

Symptômes abdominaux (SA) chroniques et mucoviscidose

*Dr J. Languépin, CRCM
Mixte Limousin*



Conflits intérêts

- Mead Johnson, conseils, congrès, allergie alimentaire
- Vertex ; formations délégués sur atteintes digestives, congrès
- Viatrix : Journée mucoviscidose Nice

Symptômes abdominaux (SA) chroniques et CF

1. Pourquoi en parler?
2. Quels sont-ils?
3. Que sait-on sur leurs causes?
4. Comment évaluer leur fréquence et impact?
5. Effets des modulateurs (ETI et I pour G551D)?
6. Comment les prendre en charge?

1. Pourquoi en parler?

Les patients le veulent!



- **2018** UK, USA, Europe, Australie et NZ : Top 10 des priorités de recherche dans CF (*Rowbotham LJ. et al. Thorax 2018*) :
 - 2 enquêtes 50% CF et entourage, 50% soignants et chercheurs (1 pour déterminer (482), l'autre pour prioriser (677)).
 - SA arrivent en **2^{ème} place** après diminution des traitements
- **2019** USA : quelles sont les priorités de recherche en CF? (19 chercheurs et 135 patients CF et famille). (*Hollins IL et al. JCF 2019*)
 - SA arrivent en **4^{ème} place**, derrière détection et traitement micro-organismes respiratoires, santé mentale, réduire les traitements.
- **2023** international ; Refresh Top 10 (*Rowbotham LJ. et al. Thorax 2018*)
 - 2 enquêtes 70% CF et entourage, 30% soignants et chercheurs (1 pour déterminer (1370), l'autre pour prioriser (1417))
 - SA arrivent en **3^{ème} place** après options pour patients sans accès aux modulateurs et moyens diagnostiques d'infection resp chez patients non expectorants

2. Quels sont-ils?

Douleurs abdominales (DA)

Nausées, vomissements, reflux, pyrosis

Selles grasses, flatulences, ballonnement abdominal, borborygmes, constipation, selles impérieuses, selles liquides ou rares, nauséabondes, prolapsus

Perte d'appétit, de goût, besoin de se forcer à manger

Tabori H. et al. PLoS ONE 2017

Non-pain symptoms

Nausea

Vomiting

Reflux of stomach content

Heartburn*

Fatty stools

Flatulence

Abdominal distention

Constipation

Disorders of eating and appetite

Lack of appetite

Loss of taste

Need for a forced feeding

Pain symptoms

Abdominal pain frequency

Abdominal pain intensity

Abdominal pain duration

Pain during bowel movements

Subjective evaluation of the feces's form and color

Soft/hard stool

Pale/tarry stool

Fig 2. Pain and non-pain symptoms of the JenAbdomen-CF Score 1.0. *to some extent additionally related to pain symptoms.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174463.g002>

2. Quels sont-ils? Douleurs Abdominales (DA)

- DA et CF (enquêtes rétrospectives, déclaratives) fréquence variable **25% à 50%** chez E, **87%** chez A
- Douleur et CF dans le mois précédant (73 E, 110 A): Au moins 1 épisode : **59%** E et **89%** A; 60% DA chez enfants, 36% DA chez A (*Sermet-Gaudelus I. et al. J Pain Symptom Manage 2009*); **79,3%** (*Ravilly S, pediadol 2009*)
- Etude DAR **prospective longitudinale avant/après** selon critères d'Apley : « at least three bouts of pain, severe enough to affect activities, over a period of not less than three months, with attacks in the year preceding the examination » (*Apley J, Arch Dis Child 1958*).
 - **130 E** questionnaire : **8 E (6%)**. Clinique, diét scores intensité, localisation, état émotionnel, anxiété, QOL. Journal prospectif 28j (2 DA=0)
 - Synthèse: 1: pb scolaire; 3: adaptation diét et EPGP; 2 (+1): hypnose
 - Journal prospectif 28j puis visite 6 mois: 3/6 (2,3%) gardent DAR avec amélioration score intensité, anxiété, QOL... (*Munck A. et al. J Cyst Fibros 2012*)
- Pour rappel : IBS: **11,5%** pop Europe (*Hungin AP, Aliment Pharmacol Ther 2003*), DAR: **9 à 15%** E (*Saps M, J Pediatr 2009*)

