Les « petits » problèmes de l'anesthésie:

La mucoviscidose au-delà du poumon.

Dr Nadège SALVI

Vendredi 24 mars 2023

Je ne déclare aucun conflit d'intérêt.

Necker ENFANTS MALADES HÔPITAL UNIVERSITAIRE

Université Paris Cité

Mucus visqueux…

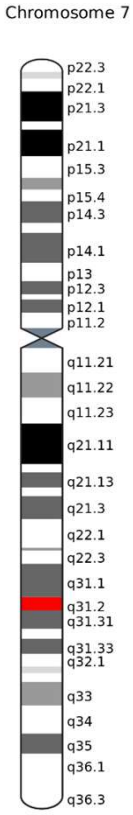
- Maladie génétique la plus fréquente chez les enfants de type caucasien (europoïde) – létale
- Transmission autosomique récessive
- Sex ratio 1/1 – atteinte plus sévère chez les filles

- Incidence 1/ 4600 naissances α région (NO 1/ 2500 > SE 1/10000)
- Fréquence des HTZ 1/ 35

$\Rightarrow$ 5 à 6000 malades, 2 M de porteurs sains (monde 70 000)

- Espérance de vie
  - 1965: 7 ans
  - 2023: 50 ans mais médiane 30 ans…

cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

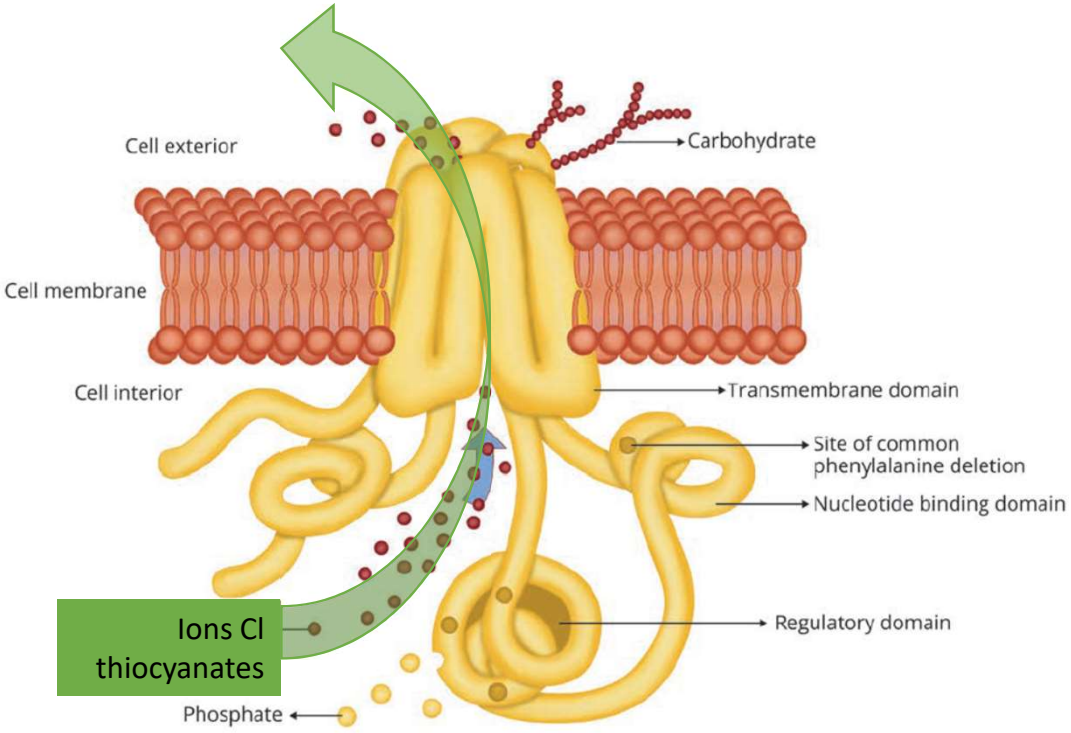


Nom de la mutation	Fréquence	Nom de la mutation	Fréquence
ΔF508	66,0 %	R553X	0,7 %
G542X	2,4 %	621+1G	0,7 %
G551D	1,6 %	1717-1G	0,6 %
N1303K	1,3 %	R117H	0,3 %
W1282X	1,2 %	R1162X	0,33 %

