



LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

**3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE**

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



Mucoviscidose et comorbidités non respiratoires post transplantation pulmonaire

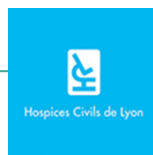
Dr Quitterie REYNAUD

Service de Médecine Interne

Centre de référence Mucoviscidose adulte

Groupement Hospitalier Sud

Hospices Civils de Lyon





LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

vaincrelam

**3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE**

Les grandes tendances

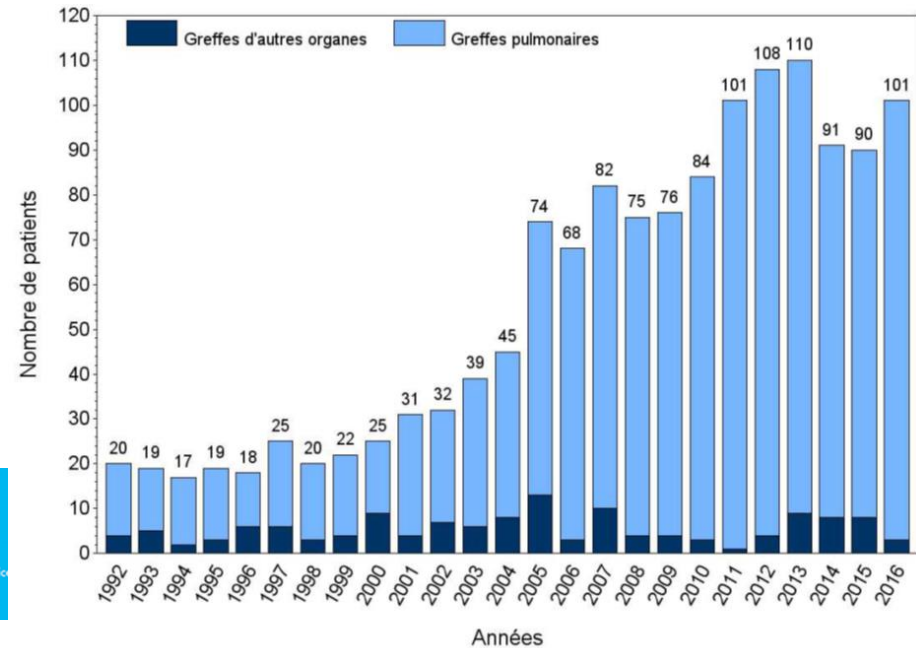
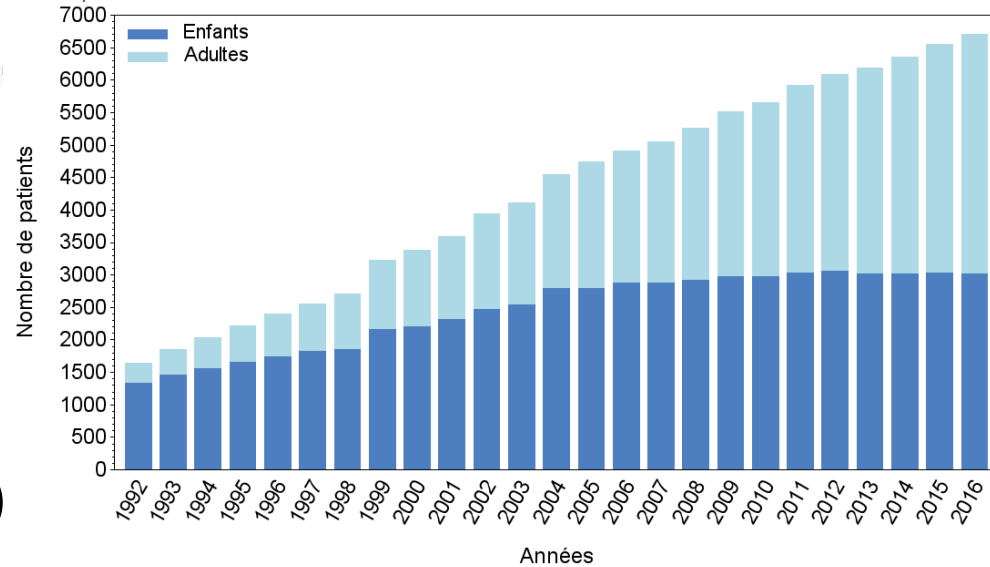
- Registre Français 2016
Adultes = 55% effectif total (3600)
Adultes > 40 ans : 11% (755)