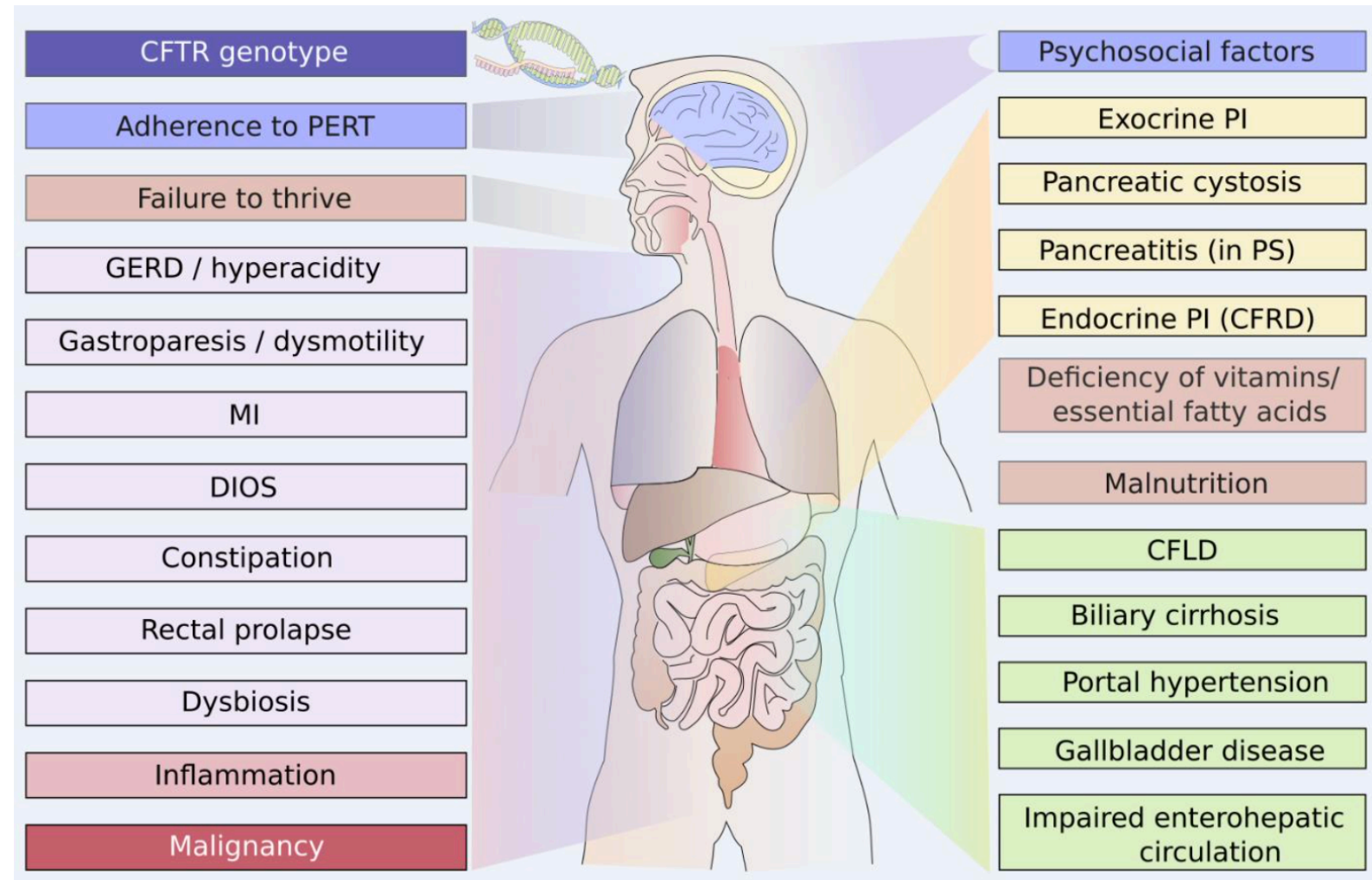
3. SA : Que sait-on sur leurs causes?

- **Intrication** des atteintes « spécifiques » de la mucoviscidose
 - **IPE++**
 - RGO, SIBO
 - **SOID**, mucocèle
 - Dysmotricité, inflammation
 - Hépatopathie, pathologies biliaires
- Avec atteintes **non spécifiques**
 - **IBS++**
 - Appendicite chronique
 - Constipation
 - K, coeliaque, Mici
 - Intolérances alimentaires?
- Avec **facteurs psychologiques ++, psychosociaux**
- Avec **observance** des traitements (EPGP++)
- Avec **facteurs iatrogènes** (antibiothérapies++, SIBO...)
- En contexte de maladie grave chronique congénitale; « **Ça dure depuis toujours** »



SA et FdR

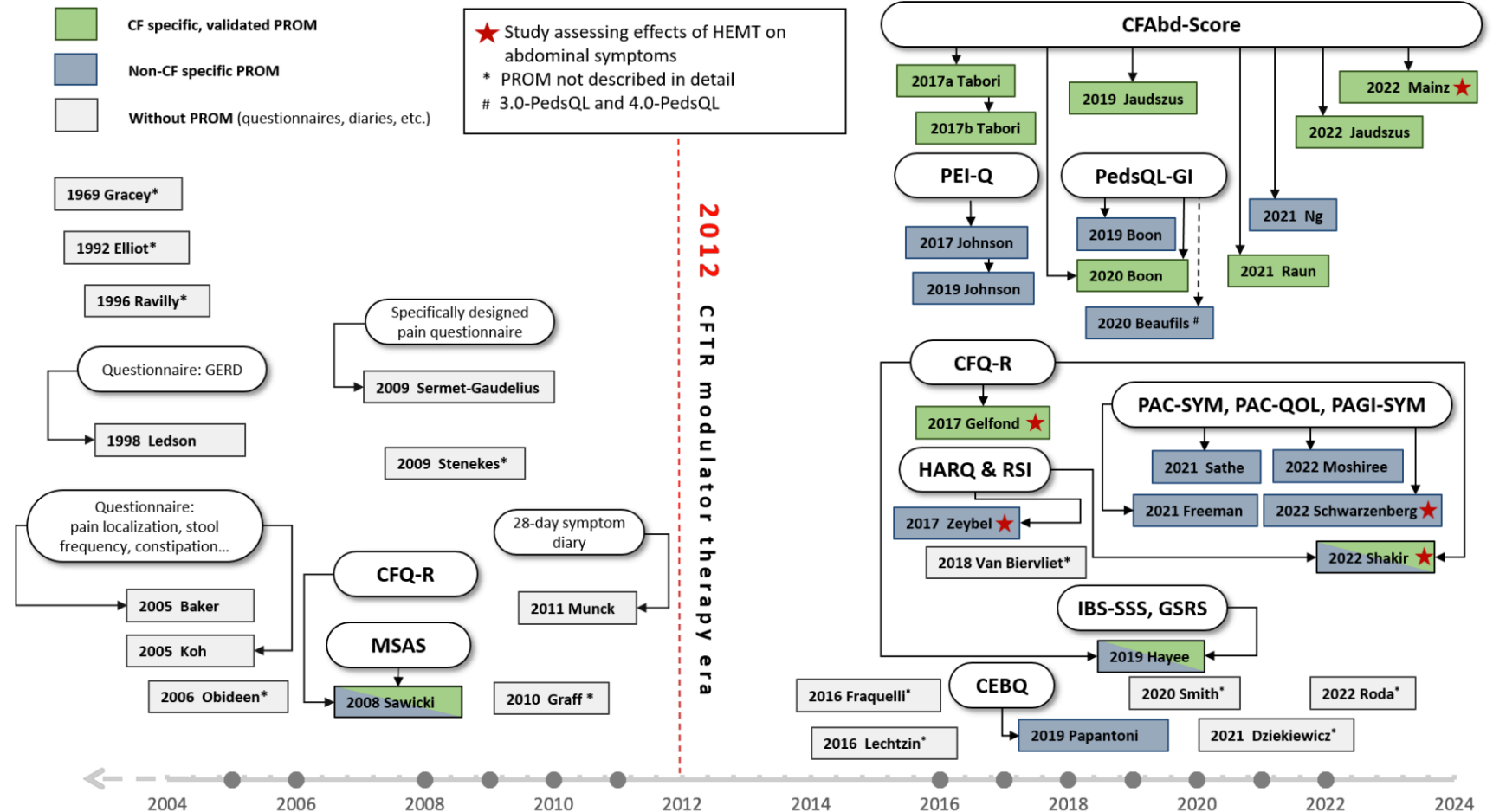
- *Plus de SA si*
 - *Prolapsus*
 - *DIOS*
 - *IM*
 - ***IPE***
 - *Chir digestive (laparotomie, résection)*
 - *Colonisation intermittente à Pyo*
- *Mais aussi, **diabète, âge, femme...***



