



Centre de Ressources et de Compétences
de la Mucoviscidose
Hôpital Necker-Enfants Malades



Les formes atypiques

Quels outils diagnostiques?

Quel suivi?

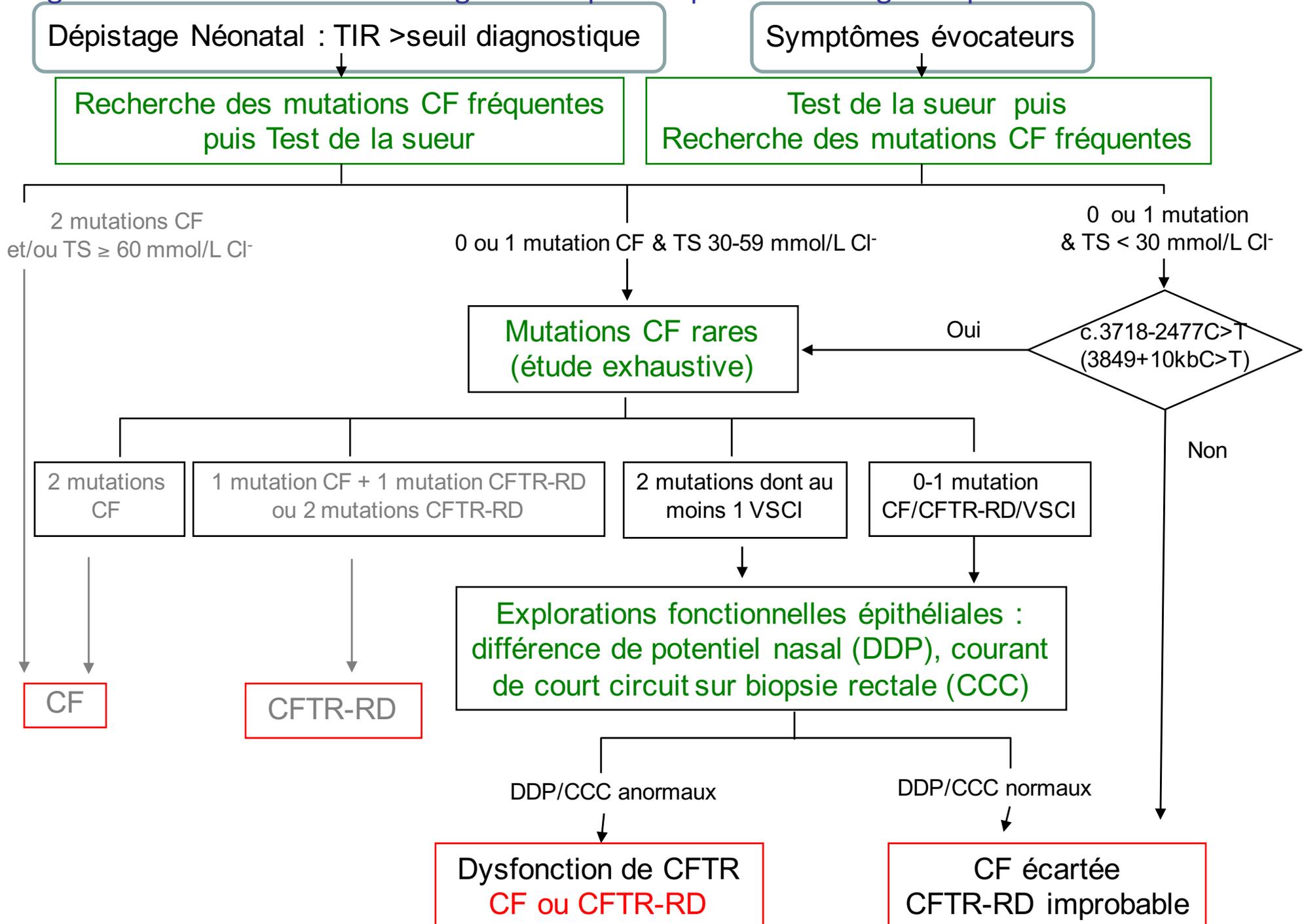
**Thao Nguyen-Khoa, Myriam Mesbahi, Aurélie Hatton
Isabelle Sermet-Gaudelus**

**Plateforme Explorations Fonctionnelles Epithéliales,
Hôpital Necker Enfants Malades, Paris**

**12^{èmes} Journées Scientifiques de la Société Française de la Mucoviscidose
Paris – 31 mars 2017**

SFM /groupe de travail dépistage, formes difficiles

Programme National de Soins : Algorithme pour explorations diagnostiques des cas non conclus



Recommandations françaises
pour la réalisation et l'interprétation du test de la sueur
dans le cadre du dépistage néonatal de la mucoviscidose
Sermet-Gaudelus et al. Arch Ped 2010

- **Méthodes du test de la sueur**

ion chlorure (mmol/L Cl⁻) / ions sudoraux (mEq NaCl/L).

- **Seuil pathologique ≥ 60 mmol/L Cl⁻**

Conductivité : toute valeur ≥ 50 mEq NaCl/L nécessite de refaire le Test de la Sueur avec une méthode dosant l'ion Cl⁻.

- **Valeurs usuelles < 30 mmol/L Cl⁻ quelque soit l'âge (De Boeck Thorax 2006)**

Conductivité < 50 mEq NaCl/L

**En cas de TS intermédiaire : refaire le TS à 3 mois du TS initial,
puis 6 mois, 12 mois et 2 ans.**

Classification des mutations

Groupe de travail SFM. Dépistage formes difficiles. Sermet-Gaudelus et al. Arch Fr Ped 2017

- **A. Mutations associées à la mucoviscidose**

Définies lorsqu'elles sont en trans d'une autre mutation CF, par leur association à une forme classique de MV avec TS ≥ 60 mmol/L Cl-

- **B. Mutations associées à la pathologie CFTR-Related Disorder**

Mutations observées chez des patients Adultes présentant une forme atypique de MV ou une atteinte mono-organique;

Elles comprennent des mutations dont l'effet délétère est supposé modéré ou mineur, et qui, à l'état Htz composite avec une mutation CF et sans autre mutation en cis, n'ont pas été retrouvées chez les patients atteints de MV.