- Transplantation pulmonaire en 2016

80-100 transplantations par an

1/5 adulte transplanté

Age moyen transplantation 31,5





**TOUS SOLIDAIRES
POUR VAINCRE!**

LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

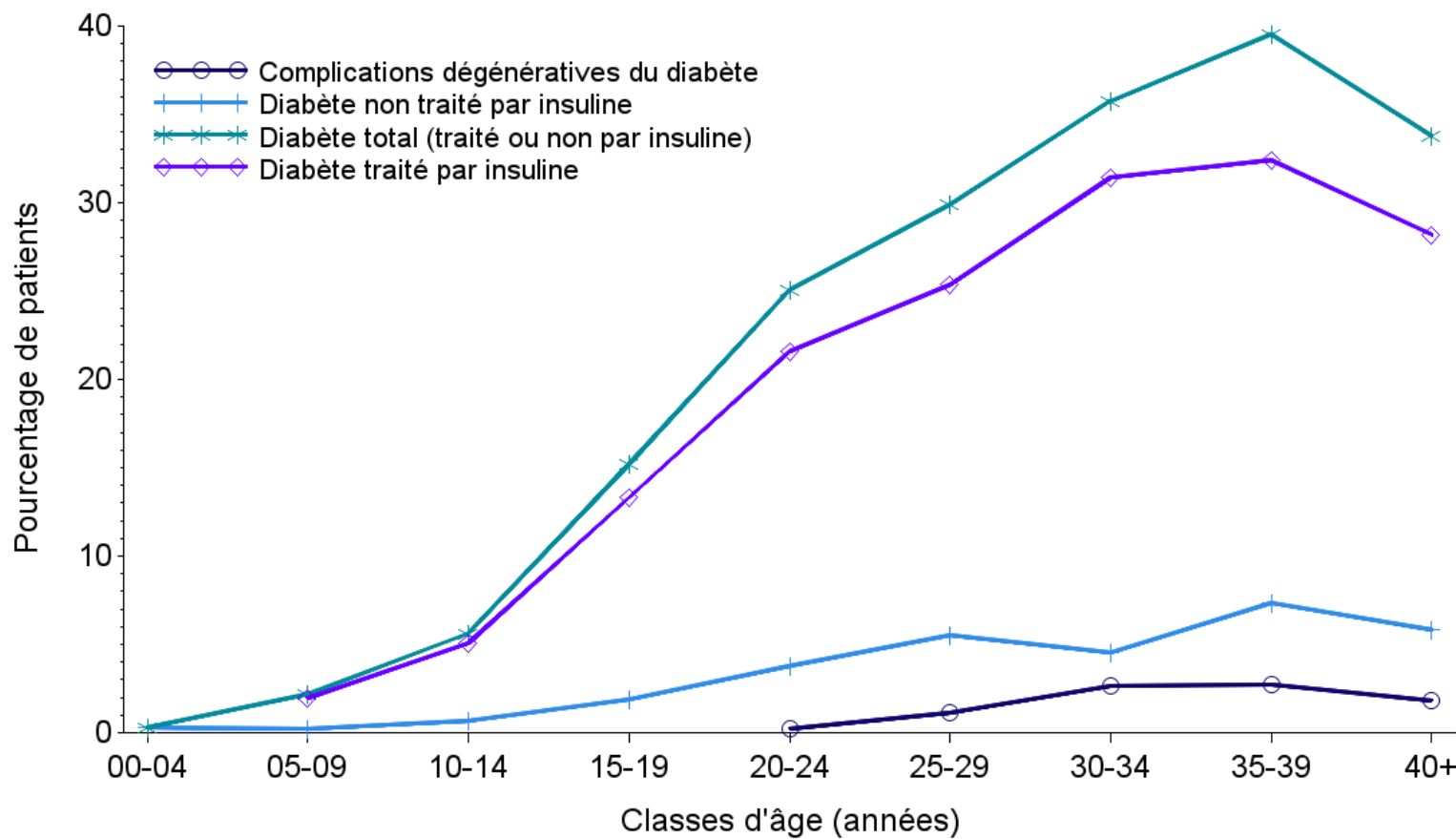
**3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE**