(Tabori H. et al. PLoS ONE 2017)

4. SA : Comment évaluer leur fréquence et impact?

- Les SA dans la mucoviscidose ont des étiologies **multifactorielle** et **intriquées** : **Nécessité d'outils adaptés à la CF**



(Tabori H. et al. J Clin Med 2024)

4. Comment évaluer leur fréquence?

- Questionnaire spécifique à CF, rétrospectif; : pilot study (JenAbdomen-CF Score 1.0)
- 131 patients adultes et enfants
- SA dans les 3 mois : **100%**
- > 90%, perte appétit, perte de goût
- 79% DA
- 77% flatulences
- 63% ballonnements

(Tabori H. et al. PLoS ONE 2017)

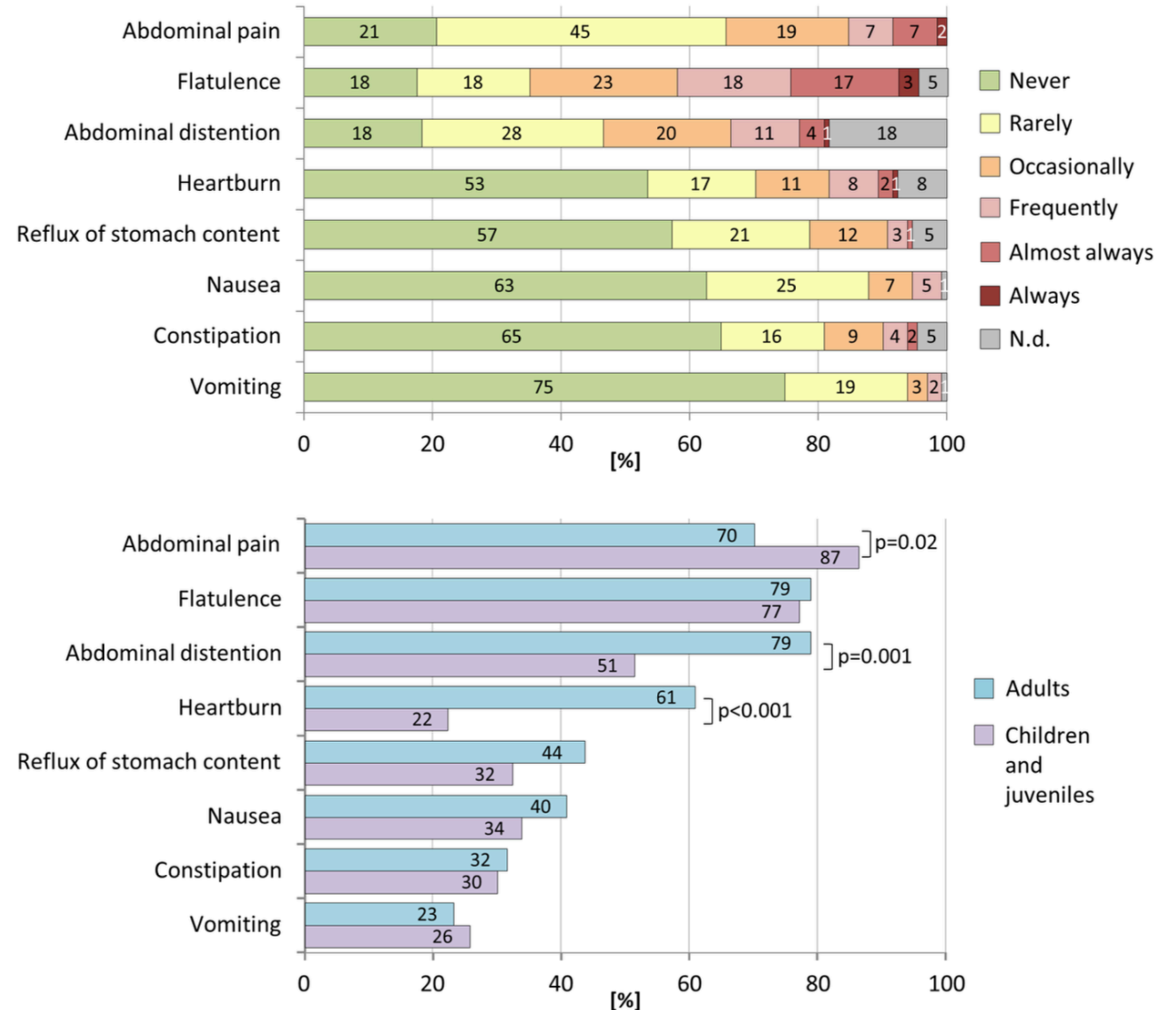


Fig 3. Abdominal symptoms in patients with CF. Frequencies of abdominal symptoms in CF patients of all ages (Fig 3a) and in children compared with adults (Fig 3b). N.d.—not determined (missing data).