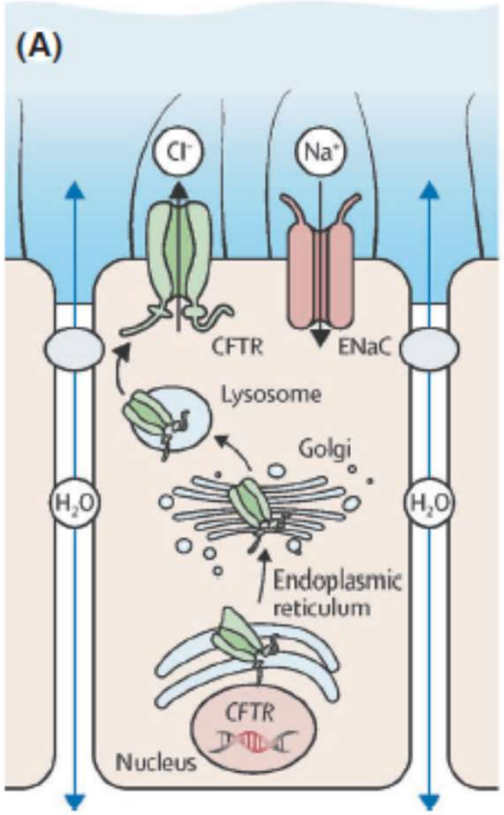
Paire de mutations	Fréquence
ΔF508 - ΔF508 (homozygote)	50 %
ΔF508 - autre mutation (hétérozygote composite)	40 %
autre mutation	10 %

CFTR

-canal Cl^-
-régulation du canal Cl^- à rectification sortante/ canal Na^+ épithéliale/ canal K^+ à rectification entrante
-rôle dans transport de l'ATP
-modulation de l'exocytose et de l'endocytose
-régulation du pH des organites i¢