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



Diabète par classe d'âge



HESPER



LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

**3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE**

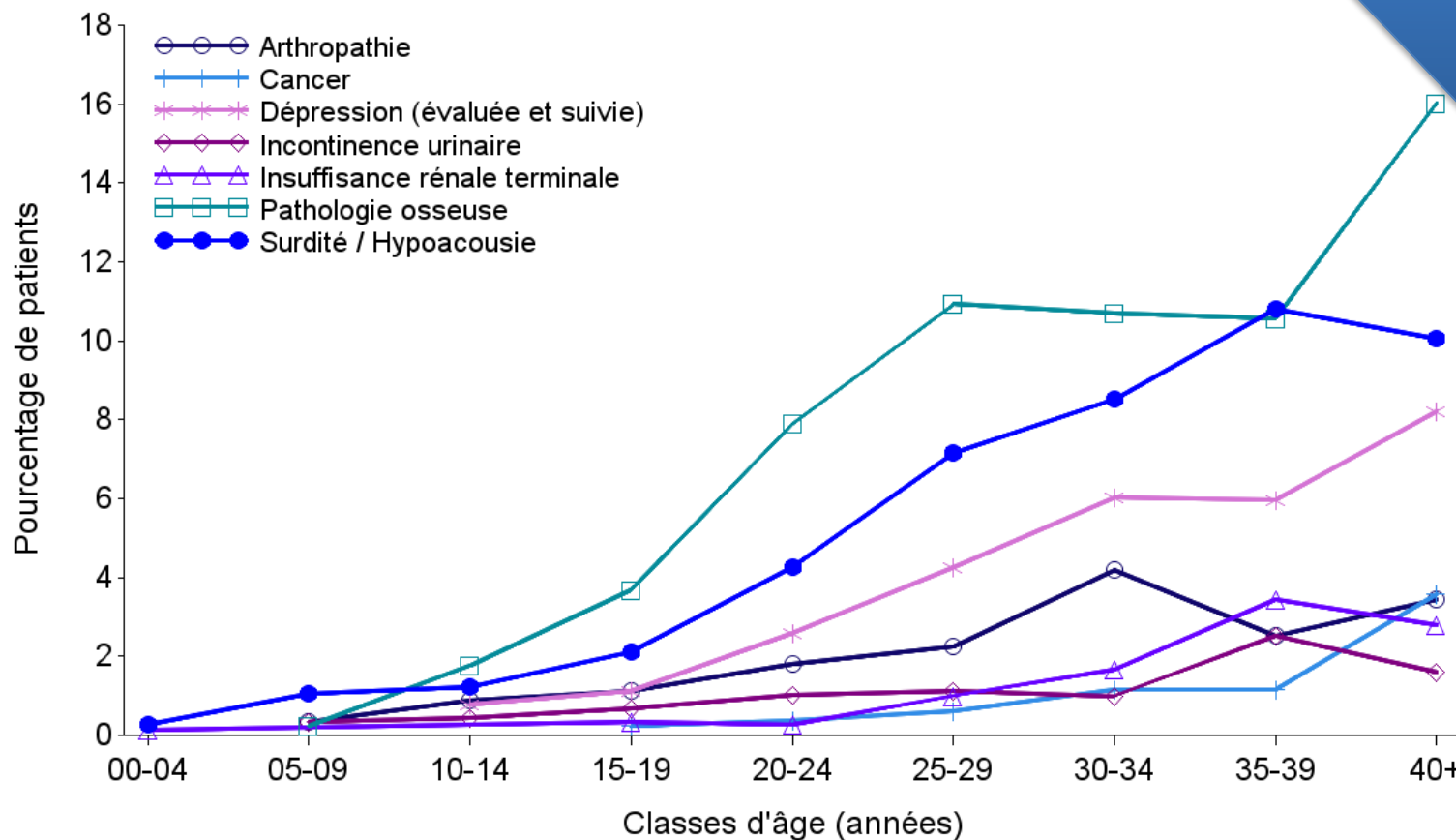
vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



Autres comorbidités par classe d'âge

Evolution Registre





LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE

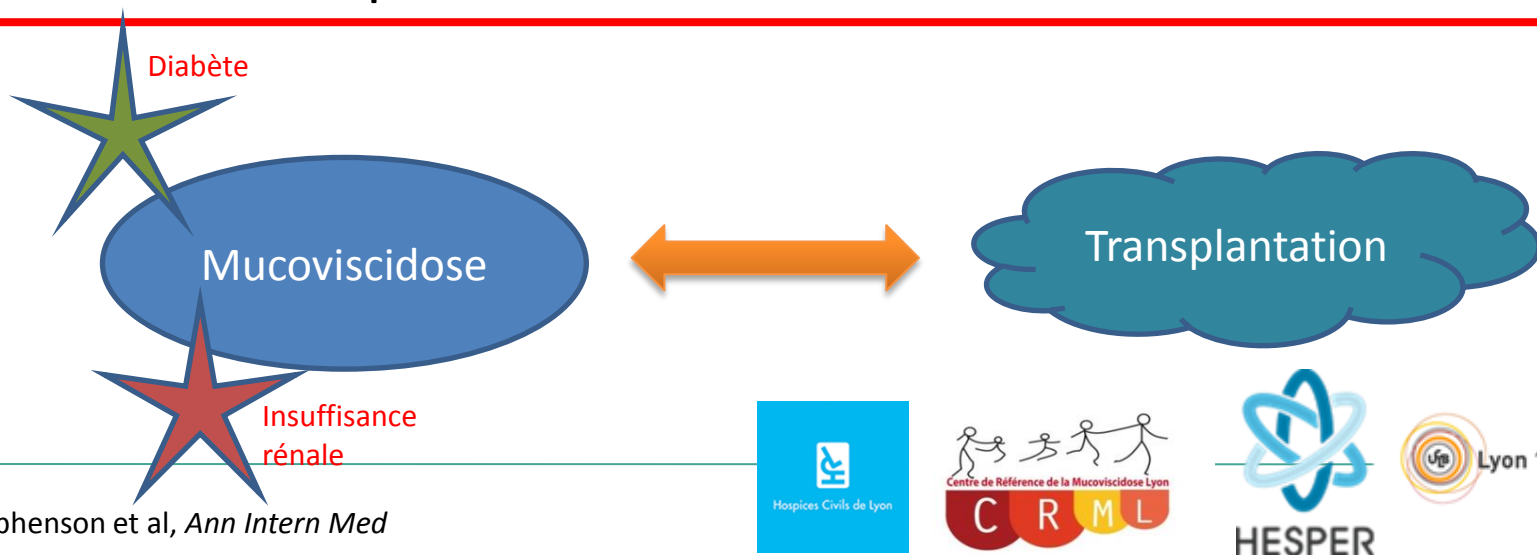
vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