4. Comment évaluer leur fréquence et impact?

- JenAbdomen-CF Score 1.0 devenu **CFAbd-score**
- **Spécifique CF**
- Différentie les patients CF des patients non CF
- Vrai pour les 5 domaines
 - Troubles de l'appétit
 - GERD
 - DA
 - Selles
 - Impact QoL
- Cohérence interne et reproductibilité
- = **PROMs** (Patient Reported Outcome Measures)

(Jaudszus A. et al. Patient 2019)

5. Effets des modulateurs (ETI)?

- Effets sur fonction respiratoire et antibio-dépendance (*Heijerman HGM et al. Lancet 2019*)
- Effets nutritionnels (BMI) prouvés (*Nichols DP et al, Am J Respir Crit Care Med 2021*)
- Effets sur inflammation digestive et respiratoire (*Ooi CY. Et al. Sci Rep 2018*)
- Effets sur fonction pancréatique exocrine si donné tôt (voire anténatal): cf présentation suivante (*Hutchinson I. et al. Ann Am Thorac Soc 2021*)
- Effets sur tolérance glucidique : amélioration de tolérance glucidique et diminution des besoins

5. Atteintes digestives ; Effets Ivacaftor et mutations gating ?

- Amélioration du **PH** de l'intestin proximal (*Gelfond et al. Clin Transl Gastroenterol. 2017*). Pas diff sur DA et temps de transit; 10 patients, 1 mois de TTT).
- Changement du **microbiote** intestinal et diminution de l'**inflammation** intestinale (calprotectine fécale). (*Ooi CY et al. Sci Rep 2018*)
- Amélioration voire récupération fonction pancréatique (*Rosenfeld M. Lancet Respir Med 2018 ARRIVAL study*)

5. Atteintes digestives; effets ETI

- Dysbiose et inflammation
 - **Diminution** progressive de la **dysbiose** sans corrélation avec score de constipation à 3, 6 , 17 mois (*Marsch et al. JCF 2024*).
 - Modification de dysbiose et diminution **calprotectine** si CFLD (*Duong et al. JCF 2024*)
 - Augmentation de la diversité microbienne intestinale; Diminution des gènes de résistance ATB (*Reasoner et al. mBio 2024*)
- Temps de transit : Amélioration du transit intestinal en IRM à 6 et 18 mois post ETI (*Yule et al. JCF 2024*) : levée de l'obstacle iléo-caecal
- ETI et SA : Questionnaire électronique Cfpatient/Famille/soignants; interprétation difficile; Persistance de symptômes digestifs qui changent sous traitement sans s'améliorer *Calthorpe RJ et al. NIHR Open Research 2024*
- Impact ETI sur traitement au Danemark : nette diminution des thérapeutiques à visée respiratoire, peu de changement sur celles à visée digestive à 2 ans de TTT (*Råket HK et al. JCF 2025*)
- Iléus méconial (anténatal) /fonction pancréatique exocrine

Mais Quid de l'effet sur les SA dans la vraie vie???

5. SA : Effets des modulateurs (ETI)?

Qu'en pensez-vous?

SA augmentés en
raison des effets II
des modulateurs

SA augmentés en
raison du « choc
psychologique » lié à
l'amélioration
respiratoire

SA inchangés

SA Inchangés, mais
priorisés en raison de
l'amélioration
respiratoire

SA diminués, mais
impact majoré

SA Diminués

5. SA : Effets des modulateurs (ETI)?

- Etude **PROMISE** (USA) : 56 centres, prospective observationnelle sur 6 mois; Patients CF > 12 A avec 1 DF508 = 438.
 - PROMs avec questionnaires validés sur symptômes digestifs hauts, constipation, QoL-constipation, selles, et marqueurs bios (calprotectine, stéatorrhée, élastase A1)
- = Questionnaires validés, **non adaptés à CF**
- Amélioration **faible** des scores (plus marquée si scores initiaux élevés); Baisse de la calprotectine (- 66,2 µg/g)
(Schwartzzenberg SA et al. JCF 2023)

5. SA : Effets des modulateurs (ETI)?

- **CFAbd-score** avant et jusqu'à 26 sem ETI, **prospectif, groupe contrôle** (sujets sains n=45)
- 107 patients (4 centres allemands (n=68) et 4 UK (n=39))
- Moyenne de score global: diminution significative de – **29%**
- 5 domaines diminuent
 - Troubles de l'appétit : - **67%**
 - Impact QoL : - **61%**
 - GERD : - **48%**
 - DA : - **37%**
 - Selles : - **23%**

(Mainz et al. Front Pharmacol 2022)