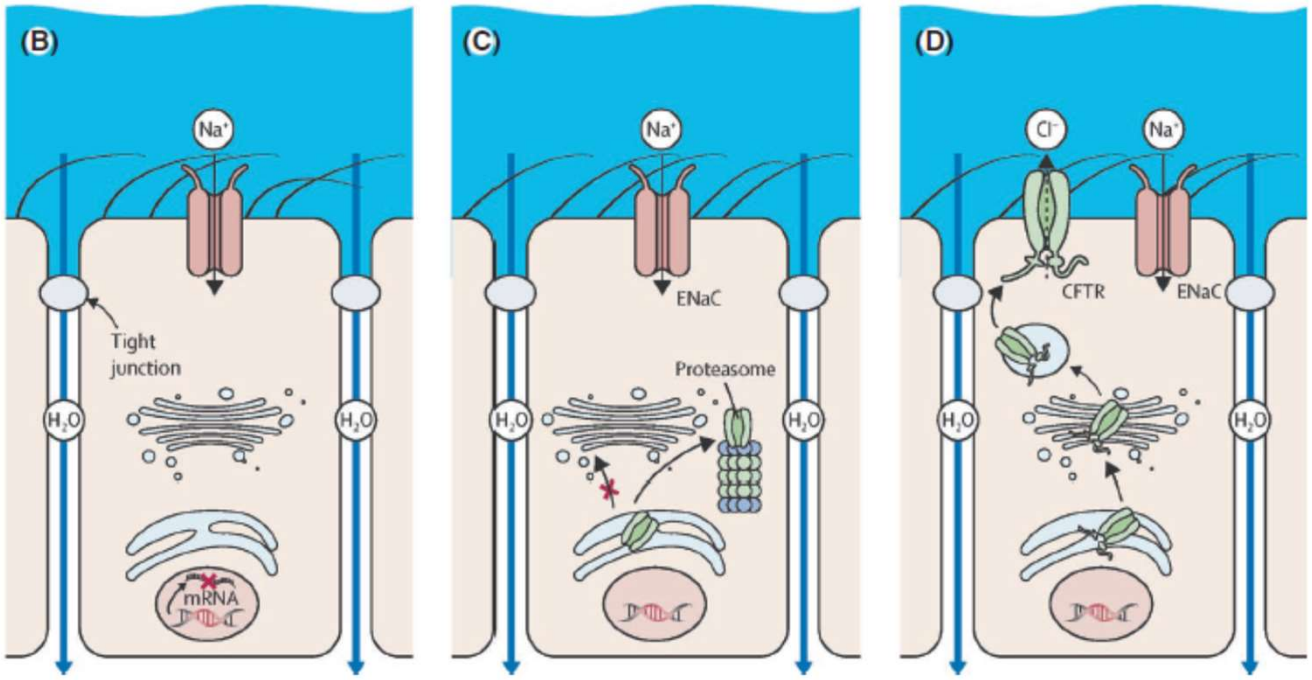


Lee AJ et al., Anesth Analg, 2022



Williamson DM et al., Pediat Anesth, 2021

CFTR et mucoviscidose



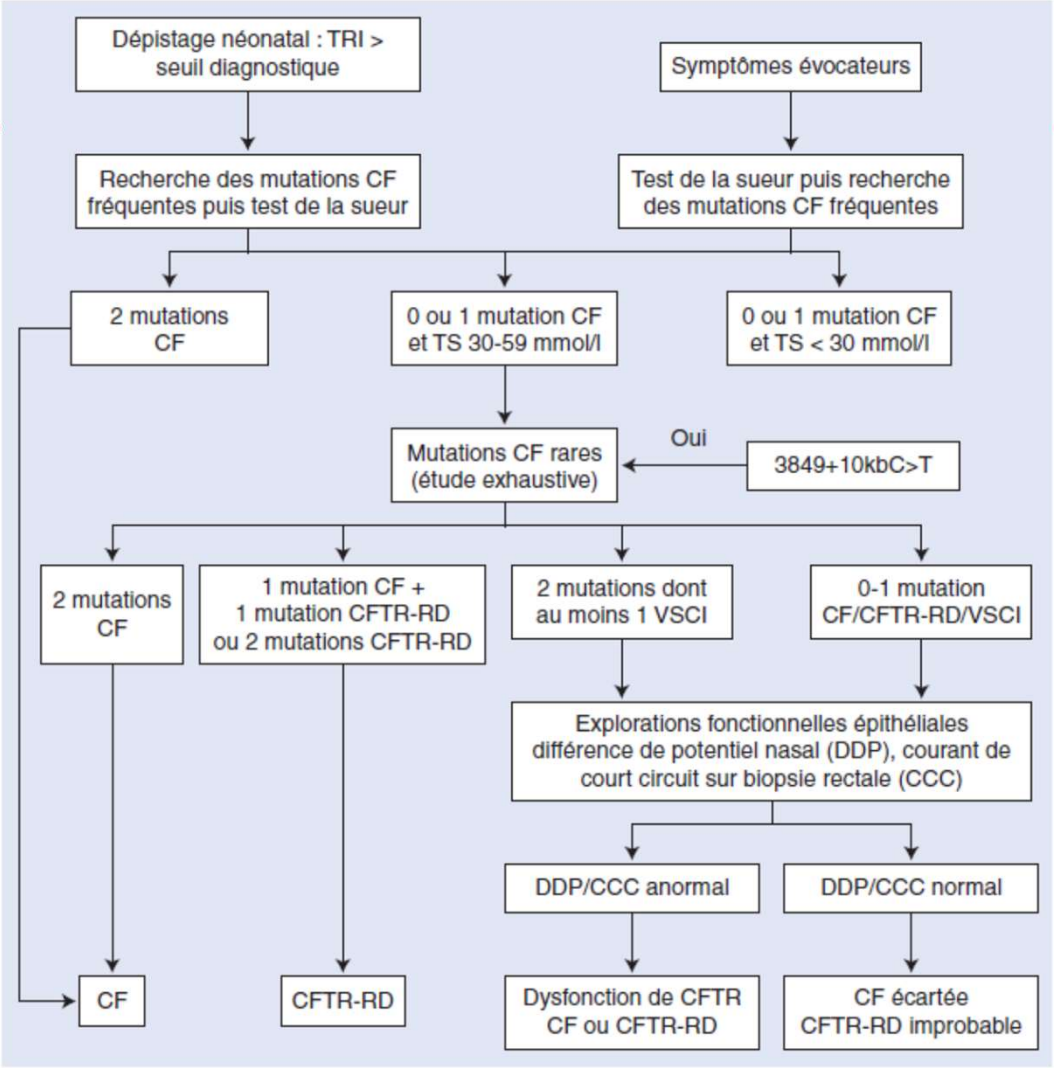
Williamson DM et al., Pediat Anesth, 2021

