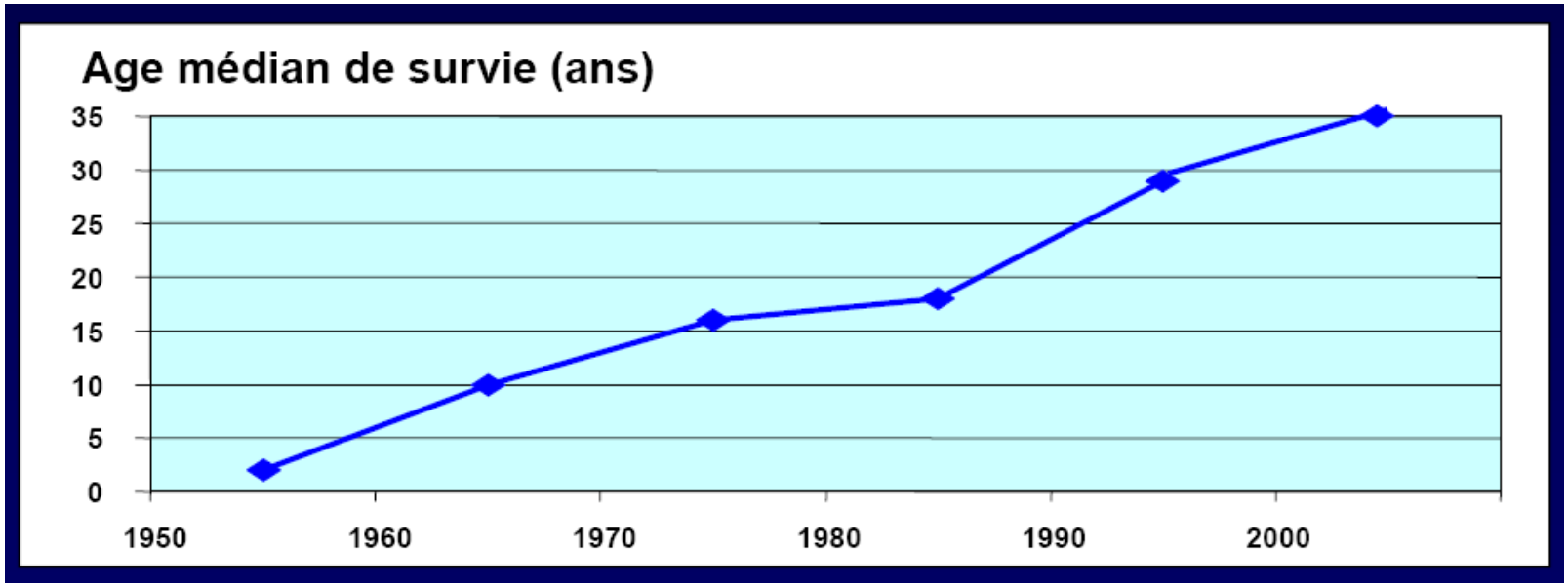
- origine génétique: autosomique récessive
- La plus fréquente en France
- 6000 personnes atteintes
- 1/4500 naissances ,350 nouveaux cas par an
- Sex-ratio= 1
- Age moyen de décès : 25 ans
- Espérance de vie > 45 ans
- Dépistage néonatal en 2002
- Création CRCM 2002
- 2014: apparition premier traitement curatif....


porteur sain
porteur sain
porteur sain
porteur sain
enfant atteint

Répartition géographique sur le territoire français des personnes atteintes de mucoviscidose. Extrait du registre français de la mucoviscidose de 2007



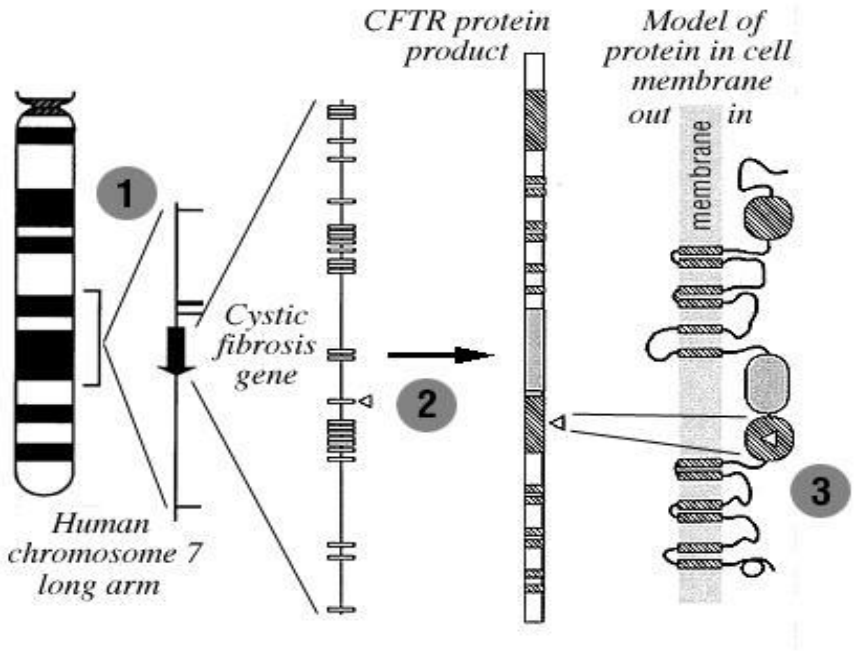
Augmentation régulière de l’espérance de vie