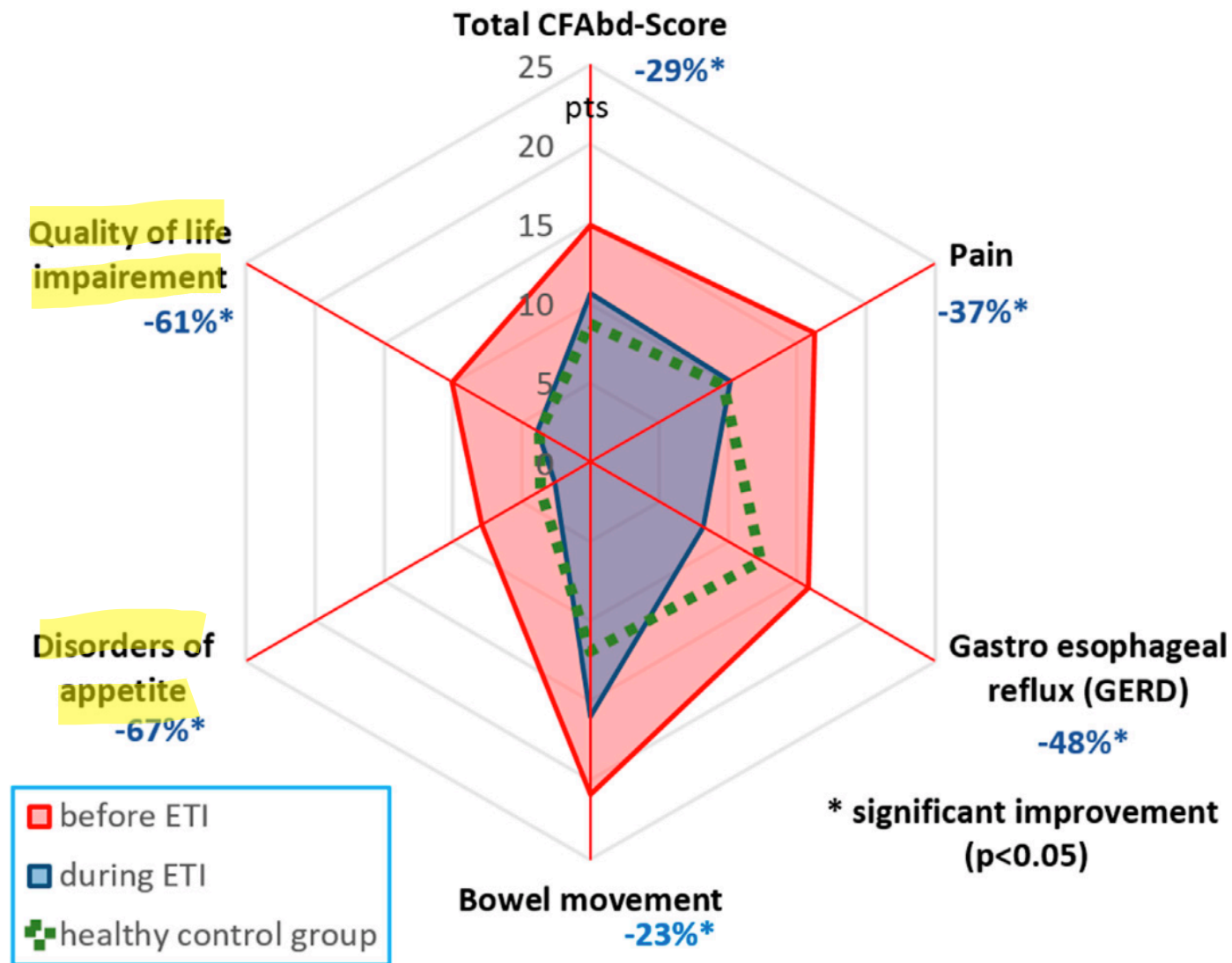
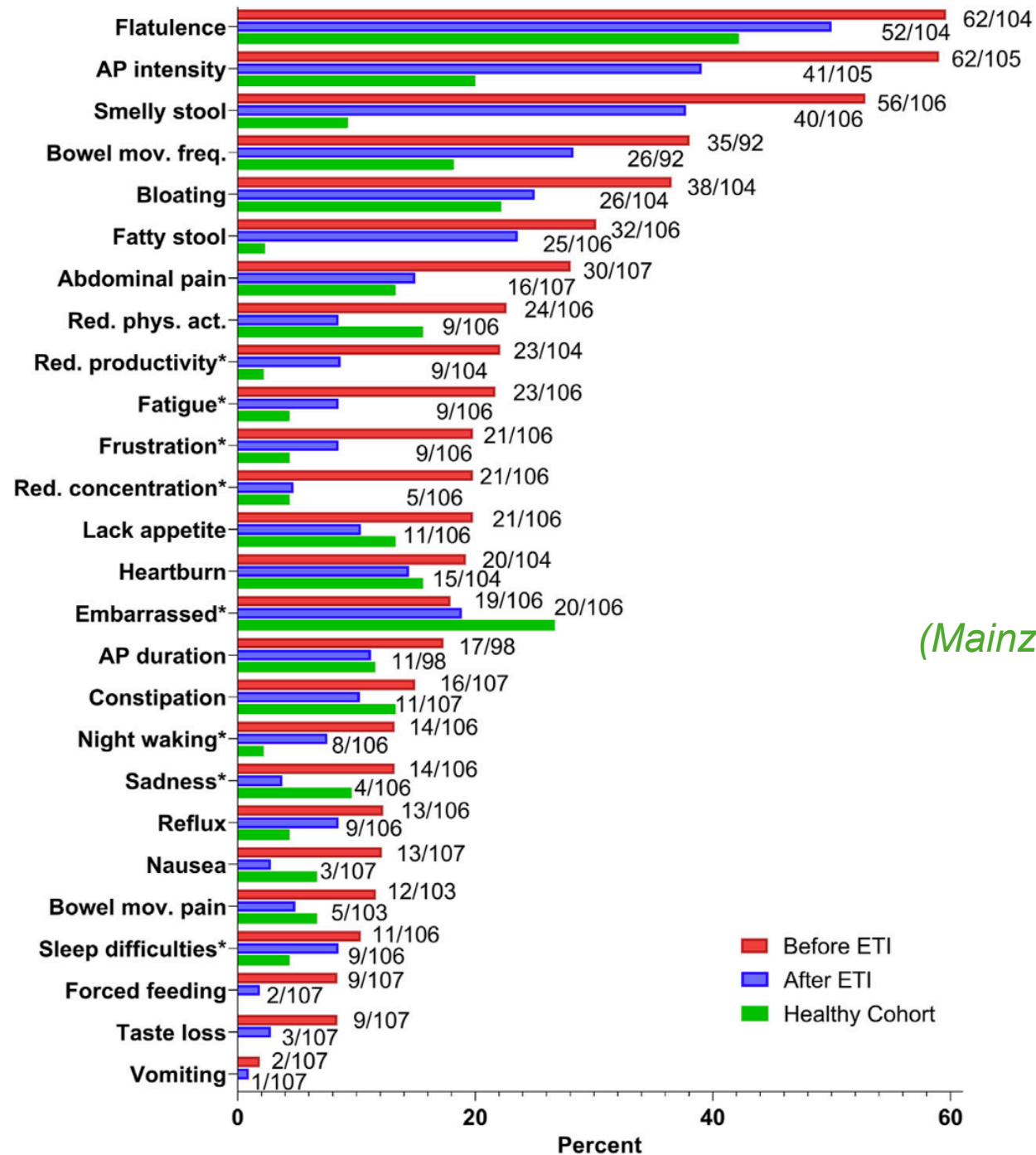


FIGURE 1 | CFAbd-Score changes for the whole cohort and its 5 domains after therapy initiation (**Table 1**). Percent changes are calculated from estimated marginal means (EMMs) at week 24 of ETI therapy.