- **A/B. Mutations associées à un large spectre phénotypique CF/CFTR-RD**

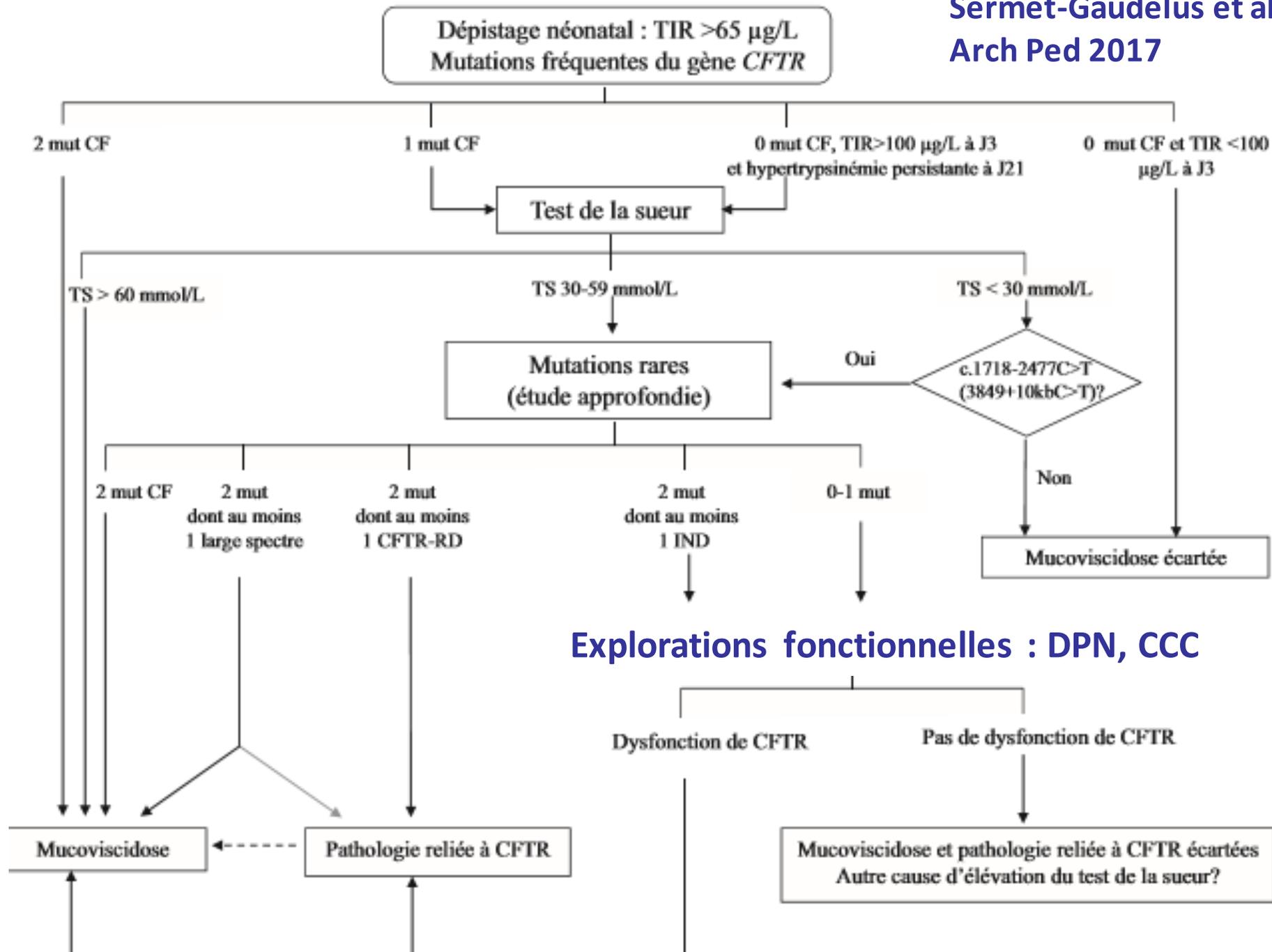
Mutations observées chez des patients atteints de MV avec une atteinte pancréatique variable ou maladie pulmonaire modérée ; patients Adultes atteints de forme mono-symptomatique

- **C. Mutations sans impact clinique reconnu**

- **D. Mutations de pathologie indéterminée**

Recommandations pour la prise en charge et le suivi des nourrissons pour lesquels un diagnostic de mucoviscidose n'a pu être conclu après le dépistage néonatal

Sermet-Gaudelus et al.
Arch Ped 2017



Apport de l'exploration fonctionnelle épithéliale pour le diagnostic de mucoviscidose

Différence de potentiel nasal (DPN)

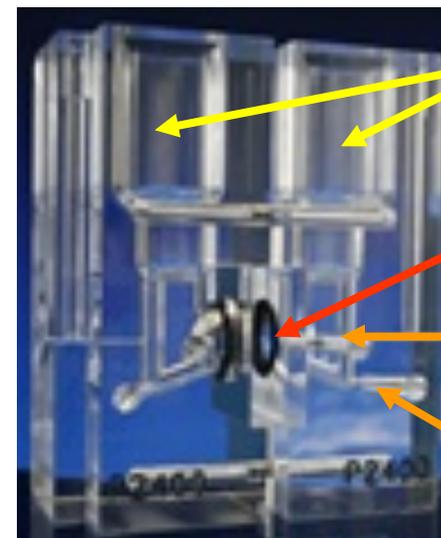
in vivo



Limites : Nourrisson possible mais difficile (protocole raccourci), Atteinte de la muqueuse nasale (rhinite, polypose nasale, etc..)