PHYSIOPATHOLOGIE : DU GÈNE À LA PROTÉINE

- **Mutation du gène codant pour la protéine CFTR**

Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator



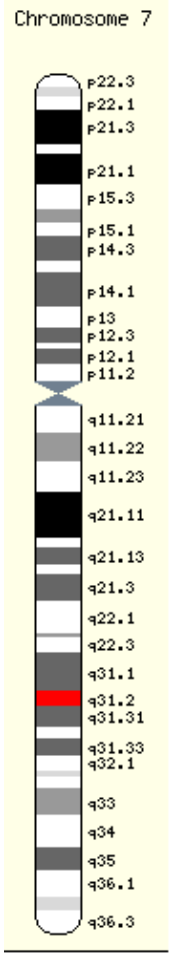
1 : Gène CF sur le bras long du chromosome 7 ;

2 : Protéine CFTR synthétisée après transcription de l'ADN en ARNm et traduction ;

3 : Expression de la protéine CFTR au pôle apical des cellules épithéliales après maturation intracellulaire

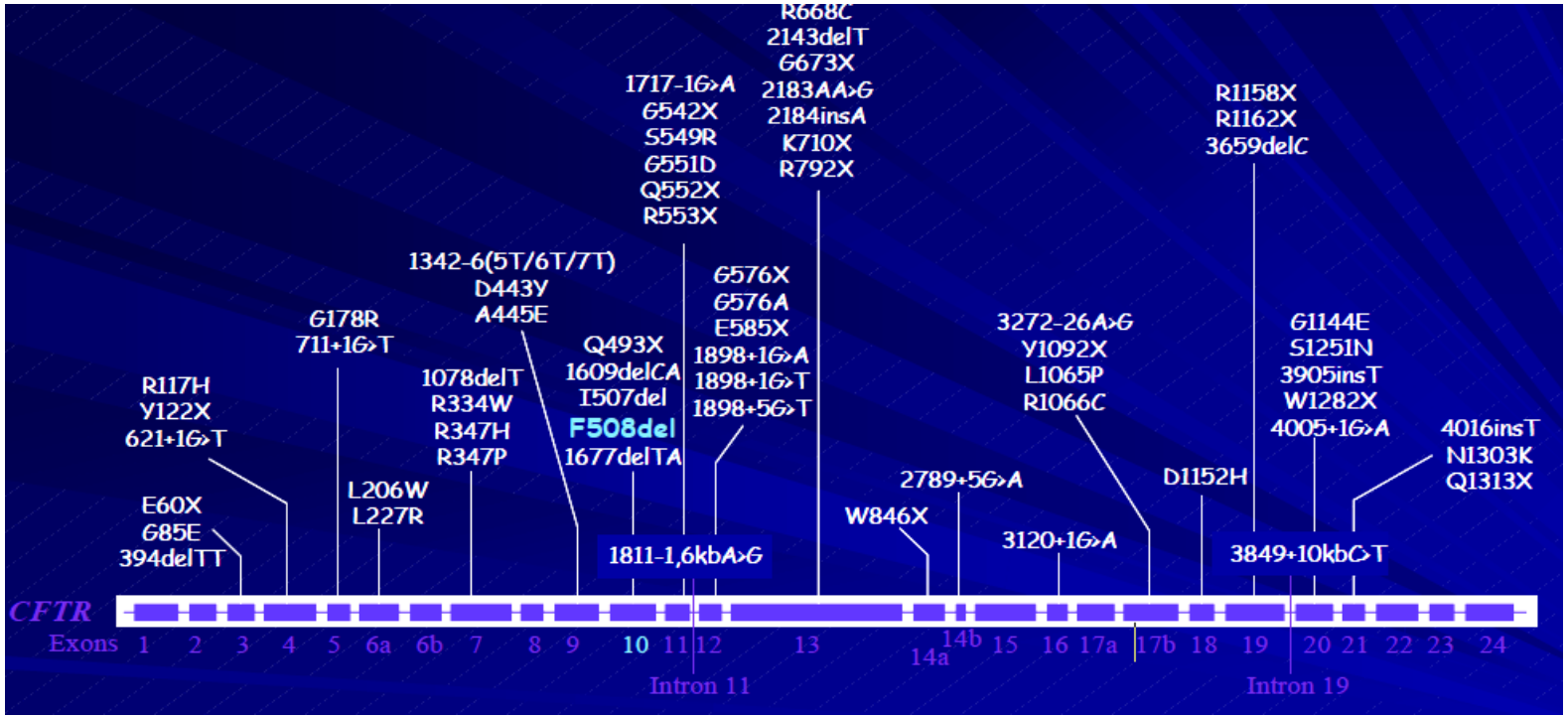
Gène codant pour CFTR

- Identifié en 1989 (Equipe Riordan et Collins).
- Situé sur le bras long du chr 7 (7q31.2)
- 250 Kb, 27 exons
- Code pour une protéine de 1480 aa