(Mainz et al. Front Pharmacol 2022)



(Mainz et al. Front Pharmacol 2022)

5. SA : Effets des modulateurs (ETI)?

- **RECOVER** : Prospective, multicentrique (8 centres : Irlande et UK)

CFAbd-score, M2 pyruvate kinase, calprotectine et élastase; Patients CF au moins 1 DF508 > 12 A sur **1 an** de TTT. 108 patients (*Mainz JG. Et al. JCF 2023*)

- **CFAbd day2day** score; 45 patients CF; 15 j avant et jusqu'à 28 j après

*Idem mais **aggravation DA et flatulences** dans 15 premiers jours qui diminuent après. (Mainz et al. Front Pharmacol 2023)*

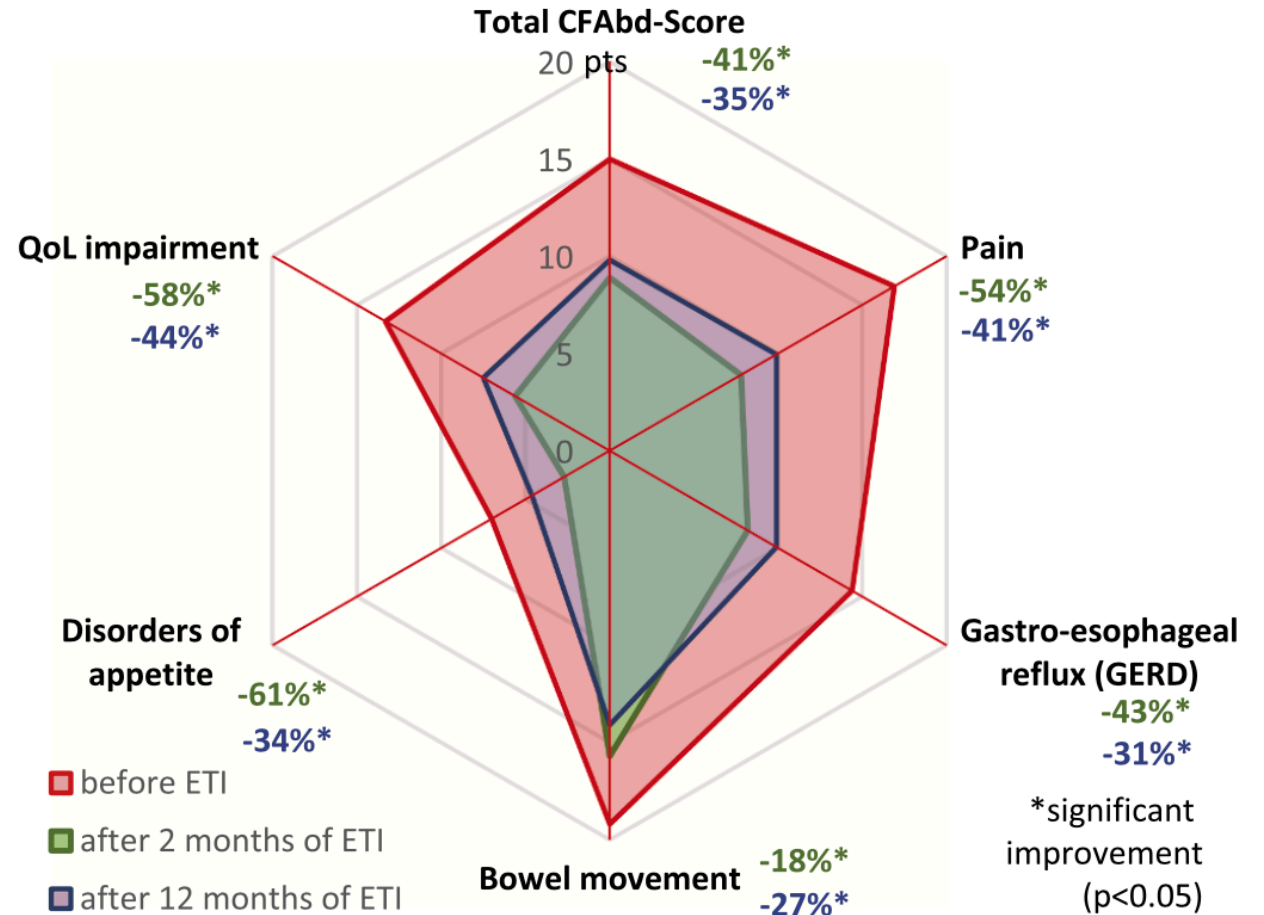
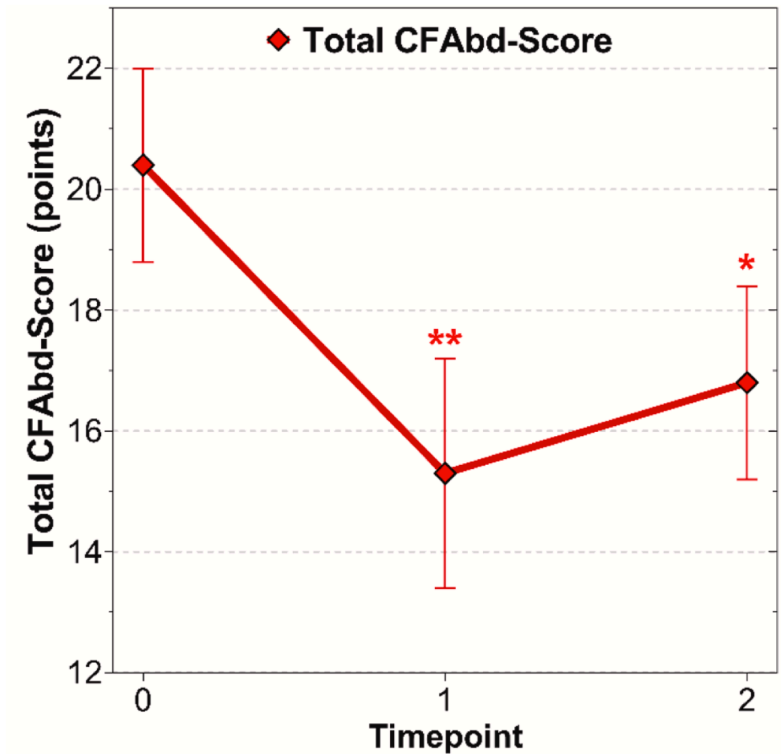
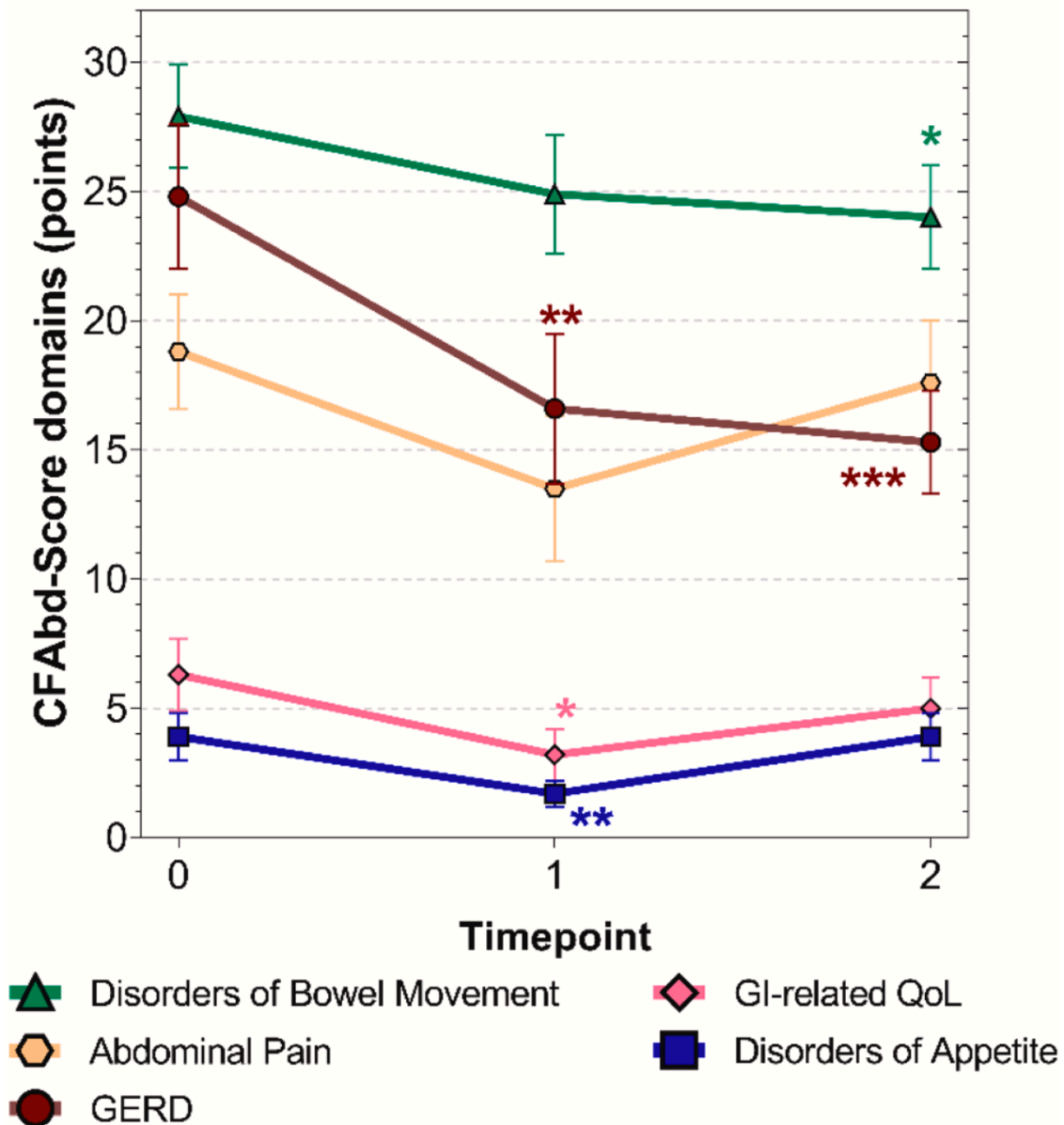