Courant de court-circuit (CCC) sur biopsie rectale

ex vivo



solutions à 37° C

épithélium

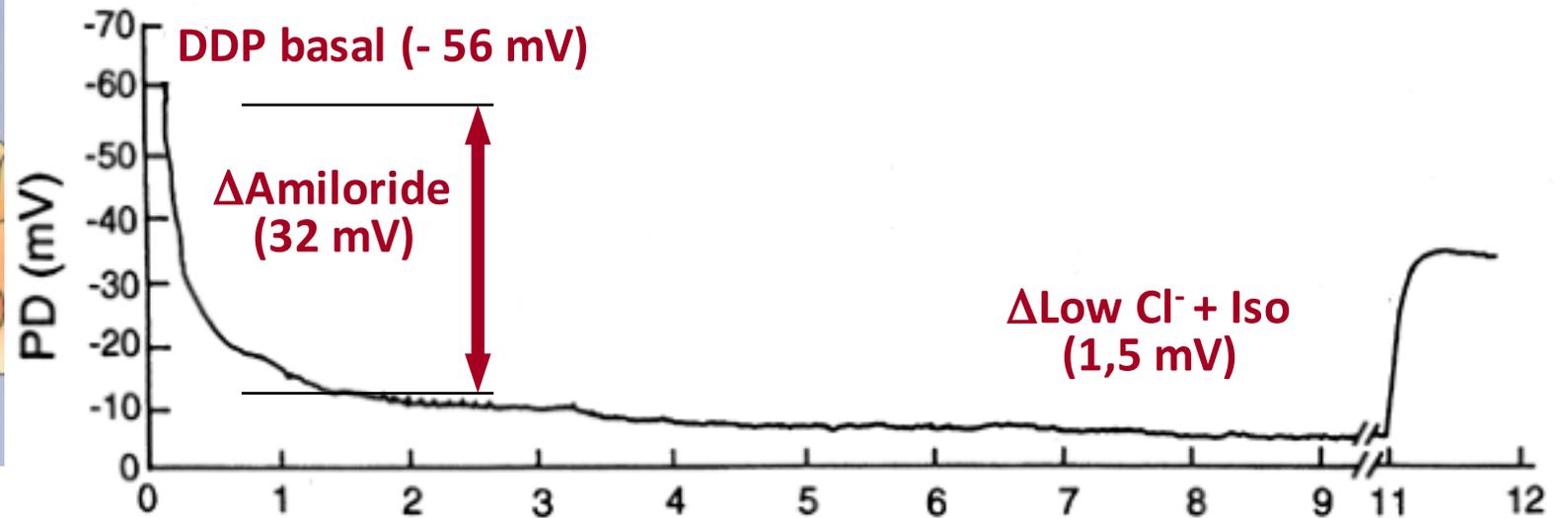
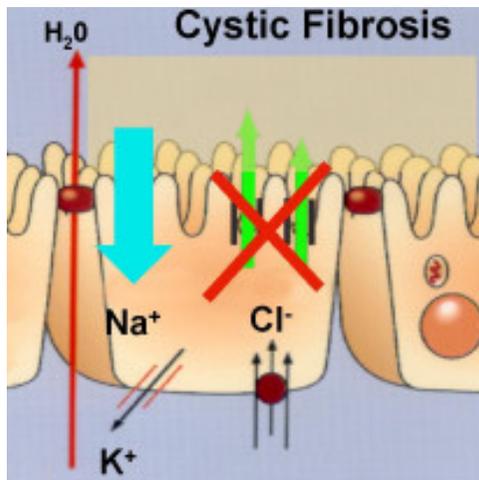
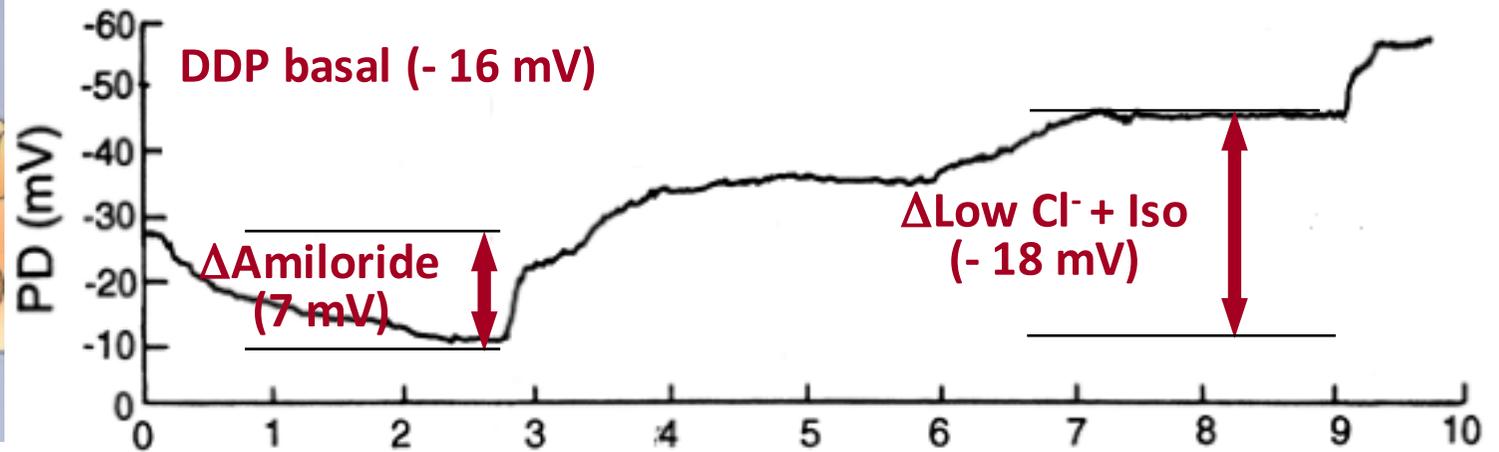
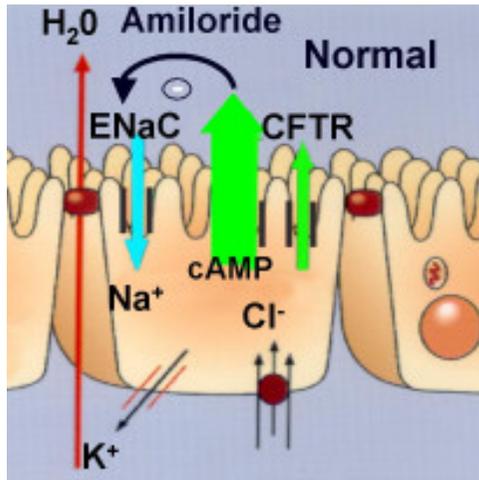
électrode de mesure de potentiel