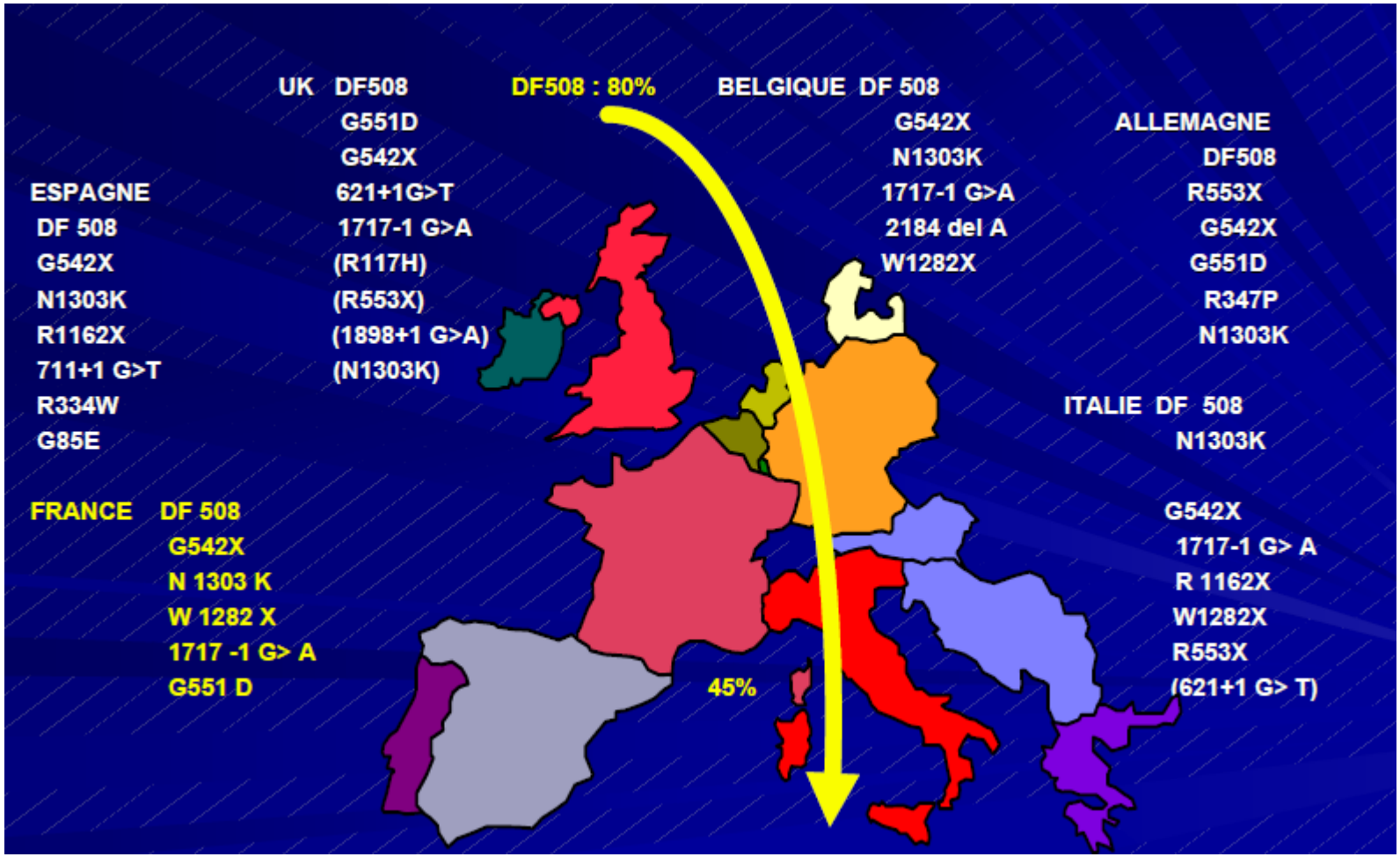


- **Polymorphisme génétique :**

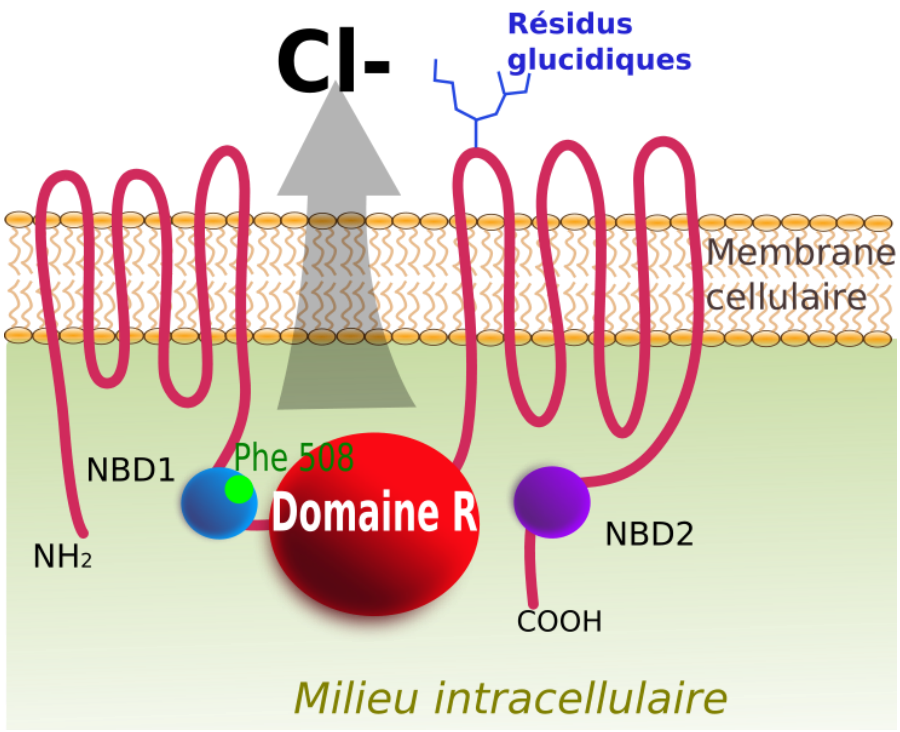
Plus de 2000 mutations connues



D'après E. Girodon, Hopital H Mondor, Créteil


UK DF508
G551D
G542X
621+1G>T
1717-1 G>A
(R117H)
(R553X)
(1898+1 G>A)
(N1303K)
DF508 : 80%
BELGIQUE DF 508
G542X
N1303K
1717-1 G>A
2184 del A
W1282X
ALLEMAGNE
DF508
R553X
G542X
G551D
R347P
N1303K
ESPAGNE
DF 508
G542X
N1303K
R1162X
711+1 G>T
R334W
G85E
ITALIE DF 508
N1303K
G542X
1717-1 G> A
R 1162X
W1282X
R553X
(621+1 G> T)
FRANCE DF 508
G542X
N 1303 K
W 1282 X
1717 -1 G> A
G551 D
45%