La spécificité de la mucoviscidose

- **Âge jeune** à la transplantation
- Meilleure **survie** par rapport aux autres indications
- Evolution sous jacente de la mucoviscidose : comorbidités ?
- Rôle de la transplantation ?





LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



Le Diabète

Prévalence plus élevée en pré et post transplantation pour les patients mucoviscidose par rapport aux transplantés pulmonaires autres indications

Lié à la mucoviscidose (**CFRD**), rôle de l'inflammation chronique

Traitements : **corticostéroïdes, tacrolimus**

■ Evolution du diabète après la transplantation

- Amélioration du diabète en post transplantation : ↘ inflammation
- Pas d'impact sur la période post transplantation
- ↗ mortalité en post transplantation : rôle des surinfections pulmonaires en pré-transplantation ++++

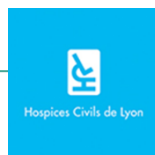
2013 Valour et al, *Respiration*

2005 Hadjiliadis et al, *Clin Transplant*

2017 Hayes et al, *Transpl Int*

2014 Hackman et al, *Am J Transplant*

2012 Belle Van Meerkerk et al, *Diabetic Medicine*





LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE

vaincrelamuco.org

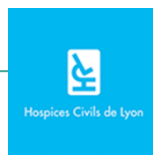
federation-crcm.org



Fonction rénale

- Spécificité de la mucoviscidose:
 - Meilleure fonction rénale pré-transplantation (âge)
 - Dégradation fonction rénale plus importante post-transplantation
- Dégradation liée à la mucoviscidose
 - Traitements : aminosides
 - Diabète
 - Complications lithiasiques
- Dégradation liée à la transplantation
 - Traitements : immunosuppresseurs

Impact de chacun





LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



Facteurs associés à la dégradation de la fonction rénale

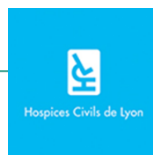
- Age : exposition traitement néphrotoxique
- Sexe féminin
- Inhibiteurs de la calcineurine :
 - Toxicité rénale directe ciclosporine > tacrolimus
 - Pb biodisponibilité : ↗ dose pour taux similaire à la population non mucoviscidose
- Complications péri-opératoire
 - Hypoperfusion, hypotension, produit de contraste
 - Sepsis

2012 Quon et al, *Chest*

2008 Lefaucheur et al, *Am J Transplant*

2007 Bloom et al, *J Am Soc Nephrol*

2005 Cantarovich et al, *Transplantation*





LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



Densité Minérale Osseuse (DMO) et ostéoporose

■ **DMO en attente de transplantation < autres transplantés**

Sévérité maladie pulmonaire, BMI faible

Inactivité physique, malabsorption (vit D et K), hypogonadisme,

Corticostéroïdes

Rôle CFTR

■ **Transplantation : immobilisation, corticoïdes**

■ Pas d'étude de l'évolution de la DMO en post-transplantation

■ Prévalence élevée ostéoporose en post-transplantation





LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



Cancer

■ Spécificité dans la mucoviscidose

Risque de cancer similaire à la population générale

Cancer digestif : CFTR ? Inflammation chronique ? Microbiote et ATB ?