électrode qui applique le courant de court-circuit

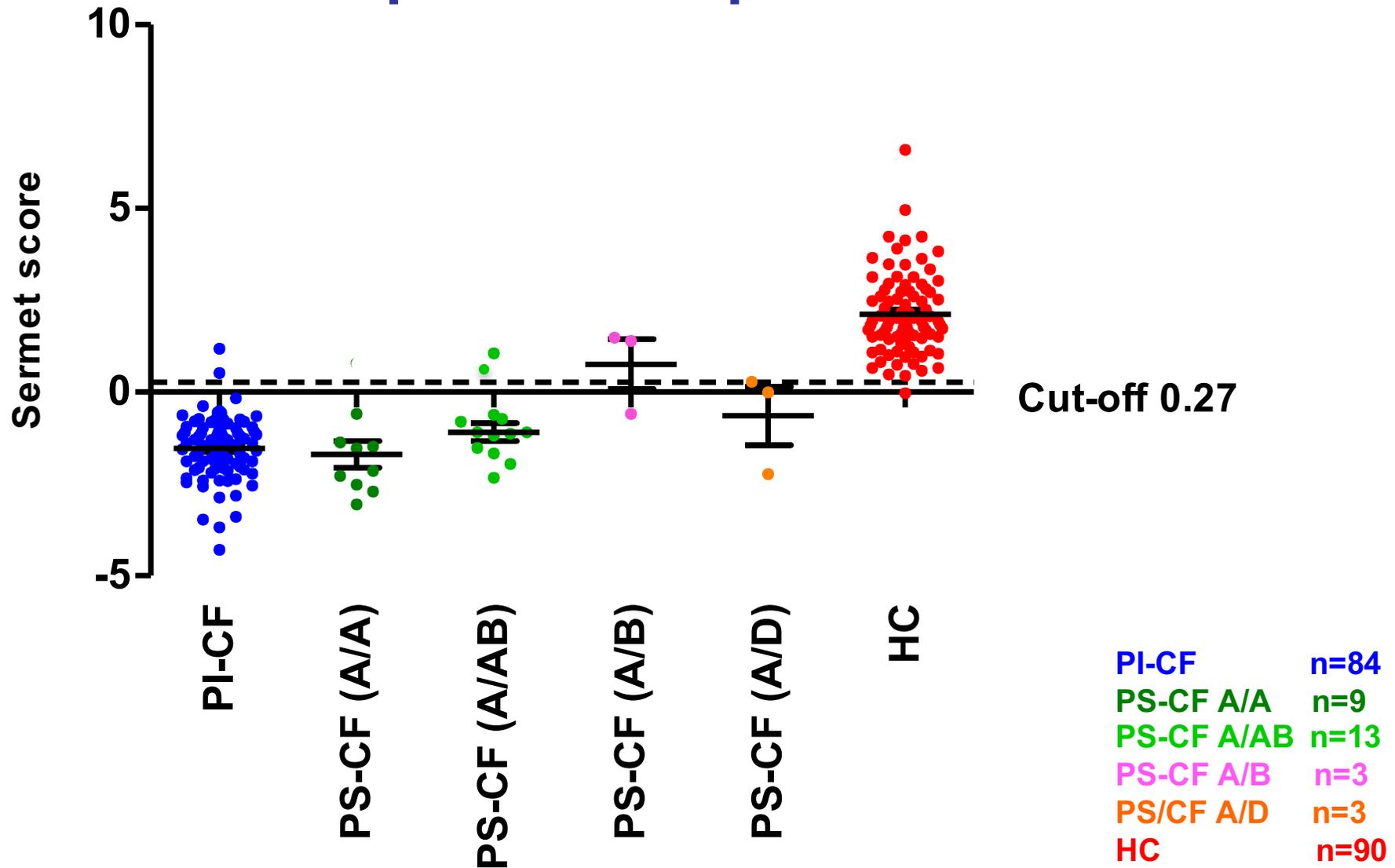
chambre d'Ussing

Limites : Biopsie de qualité, organisation locale pour conserver l'intégrité du tissu (<2h après prélèvement).