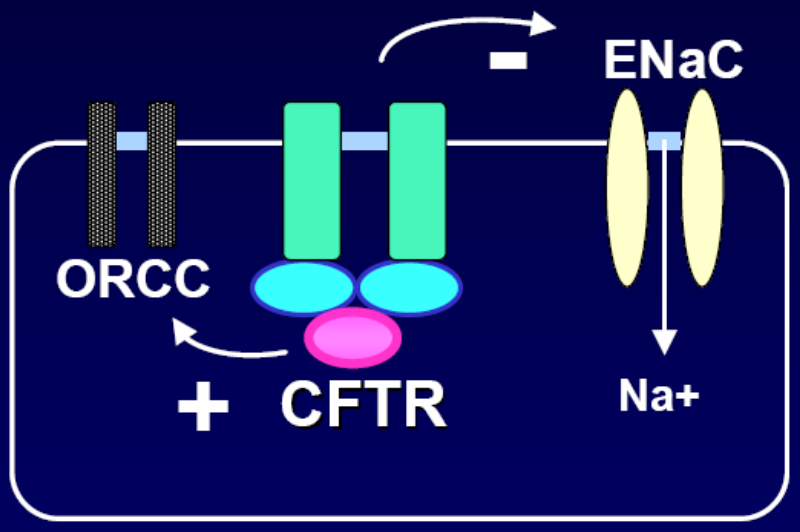
Fonction principale de la protéine CFTR :



CANAL CHLORE

R = domaine régulateur (ATP)
NDB = fixation aux nucléotides
TM = transmembranaire
Cl- = ion chlorure

Réduction isotonique du liquide de surface des voies aériennes



Défaut sécrétion chlore
Hyperabsorption sodium

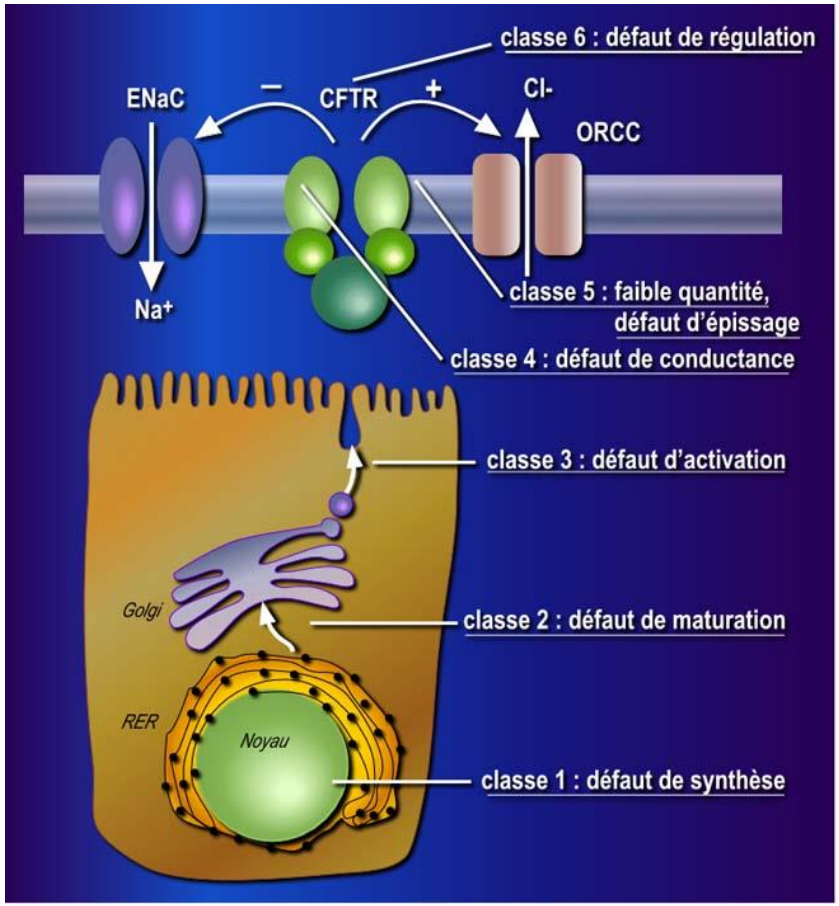
↓

Hyperabsorption de sel et d'eau

↓

- Déshydratation du liquide de surface
- Altération de la clairance muco-ciliaire