RECOMMANDATIONS : coloscopie par 5 ans à partir de 40 ans



■ Transplantation

– Risque de cancer X3

– **Cancer digestif** : surveillance par coloscopie

– **Cancer col de l'utérus HPV** induit

– **Lymphome**

– **Cancers cutanés** : dose cumulé, durée d'exposition voriconazole

– **Cancers radio induits**

2018 Rousset Jablonski et al, *Eur J Obst Gyn Reprod Biol*

2017 Gini et al, *Gastroenterology*

2011 Meyer et al, *JCF*

2017 Fink et al, *JCF*

2016 Safacian et al, *Am J of Transplantation*

2012 Singer et al, *J Heart Lung Transplant*





LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

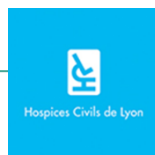
3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



- **HTA** : peu de données
 - Ciclosporine > tacrolimus
 - Régime salé
 - Insuffisance rénale
- **Atteinte hépatique (CFLD)** : peu de données
 - Peu de cas incident après 18 ans
 - Transplantation hépatique et pulmonaire / Non transplanté
 - Traitements immunosuppresseurs : toxicité hépatique rare
 - ✓ Azathioprine, MMF
 - Pas d'amélioration des CFLD en post-transplantation





LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE

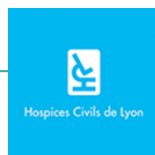
vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



CRCM adulte Lyon

- 2004-2014 : 63 patients transplantés pulmonaires
- Données démographiques, cliniques, traitements et comorbidités recueillies
 - Pré-transplantation
 - Post transplantation (6 mois et annuel)
 - Diabète, fonction rénale
- Analyse survie
- Evolution du diabète et de la fonction rénale





LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

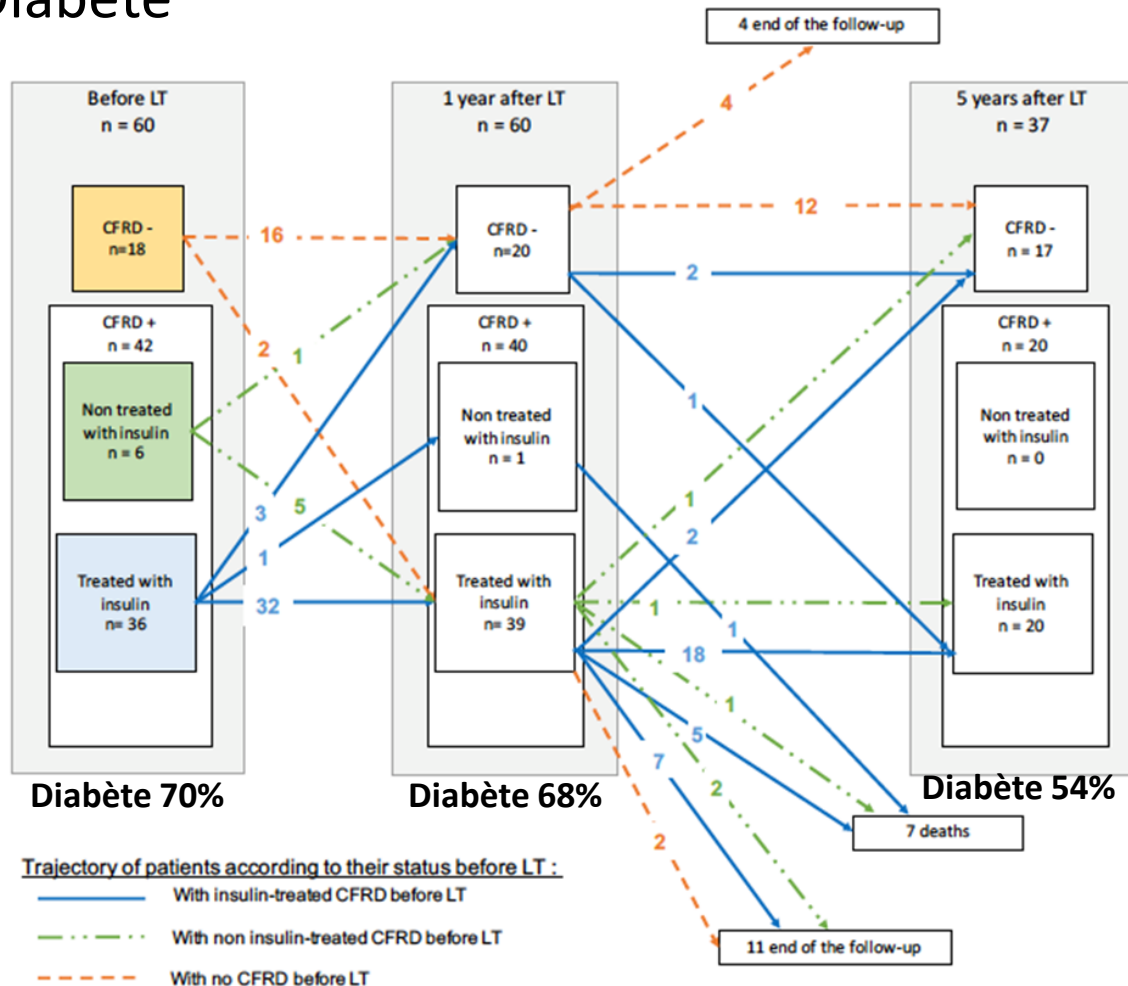
3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES DE LA MUCOVISCIDOSE