Différence de potentiel nasal DPN



Score fonctionnel pour discriminer les formes problématiques de mucoviscidose



Courant de court-circuit sur biopsie rectale

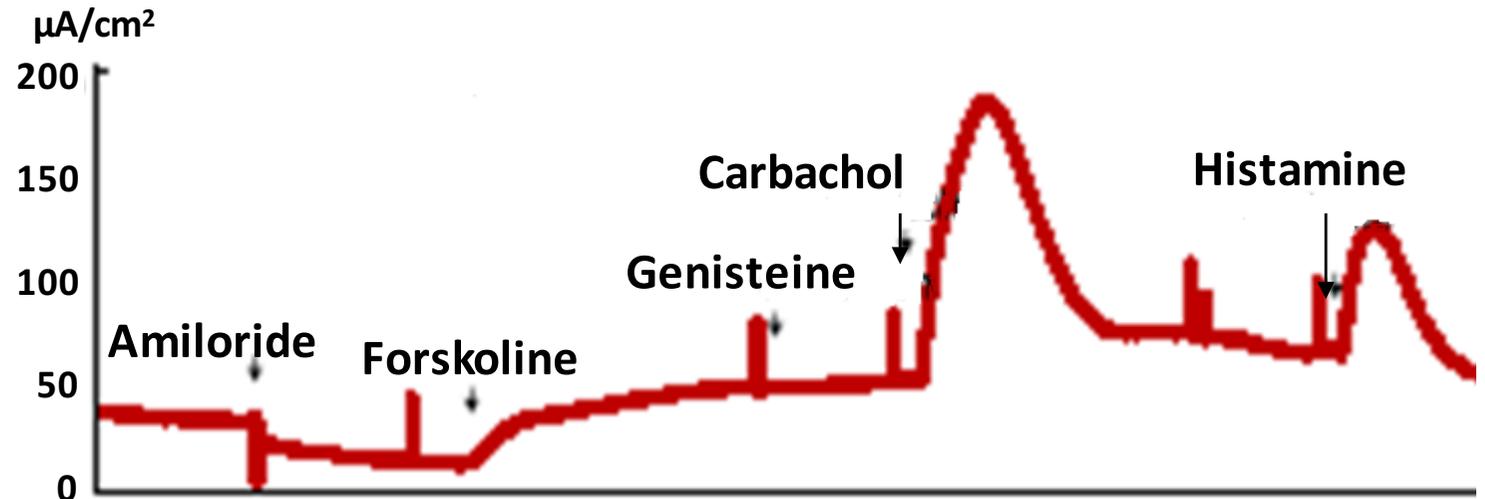
Critères retenus

Non CF

ΔForskoline (17)

ΔCarbachol (37)

ΔHistamine (29)

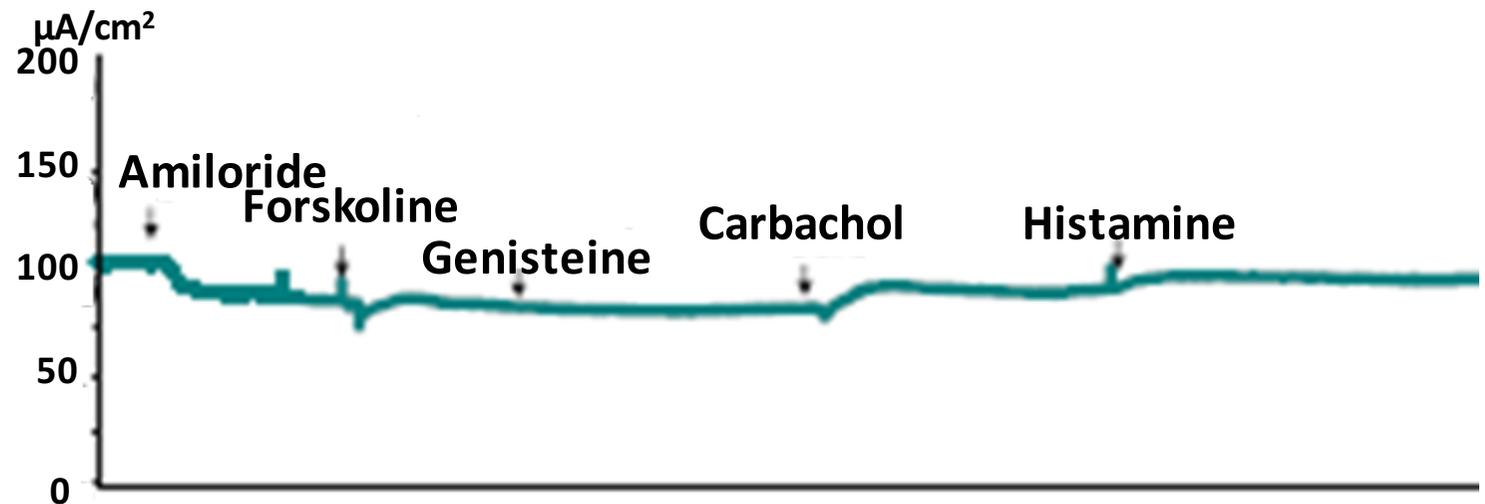


CF

ΔForskoline (10)

ΔCarbachol (4)

ΔHistamine (6)



Cas de Inès

Dépistage néonatal : **TIR à J3 : 80 µg/L (N < 65 µg/L)**

Mutations de CFTR : **R334W (pArg334Trp)/0 (A)**

Tests de la sueur :

40 mmol/L Cl⁻ (titrimétrie) / 34 (coulométrie)

puis 40 mmol/L Cl⁻ (à 3 mois), 50 (à 7 mois), 48 (à 15 mois)