Figure 1. Baseline (solid red line), 2-month (green line) and 12-month (blue line) means of total CFAbd-Score and its five domains, i.e. pain, gastroesophageal reflux disease (GERD), disorders of bowel movement (DBM), disorders of appetite (DA) and impairment of quality of life (QoL).

5. SA : Effets des modulateurs (ETI) long te



68 patients adultes; CFAbd score à M0, , < 1,5 an de TTT et 2-4 ans

Rebond modéré des DA, Troubles de l'appétit et impact QoL

Liés à ???? observance TTT? Perte efficacité ETI?
Changements diététiques? Changement de flore dig?
Perception des symptômes?

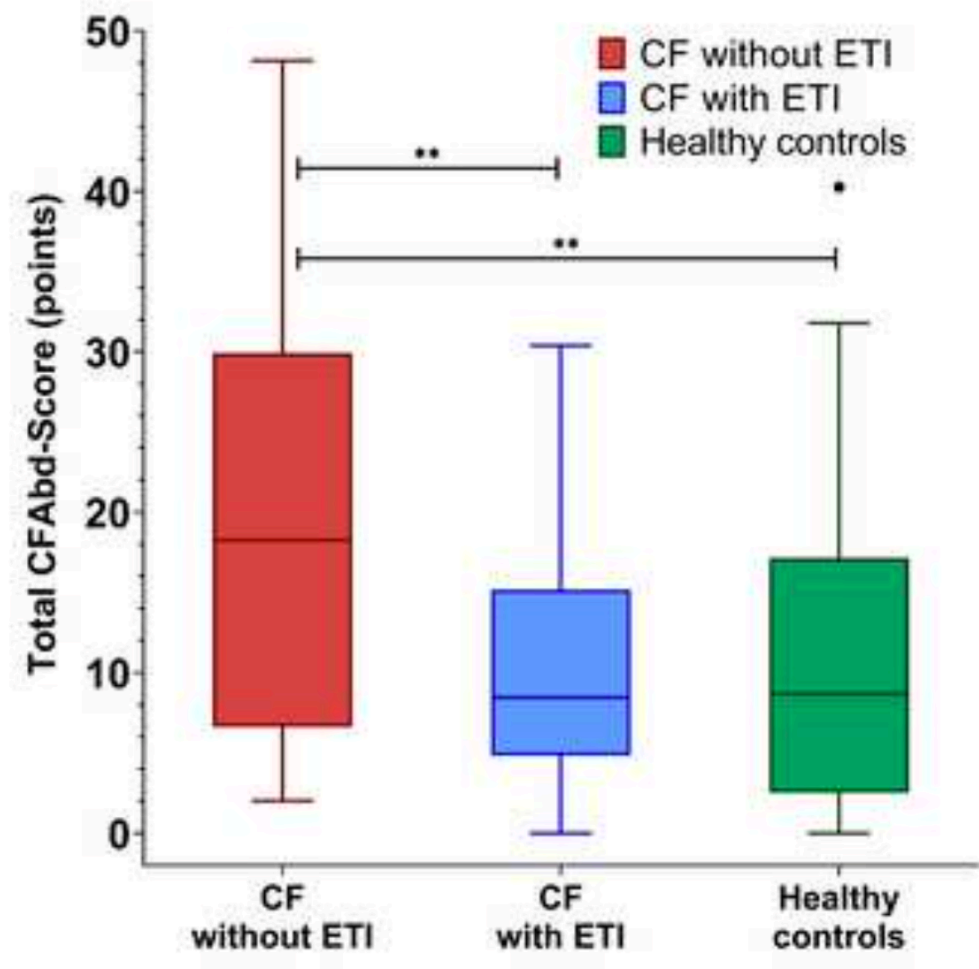
(Pop plus âgée qu'autres études)