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



Diabète



- **Age moyen transplantation**
27,6 ans
- **Durée médiane suivi**
5,6 ans
- **Insuffisants pancréatiques**
- **12 décès :**
 - 3 à 3 mois
 - 7 à 5 ans
 - 2 à 6-8 ans
- **7 patients ne sont plus diabétiques**





LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE

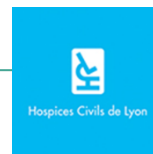
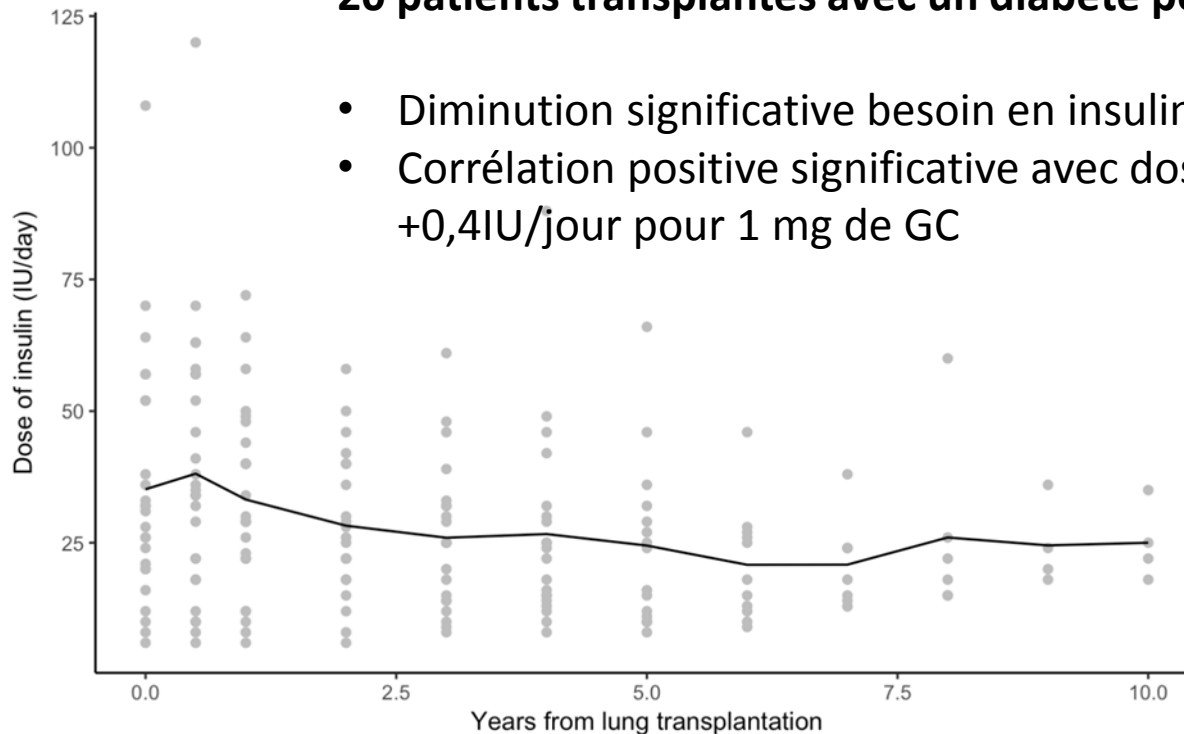
vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



20 patients transplantés avec un diabète persistant traité par insuline

- Diminution significative besoin en insuline $-2,1\text{IU}/\text{jour}$ par an
- Corrélation positive significative avec dose de corticostéroïdes $+0,4\text{IU}/\text{jour}$ pour 1 mg de GC