Insuffisance pancréatique : non, élastase fécale normale

Stagnation nutritionnelle : oui, pas de prise de poids

ATCDs respiratoires : aucun

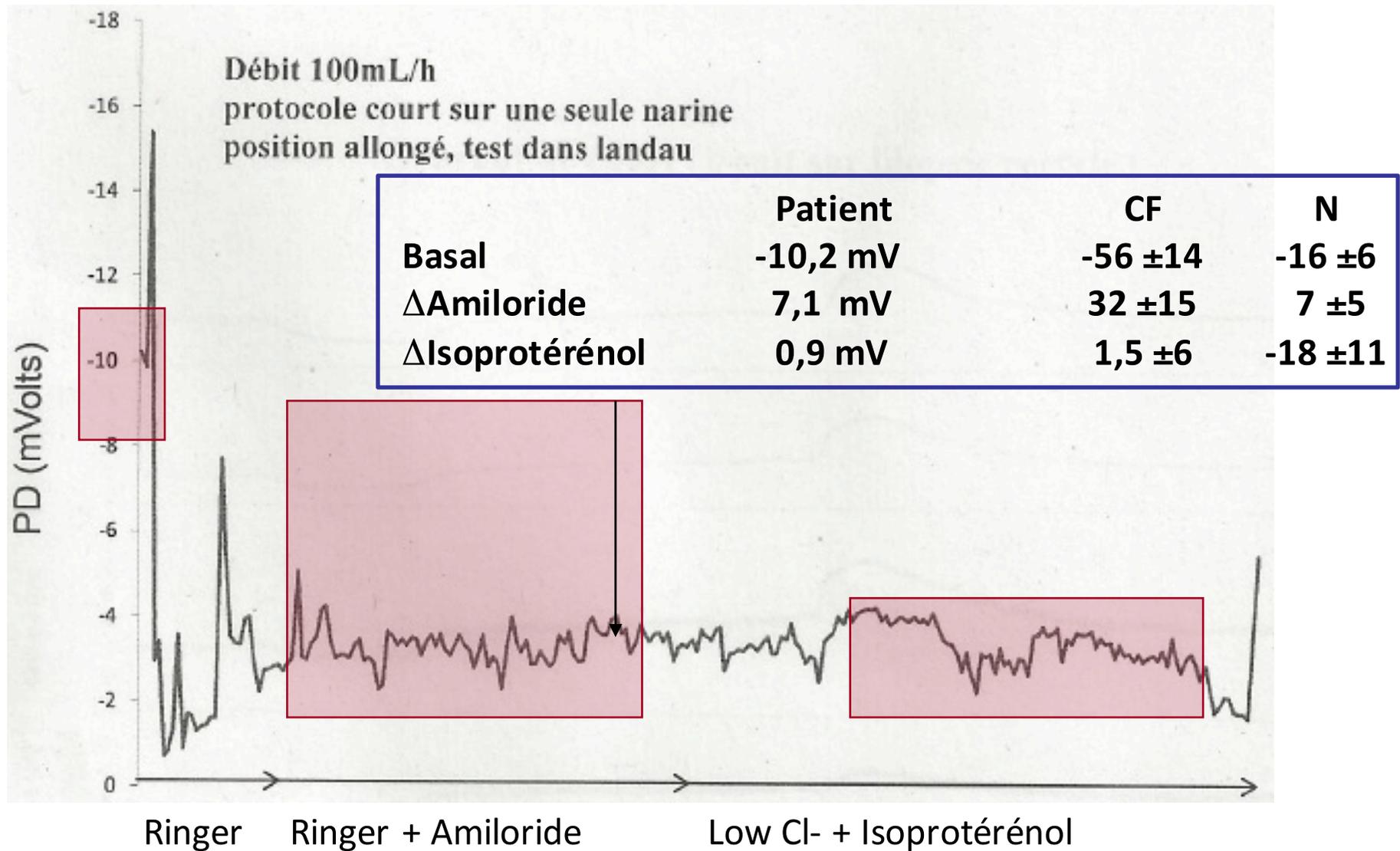
Colonisation bronchique : non

Asthme : non

Constipation : non

Atteinte ORL : non

Inès (7 mois) : enfant agitée



Ddp de base normale

Transport Na⁺ normal

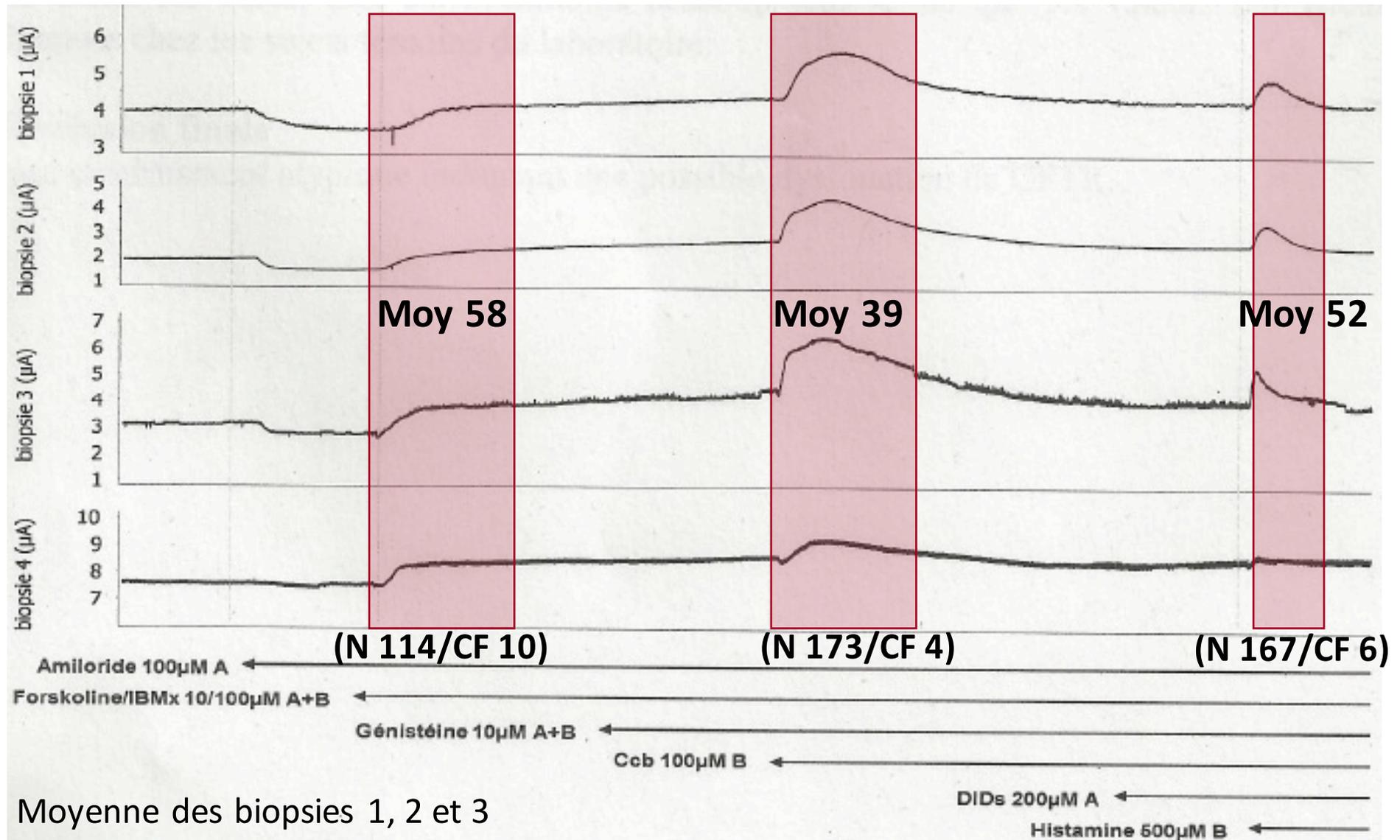
Mais faible réponse à la solution pauvre en Cl⁻ + Isuprel

Inès (16 mois)

Forskoline

Carbachol

Histamine



Moyenne des biopsies 1, 2 et 3

La sécrétion de Cl⁻ en réponse à la forskoline, au carbachol et à l'histamine est présente, mais à un niveau plus faible que chez les sujets témoins

Conclusion : dysfonction de CFTR

Cas de Inès

Mutations de CFTR : R334W (pArg334Trp)/0

Seconde mutation identifiée : M1028R (p.Met1028Arg)

mutation à effet potentiel très modéré CFTR-RD

Evolution: bonne croissance staturo-pondérale, bronchites répétées à Staph aureus

Suivi collaboratif avec le Pédiatre de ville et une visite 1 fois par an au CRCM

Cas de Ilyas

Adressé par PMI aux Urgences Béclère pour cassure staturo-pondérale.