- Déficit en Cl^-, en thiocyanates e¢
- Défaut d'hydratation du mucus, hyperviscosité des sécrétions épithéliales (résorption exagérée de l'eau)
- Défaut de fabrication des composés hypothiocyanites (régulation des défenses immunitaires)

- Glandes exocrines: poumon, pancréas et foie

Diagnostic

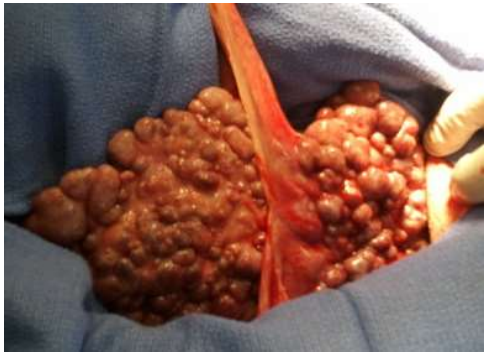
- Dépistage néonatal (2002)
  - Dosage de la trypsine (trypsine immunoréactive - TIR)
- Test de la sueur (> 5 semaines – 4 kg)
  - [Cl-] > 60 mmol.l-1 : positif – évocateur
  - [Cl-] 40 - 60 mmol.l-1 : douteux
- Etude du gène CFTR (kit 29 mutations)
  - Association de 2 mutations anormales des Ch 7
- Différence de potentiel de l'épithélium nasal +/- stimulation pharmacologique (< 6 ans)



I Sermet, EMC, 2019

Manifestations cliniques (1)







- Manifestations respiratoires
  - Inflammation chronique → surinfection bactérienne → crachats/ bronchite chronique/ bronchectasies/ fibrose pulmonaire
  - Asthme, pneumothorax, hémoptysies, abcès…
  - Insuffisance respiratoire chronique

- Manifestations hépato-biliaires/ pancréatiques
  - Cirrhose hépato-biliaire (10-15%)
  - Ipancréatique Externe (80%) → sd de malabsorption // pancréatite aigue ou chronique
  - Diabète insulino-dépendant

- Manifestations digestives
  - Iléus méconial (10 à 20%), retard émission méconium
  - Constipation, prolapsus rectal, douleurs abdominales aspécifiques
  - SOID: sd d'occlusion intestinale distale, mucocèle appendiculaire