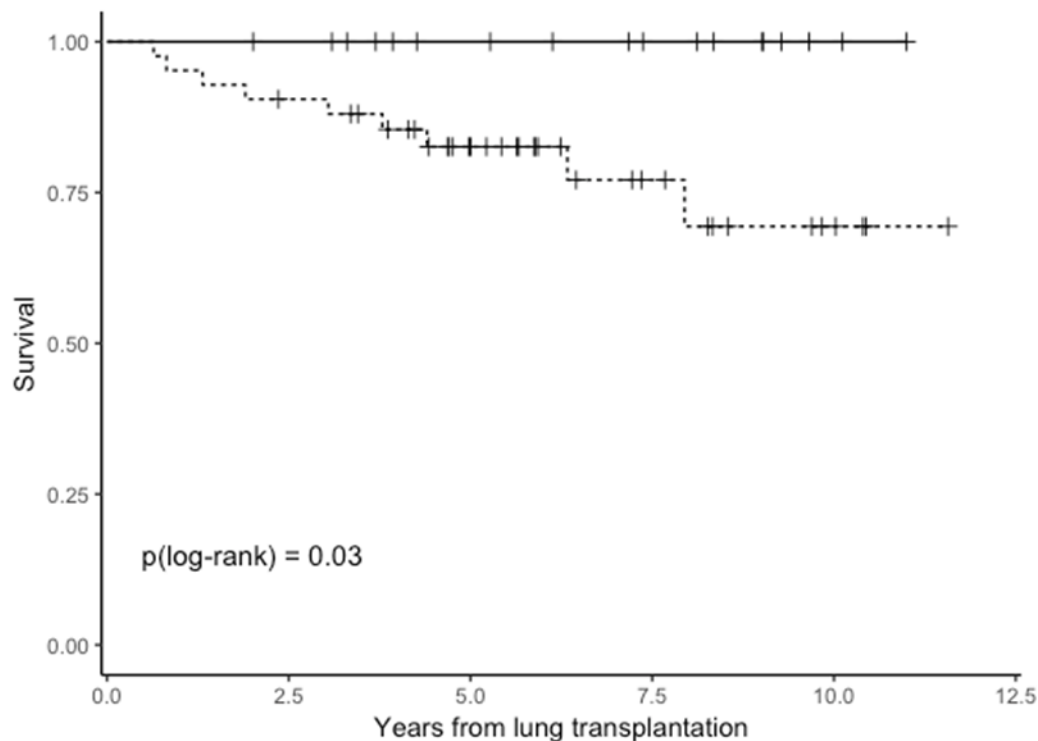


LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

**3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE**

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



Différence de survie significative selon le statut diabétique pré-transplantation

Tous les décès : patients diabétiques
Pas de corrélation âge, sexe, génotype

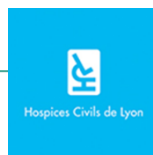
CFRD before LT

--- Yes

— No

Survie moins bonne en cas de diabète pré-transplantation

➔ Contrôle maximal du diabète autour de la greffe (péri et post-opératoire)



Lyon 1





LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE

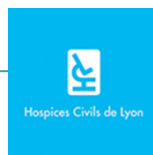
vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



Fonction rénale

- **Pré-transplantation** : DFG moyen 109 ± 47 ml/min/1.73m²
 - Pas de différence significative selon le statut diabétique pré-transplantation
 - Pas de corrélation entre fonction rénale pré-transplantation et
 - ✓ dose cumulée d'aminoglycoside
 - ✓ tobramycin: p=0.57
 - ✓ amikacin: p=0.92
 - ✓ gentamycin: p=0.10
 - ✓ nombre de cure d'aminoglycoside: p=0.83





LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

**3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE**

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



- **Post-transplantation**

Déclin DFG -5.3 ± 5.3 ml/min/1.73m² par an

Pas de corrélation significative avec :