Antécédents

Grossesse de déroulement normal, Naissance au terme de 40 SA

PN: 4060 g, TN : 50 cm, PCN: 36 cm

Dépistage néonatal systématique négatif : TIR J3 53,7 µg/L (< 65 µg/L)

Pas d'antécédent médico-chirurgical depuis la naissance

Vaccination à jour

Cas de Ilyas

Examen clinique

Nourrisson fatigué, déshydraté avec yeux creux, sécheresse des muqueuses et fontanelle déprimée

Tympan droit congestif et pharynx érythémateux

Reste de l'examen sans particularité

Examens biologiques complémentaires

**Hyponatrémie à 126 mmol/L avec natriurèse effondrée,
Hypochlorémie à 80 mmol/L.**

Reste du bilan biologique normal

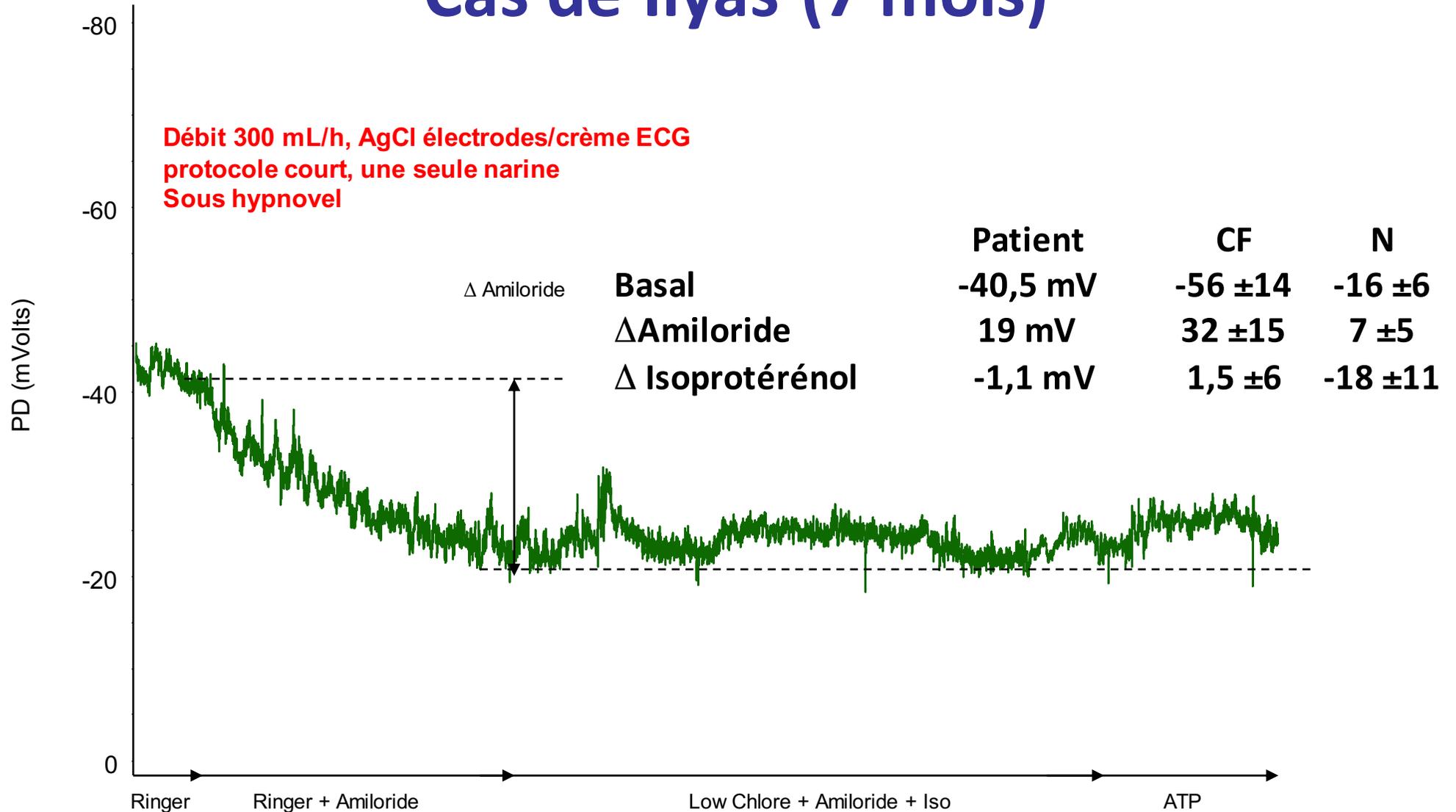
Scanner cérébral, EEG, Fond d'oeil : normaux

Tests de la sueur à Béclère : 40 mmol/L Cl⁻ et 66 mmol/L Cl⁻

Adressé au CRCM Necker

Tests de la sueur : 43 mmol/L Cl⁻ et 46 mmol/L Cl⁻

Cas de Ilyas (7 mois)