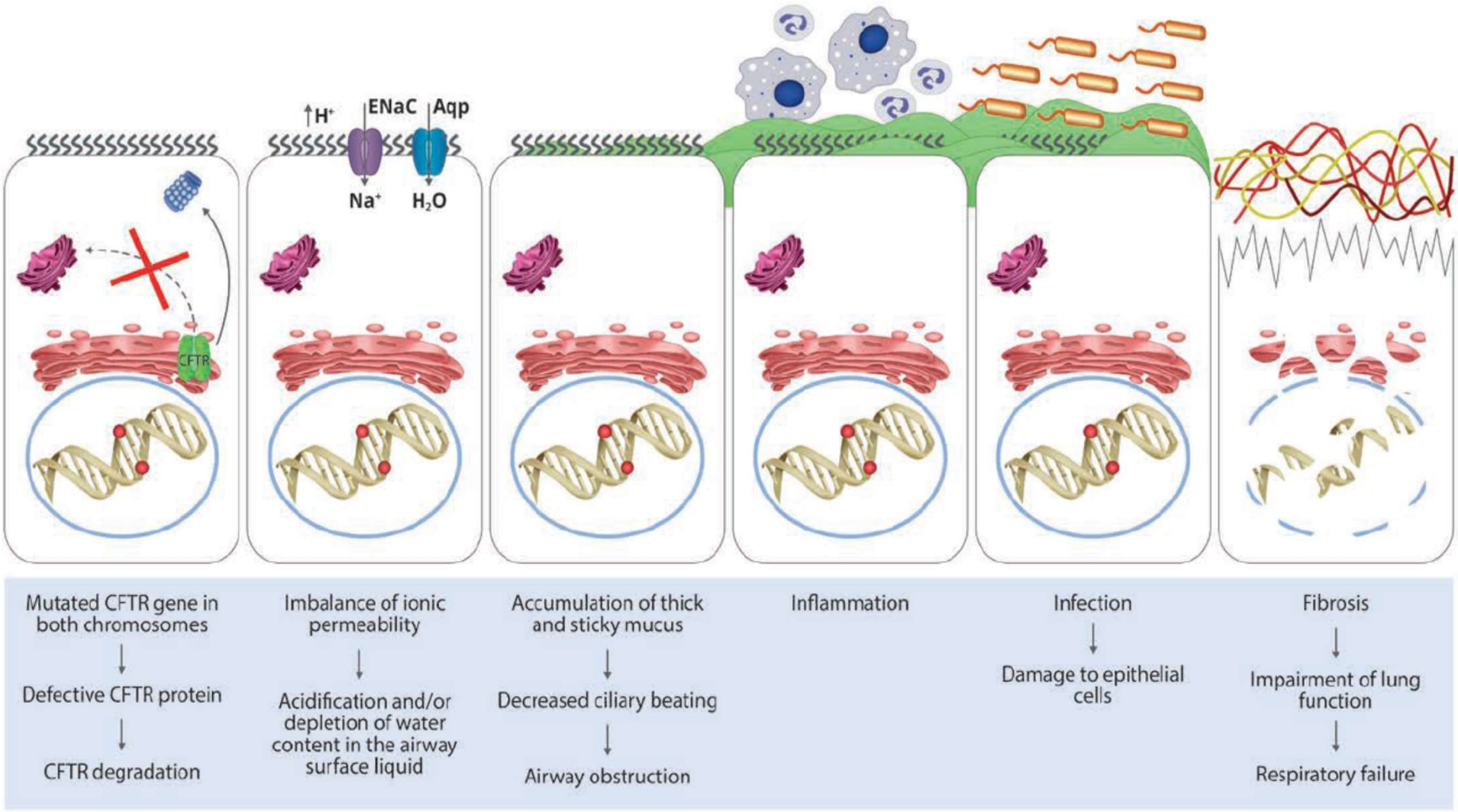


Figure 4. Pathophysiology of the pulmonary manifestations of CF. Adapted from Lopes-Pacheco.[33] Aqp indicates aquaporin; CFTR, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; ENaC, epithelial sodium channel.

Manifestations cliniques (2)

- Manifestations métaboliques
  - DID
  - Déshydratation, Sd de perte de sel
  - Retard de croissance, retard pubertaire
- Manifestations ORL
  - Polypose naso-sinusienne
- Manifestations génitales
  - Azoospermie = aplasie des canaux déférents bilatérale (98%)
  - Hypofertilité multi-factorielle
- Manifestations neuro-psychologiques
  - Insomnie, anxiété, dépression



46,4 kg/ 157,5 cm

ΔF508/ N1303K

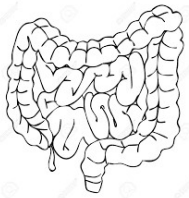
Gautier vs Matéo

18,6 kg/ 112 cm

ΔF508/ ΔF508



- Volvulus sur iléus méconial
  - Broviac pour NP prolongée
- Infection précoce à P. aeruginosa
  - 6 cures d'éradication (cipro/ tobi)
  - Colonisation SAMS
- Tableau digestif
  - IIA iléo-iléale en 2008
  - RGO
  - IPE sévère/ inconfort digestif
  - Mucocèle appendiculaire (2015-23)
- Retard de croissance staturo-pondéral
- Kaftrio



Eurobiol 40 000 2-4-2-4-2
Toco 500
A313
Kaftrio/ Kalydéco
Vit D
Oméprazole 40mg
Kiné respi 1-2 / sem
Peptamen junior 1L la nuit 10h

- Occlusion néonatale
- Tableau pulmonaire
  - Infection très précoce à P. aeruginosa
    - 2PAC/ 2 midlines
  - Infection à A. xylosoxydans/ colonisation SAMS
  - Atélectasie LSD/ lobectomie à 18 mois
- Mauvaise prise pondérale
  - Soutien nutritionnel/ gastrostomie
- Echec Orkambi