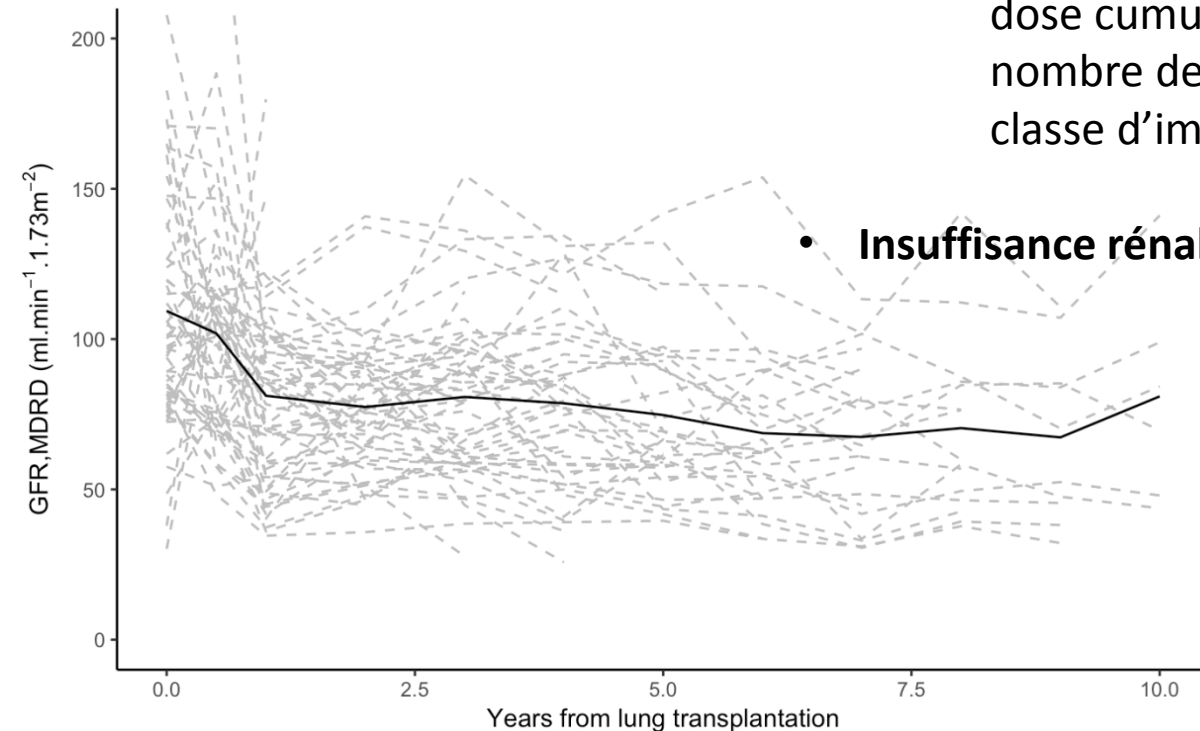
statut diabétique pré-transplantation

dose cumulée d'aminoglycoside

nombre de cures d'aminoglycoside

classe d'immunosuppresseur

- **Insuffisance rénale chronique 22/60 patients (36.7%)**





LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

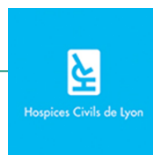
3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



- 3 patients décès précoce :
 - 2/3 : complications chirurgicales
 - 1/3 : rejet aigu
- 7 décès liés rejet chronique
- 2 décès liés pathologies néoplasiques
 - Lymphome
 - Cancer pulmonaire NPC



Lyon 1





LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

**3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE**

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



2014

6356 patients inclus dans le Registre Français

3339 (52.5%) adultes

673/3339 (20.2%) transplantés

	Transplanted (n=673)	Non-transplanted (n=2666)	p-value
Age, years, mean ± sd	34.1 ± 8.8	30.4 ± 10.7	<0.01
Genotype			
F508del/F508del	346 (51.4)	1032 (38.7)	<0.001
F508del/other	212 (31.5)	1138 (42.7)	?
Other/other	115 (17.1)	496 (18.6)	?
Pancreatic enzymes	642 (95.4)	2122 (79.6)	<0.0001
BMI, kg/m ² , mean ± sd	20.0 ± 2.9	21.3 ± 3.5	<0.01
FEV1, % predicted, mean ± sd	78.4 ± 24.1	68.0 ± 24.8	<0.01
Insulin-treated CFRD, n (%)	404(60.0)	422 (15.8)	<0.01
15-19 years	10 (66.7)	32 (10.6)	<0.0001
20-24 years	57 (62.0)	102 (14.6)	<0.0001
25-29 years	75 (54.3)	103 (17.7)	<0.0001
30-34 years	85 (61.2)	73 (18.2)	<0.0001
35-39 years	76 (64.4)	51 (19.7)	<0.0001
40+ years	101 (59.1)	61 (14.6)	<0.0001
Osteoporosis, n (%)	139 (21)	186 (7)	<0.0001
End-stage renal disease, n (%)	43 (6.4)	4 (0.2)	<0.0001

Patients transplantés

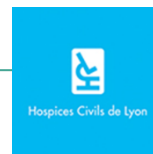
- Plus âgés
- Meilleure fonction respiratoire
- BMI plus bas

Diabète : comorbidité la plus fréquente

- Prévalence transplantés > non transplantés
- Pour tous les groupes d'âge

Ins rénale chronique et ostéoporose

- Prévalence transplantés > non-transplantés





LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE

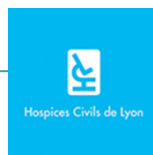
vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



Evolution des comorbidités extra-respiratoires post-transplantation pulmonaire

- Diabète
- Insuffisance rénale
- Ostéoporose
- Cancer



LYON

5-7 AVRIL 2018

CENTRE DES CONGRÈS

3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES DE LA MUCOVISCIDOSE



TOUS SOLIDAIRES POUR VAINCRE !

Merci pour votre attention !