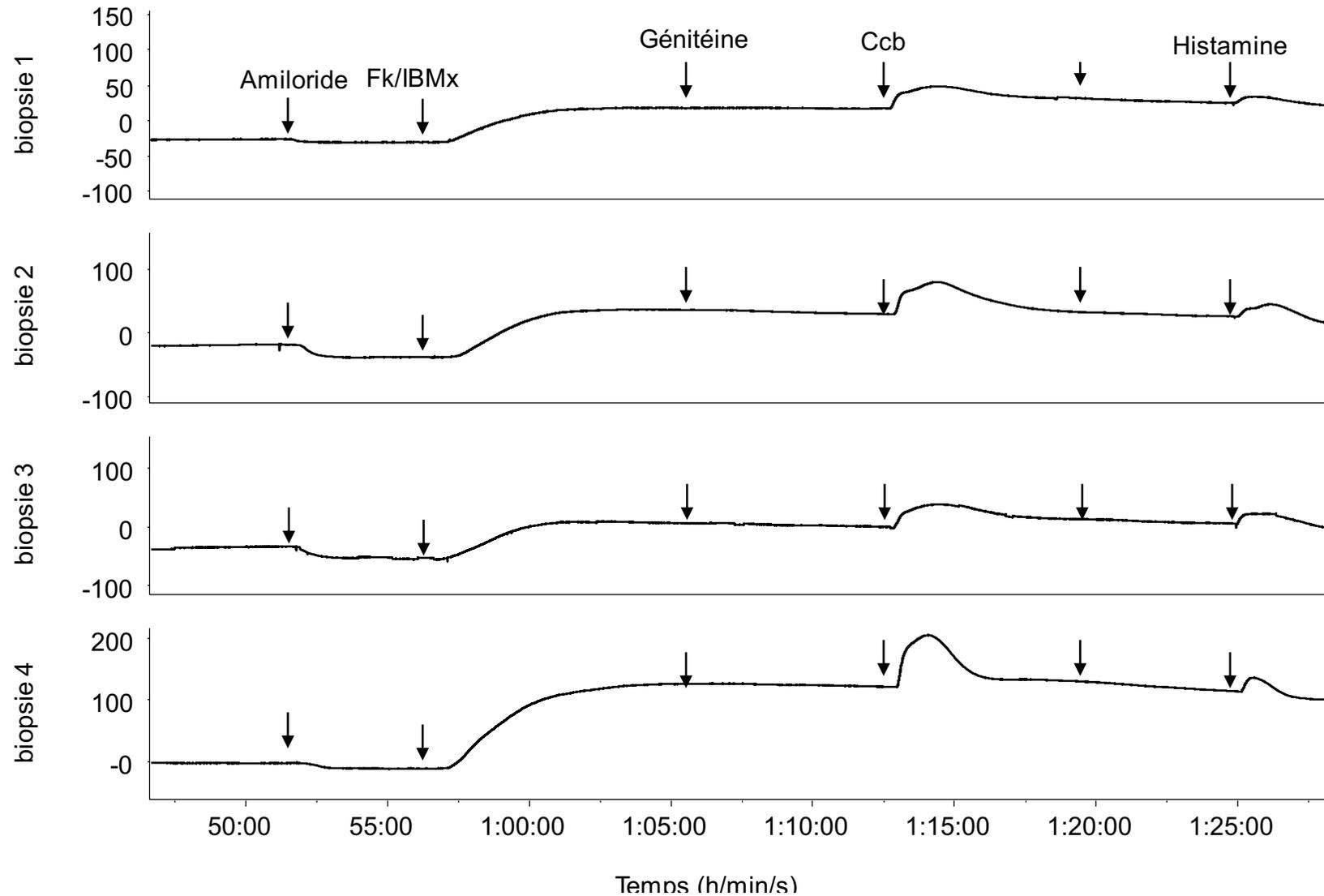


Hyperabsorption de Na⁺

Sécrétion de Cl⁻ absente

Conclusion : en faveur d'une dysfonction de CFTR

Isc ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)



**Présence d'une sécrétion résiduelle de Cl^- en réponse à la forskoline et à l'histamine.
Faible réponse au Carbachol (biopsie 1,2 et 3 ; 2 applications de Ccb sur biopsie 4).**

Conclusion : évocateur de dysfonction de CFTR

Cas de Ilyas

Mutations : p.Ser977Phe/T5TG12 à l'état homozygote.

Recherche génétique en cours chez les parents

Evolution

Fonction pancréatique : normale, élastase > 500 µg/g

Fonction respiratoire : toux chronique, secrétant

Colonisation bronchique : Staph aureus

Asthme : non

Atteinte ORL : pas de rhinite, pas de polypose

Signe digestif : pas de constipation

Prise en charge initiale des nourrissons de diagnostic incertain de MV

Evaluation initiale

- Evaluation initiale au sein d'un CRCM
- Evaluation respiratoire :étude bactériologique des sécrétions bronchiques, radio du thorax
- Evaluation nutritionnelle : mesures anthropométriques, élastase fécale
- Cs génétique (lorsqu'une mutation est identifiée).

Prise en charge initiale

- calendrier vaccinal appliqué selon les recommandations annuelles du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique.
- vaccination contre la grippe < 6 mois si diagnostic incertain
- kinésithérapie respiratoire systématique n'est pas justifiée sauf en cas de signes pulmonaires
- Par temps de fortes chaleur et si TS > 30 mmol/L Cl⁻, supplémentation sodée proposée pour éviter les risques de déshydratation
- le diagnostic incertain de MV ne justifie pas la demande d'ALD systématiquement (au cas par cas);

Recommandations pour la prise en charge diagnostique et le suivi des nourrissons présentant un diagnostic non conclu au dépistage néonatal de la mucoviscidose
Groupe de travail de la SFM

Suivi des nourrissons de diagnostic incertain

- Le praticien libéral référent sera informé des particularités de la prise en charge et travaillera en collaboration avec le CRCM
- Les nourrissons de diagnostic incertain de MV seront pris en charge dans un CRCM. Le suivi se fera à 3 – 6 – 12 mois, puis tous les ans. L'apparition de symptômes évocateurs de MV justifie une réévaluation.
- Précautions d'hygiène intra-hospitalière identiques à celles prises pour les patients atteints de MV.
- A chaque Cs CRCM : analyse systématique bactériologique des sécrétions bronchiques et surveillance de la croissance staturo pondérale.
- tout encombrement bronchique récidivant justifie une Cs en CRCM;
- En cas de croissance pondérale insuffisante ou de signes d'IP exocrine, un dosage d'élastase fécale sera réalisé.