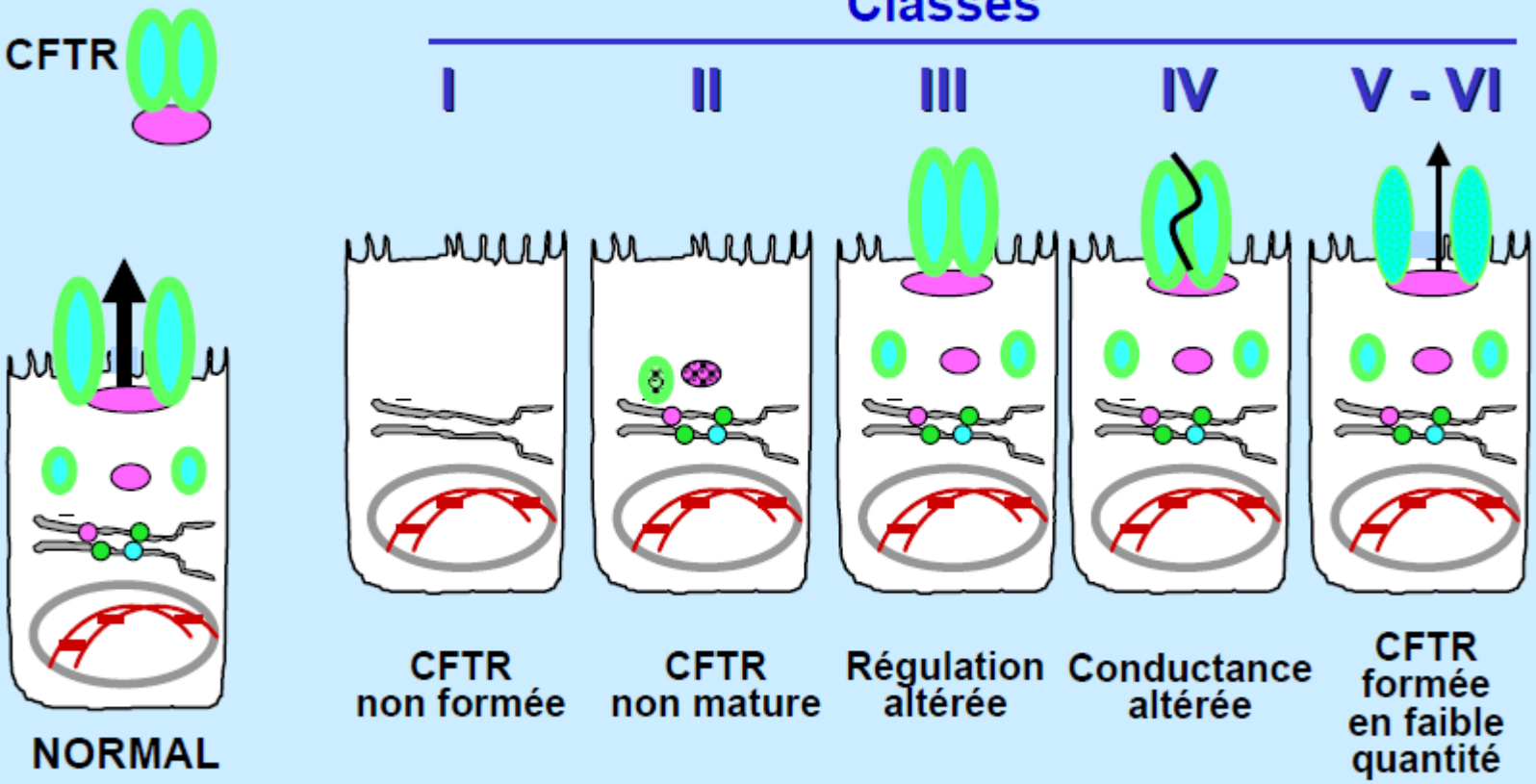
Classification des mutations



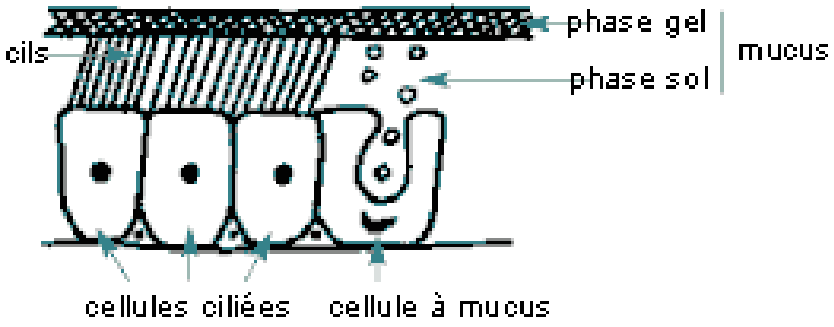
Classes de I à VI

selon l'anomalie d'expression de la protéine CFTR

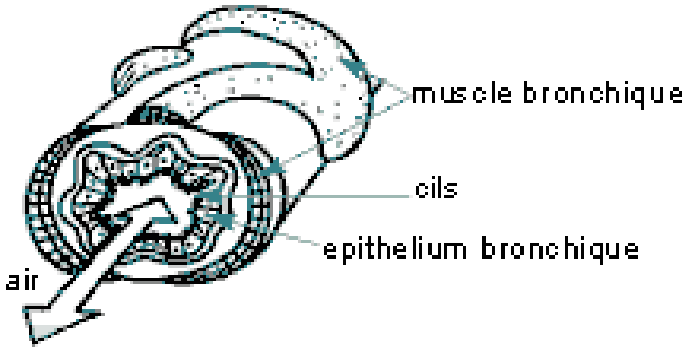
Classes de mutations du gène *CFTR*



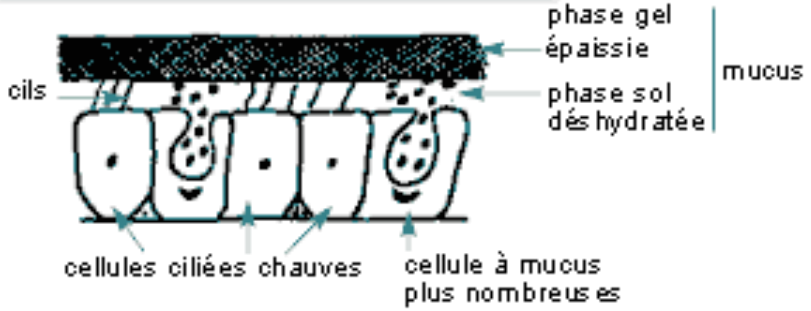
EPITHELIUM NORMAL



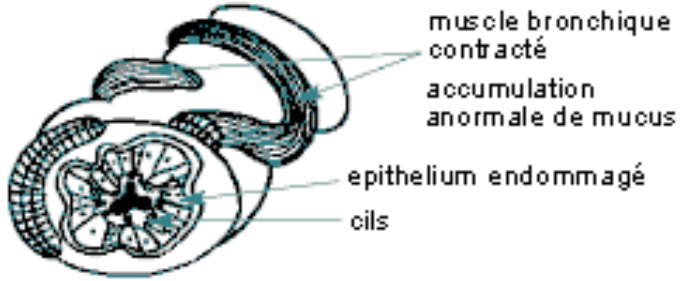
BRONCHE NORMALE



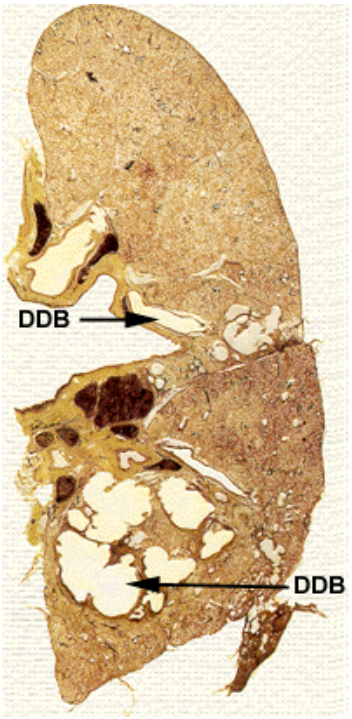
EPITHELIUM DANS LA MUCIVISCIDOSE



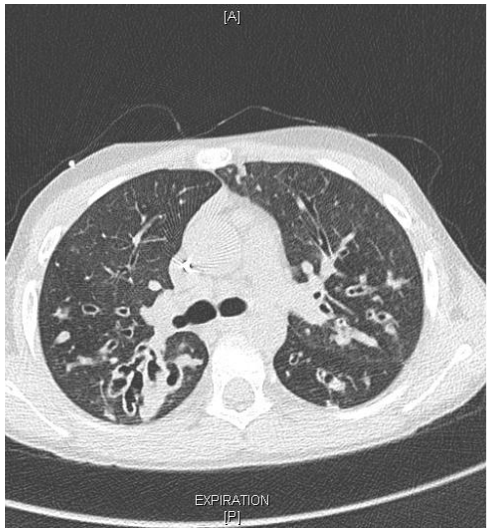
BRONCHE DANS LA MUCIVISCIDOSE



Atteinte respiratoire

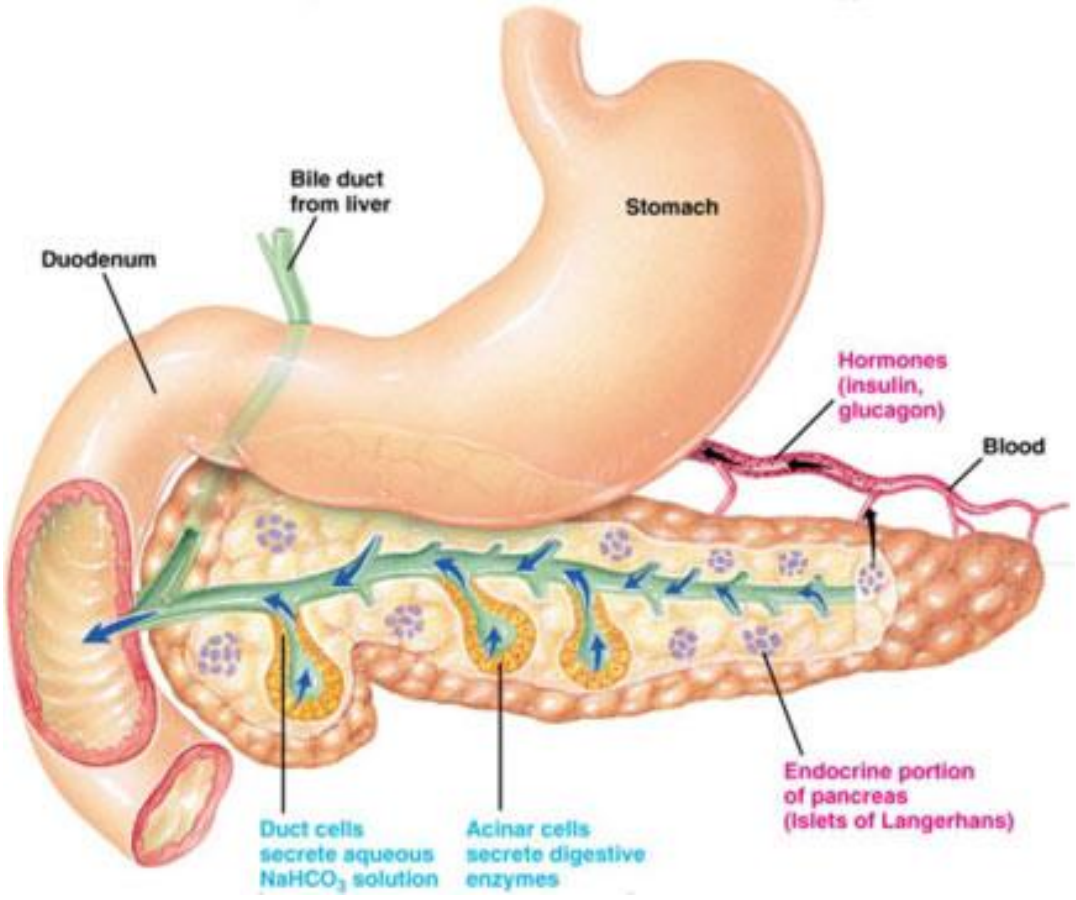


- Cils englués
- Altération clairance mucociliaire
- Infections bronchopulmonaires répétées