Caley LR. et al. JCF in press

5. SA : Effets des modulateurs (ETI)

(Sermet Gaudelus I et al. Soumission JPGN)

- 64 patients parlant français (moyenne âge 12,5 ans) et 58 contrôles
- CFAbd-score traduit et validé en français
- Différentie pwCF et contrôles (score total + 52%) comme publié



6. Comment les prendre en charge?

Stratégie

- **Là est la question!!!**
- Savoir les **entendre**, les **dépister** (score spécifique **?????**) OUI!!!!
- Ex **clinique** et **anamnèse** rigoureuse;
 - Si masse FID: Mucocoele, SOD, appendicite...
 - Si amaigrissement, stagnation pond : causes médicales plus rares (coeliac, MC...)
- Enquête **diététique** avec **diagnostic éducatif** : alimentation/EPGP
- Evaluation **psychologique** (retentissement, stress, anxiété) +/- prise en charge spécifique



Cette photo par Auteur inconnu est soumise à la licence [CC BY-SA-NC](#)

6. Stratégie de prise en charge?

Commencer par « **ce que l'on sait faire** » (+/-) *Symptômes digestifs bas (selles grasses, malodorantes, soiling...) très fréquents*

- Adéquation des ingestats
- Adéquation de EPGP ; Observance? **A rechercher toujours**
 - *(Calvo-Lerma J. et al. JCF 2017)* 207 patients CF 1-18 A; WFA, HFA, BMI et 4 jours recueil ingestats et EPGP; Calcul : MyCyFAPP system. EPGP dans doses recommandées dans seulement **13,8 à 46%**. **5,6 à 82% sous** les doses recommandées. *(Calvo-Lerma J. BMJ open 2017)* **MyCyFAPP : appli mobile** adéquation EPGP, ingestats
 - *(Olsen MF et al. Nutrients 2022)* 120 CF adultes; étude sur dose EPGP, moment de prise; SA. **3 patients sans IPE prennent EPGP!!! 1/3 pas d'EPGP** pour snack, **surtout femmes**; Doses hommes>femmes; Age et poids inversement associés à doses EPGP; Doses d'EPGP associée à constipation/diarrhée, pas DA : basse avec constipation surtout; moment de prise au cours du repas non associé aux SA
- **ETP++**
- **Vérifier statut pancréatique**

6. Stratégie de prise en charge?

- Dysbiose? (ATB??, probiotiques??)
- RGO acide (IPP)
- Mucocoele, appendicite chronique (chirurgie)
- Lithiase des VB (chirurgie)
- Penser allergie alimentaire, intolérance (?)
- Stéatorrhée rebelle?
 - Revérifier adéquation,
 - Pas (trop) augmentation doses,
 - IPP oui,
 - Changement enzymes? (pas de rationnel),
 - Mesurer voire confirmer stéatorrhée?
 - AUDC?
- SÖID incomplet; Constipation (Macrogol, fibres, ETP++)

NB : prise en charge IBS adulte (uptodate)

« Chronic disorder of brain-gut interaction »

A/Retentissement faible QoL

- Pas d'indication à test allergo de routine
- Education et ré assurance
- Modifications diététiques
- Aliments donnant gazs, alcool, café
- Régime apauvri en lactose
- Baisse FODMAPs (idem que régime strict) sur 4 semaines
- Gluten (IGNC)?
- Fibres solubles (Psyllium?)
- Activité physique

Retentissement modéré/fort QoL, Ou si échec A/

- PEG (macrogol +/- associé)
- Prucalopride (Resolor 1 mg)??
- Si diarrhée : loperamide? Cholestyramine?
- Anti spasmodiques : Mebeverine (Duspatalin), Pinaverium (Dicetel), Trimebutine (debridat), Alverine/Simeticone (Météospasmyl)
- Anti dépresseurs : Amitriptyline (Laroxyl), Imipranil (Anafranil)
- ATB : Rifaximine 14 jours (Tixtar) (SIBO)
- Probiotiques ? (Probiolog Florvis 6 sem)
- Anxiolitiques
- Ketotifen (Zaditen)
- Transplantation fécale?? Effet transitoire

Acupuncture? Hypnose? Homéopathie, Etc...

SA et mucoviscidose : challenge

- SA et CF **fréquents** ++, surtout digestifs bas et douleurs, **impactent la QoL**
- **Améliorés** globalement par ETI
- Nécessité d'une **évaluation répétée** avec **outils validés** et spécifiques : poser les questions!! écouter ++
- Abord **multidisciplinaire+++ simultané**, médecin, diét, psychologue, MK, EAPA...
- **Se former en équipe** à cette prise en soins (Prise d'Orlistat pendant 3 jours 🤔🤔??); prévoir un **temps** de consultation dédié
- Commencer par ce que l'on sait en théorie faire : **Ingestats/EPGP++** +
- Structurer réseau avec
 - un(e) référent(e) **hépatogastro-entérologue**, si possible formé à la mucoviscidose. Les explorations gastro-entérologiques invasives sont très peu souvent nécessaires (sauf âge et transplantés)
 - Hypnothérapeute, acupuncteur, psychologue??
 - S'aider de l'expérience des adultes dans les TFI
- **Se mobiliser** avec VLM/Filière (état généraux 17/10/2025)