  - » Staphylocoque doré
  - » Haemophilus Influenzae
  - » Pseudomonas aeruginosa…
- Réaction inflammatoire intense
- Destruction bronchique
- Bronchectasies
- Insuffisance respiratoire
- Décès



Atteinte pancréas exocrine

- PHYSIOPATH
  - Atteinte glandulaire
  - Fréquente 85%
  - Malabsorption
    - Graisses
    - Protéines
- SYMPTOMES
  - Diarrhée graisseuse et chronique
  - Hypotrophie
  - Appétit vorace



Atteintes digestives

- **Atteinte pancréatique :**

  - Insuffisance exocrine 85%

  Diarrhées graisseuses nauséabondes = stéatorrhée, mal digestion, malabsorption des graisses et vitamines liposolubles, dénutrition

  - Insuffisance endocrine (Adulte jeune, insulinodépendant)

  - Pancréatite chronique

- **Troubles de la motricité digestive : anomalie du lubrifiant digestif**

  - Douleurs abdominales, constipation

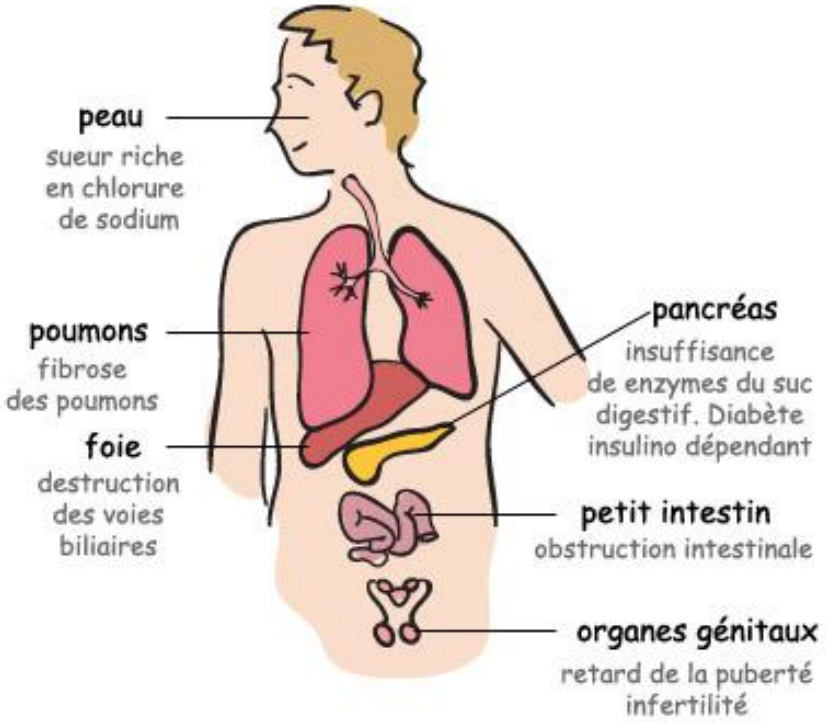
  - Sd d'occlusion intestinale distale aigue,

  - Iléus méconial en période néonatale

- **Atteintes hépatiques :**
  - Choletase
  - Cirrhose biliaire
  - Hypertension portale, varices œsophagiennes

Autres manifestations cliniques

- **Atteintes des glandes sudoripares** (sueur salée, risque de déshydratation surtout en été, perte eau/sel)
- Retard staturo-pondéral
- Dénutrition
- Anorexie
- Sinusite chronique, polype nasal
- Arthralgies, Ostéoporose
- Pb de stérilité masculine…..



UNE MALADIE DES MUCUS VISQUEUX

1 Mutations génétiques d'un gène qui fabrique la **protéine membranaire CFTR**

Gène

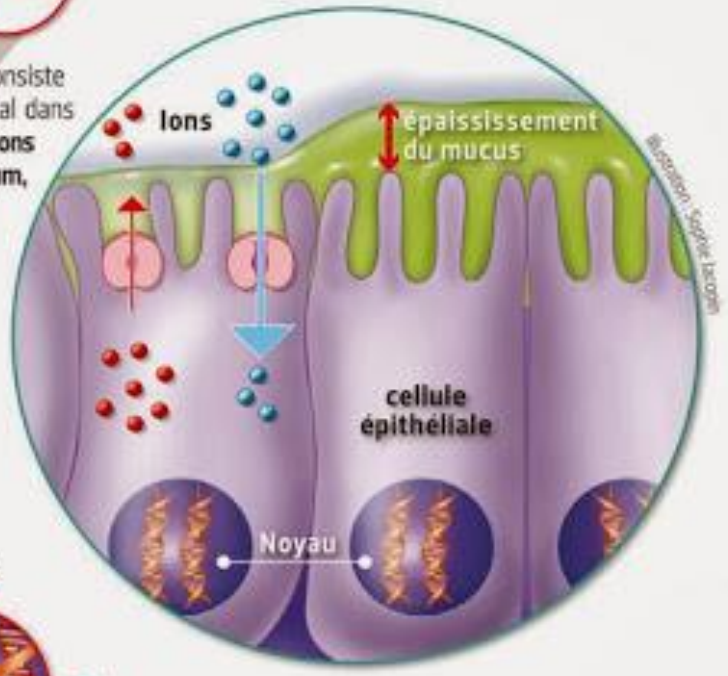
2 Son rôle, qui consiste à servir de canal dans le transport **d'ions chlore et sodium, est altéré**

Protéine CFTR altérée

Cette protéine devient anormale

3 Le déséquilibre entre les ions entraîne la déshydratation et l'**épaississement du mucus**, avec accumulation de micro-organismes et **libération de toxines**

Ions



4 Les conséquences sur...

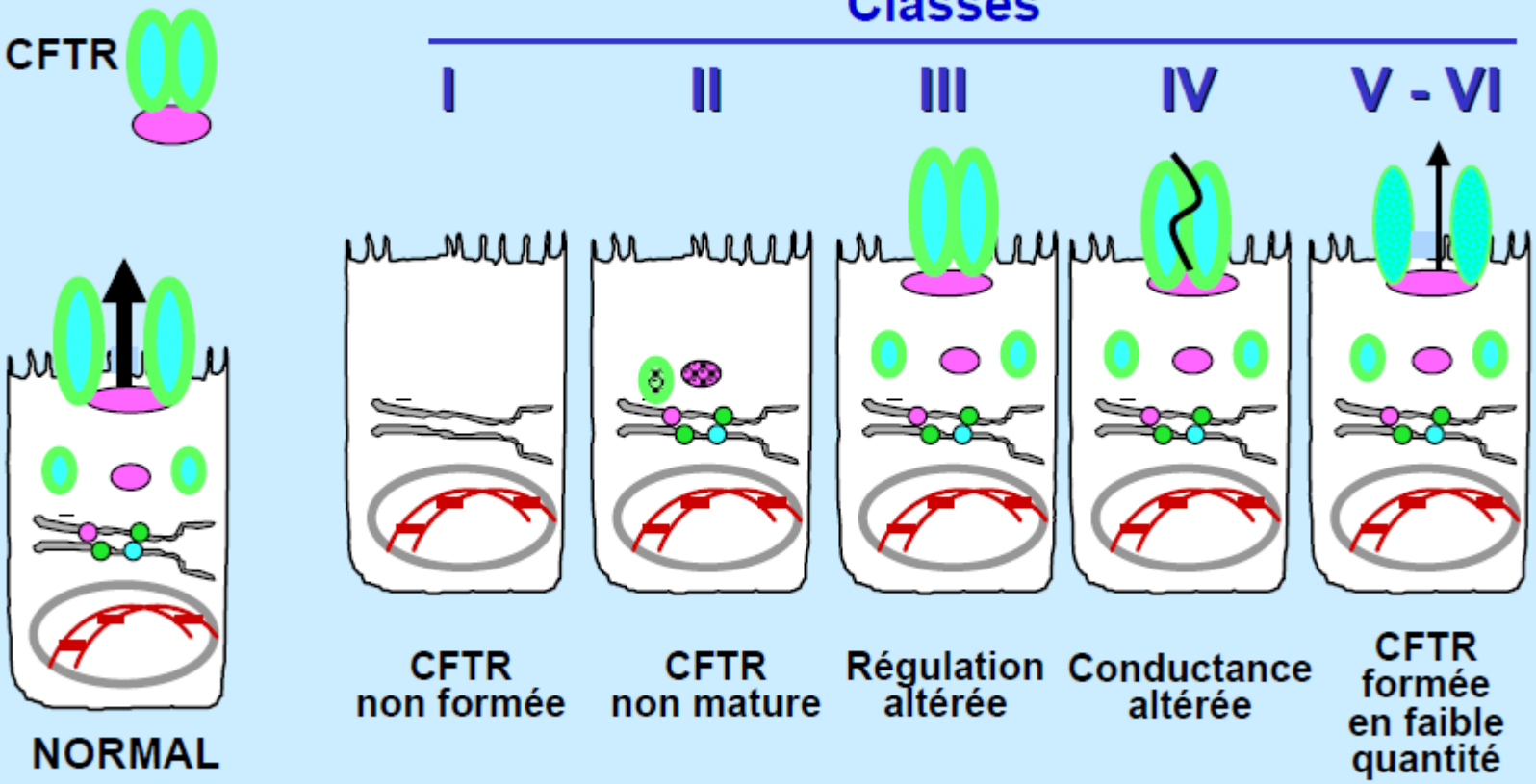
... la peau :
Sueur riche en sel

... les poumons :
Obstruction des bronches, infection, insuffisance respiratoire

... le foie :
Destruction des voix biliaires, perturbation de la digestion

... le pancréas :
Obstruction des canaux pancréatiques, blocage des enzymes digestives

... l'intestin :
Obstruction par un épais bouchon

... les organes génitaux :
Absence de canaux déférents, infertilité

Classes de mutations du gène *CFTR*