Ventoline 4 bf x 3 / jour
Pulmicort 1 mg x 2 / jour
Pulmozyme 2500 UI / jour 2h avant kiné
Créon 25 000UI 1-1-1-3
NaCl 4g / jour
Inexium 20 mg/ jour
Ursolvan 200 mg/ jour
Méronème 120 mg/kg/jour
Kiné respi x 1 / jour
Bolus entéral « maison »/ jour

	Annonce diagnostic nouveau-né dépisté ou iléus (1)	Annonce diagnostic sur symptômes (2)	Consultations de suivi (3)	Investigations annuelles ou périodiques (4)	Situations spécifique (5)
CONSULTATIONS					
Médicale	x	x	x	x	
Infirmière coordinatrice	x	x	x	x	
Kinésithérapeute	x	x	x	x	
Diététique	o	o	x	x	
Psychologue	x	x	x	x	
Assistante sociale	x	x	o	x	
Education thérapeutique			x		
Spécialisées				o	x
DIAGNOSTIC					
Trypsinemie	x				
Test de la sueur	x	x		o	
Génétique CFTR	x	x		o	
Mesures de l'activité CFTR (Différence de potentiel nasale, courant court circuit sur biopsie rectale)	o	o		o	
Elastase	x	x			
Steatorrhée	o	o	o		
Echographie abdominale	o	x			
RESPIRATOIRE					
Examen clinique/SPO2%	x	x	x	x	
Cs Kinésithérapeute	x	x	x	x	
EFR Courbe débits volume ± test de réversibilité		x	x	x	
EFR plethysmographie		o	x	x	
LCI/ROF			o	o	
Test de marche de 6 min				o	
VO2max				o	
Gaz du sang (PvCO2 ou PcCO2)			o		x
Enregistrement nocturne SPO2 (PCO2)					x

Prise en charge thérapeutique

- PEC respiratoire
  - Kinésithérapie respiratoire quotidienne
  - Vaccination
  - Aérosols
    - Dornase alfa - Pulmozyme®
    - CTC, β_2m
  - Antibiothérapie si exacerbations ou infection chronique – 14 jours
- PEC nutritionnelle et digestive
  - Régime hypercalorique
  - Vitamines liposolubles ADEK et OE (Fe, Zn, Se)
  - NaCl
  - Extraits pancréatiques

- PEC pluridisciplinaire coordonnée
- Education Thérapeutique+++

- Modulateurs du canal CFTR

Anesthésie de l'enfant muco

Pose de PIC

Table 2 Patient demographics

Demographics
Number (male)
Age (years)
Weight (kg)
Height (cm)
BMI (kg·m^{-2})
P. aeruginosa colonized

*Mean (range).

Table 4 Spirometry, Cystic fibrosis clinical score, and Forced oscillation technique (FOT) results

	Baseline	24 h	48 h
FEV1 (%)	75.1 ± 23.4	74.8 ± 23.0	74.3 ± 20.5
FVC (%)	87.4 ± 18.3	88.1 ± 16.1	87.0 ± 16.1
FEV1/FVC (%)	72.1 ± 11.7	71.1 ± 11.6	73.4 ± 10.2
FEF25-75	49.1 ± 20.1	59.4 ± 20.7	55.6 ± 19.7
CFCS	24.5 ± 4.1	25.2 ± 5	21 ± 3.3
Rrs	6.12 ± 0.80	5.71 ± 1.03	5.08 ± 1.30*
Xrs	−2.41 ± 0.42	−2.02 ± 0.42	−1.81 ± 0.48

Data displayed mean and ± SD.
* $P < 0.05$.

Effect of general anesthesia on pulmonary function and
osis
n[1,2,4], Dominic Fitzgerald[1,2],
ai[1,2]

atric Anesthesia **24** (2014) 164–169

clinical score, and Forced

h	48 h
4.8 ± 23.0	74.3 ± 20.5
8.1 ± 16.1	87.0 ± 16.1
1.1 ± 11.6	73.4 ± 10.2
9.4 ± 20.7	55.6 ± 19.7
5.2 ± 5	21 ± 3.3
.71 ± 1.03	5.08 ± 1.30*
.02 ± 0.42	−1.81 ± 0.48

(mins) [range] 69.21 [38–143]

* $P < 0.05$.

Cystic Fibrosis Clinical Score (CFCS)

Points	1	2	3	4	5
Critères subjectifs					
Toux	-	À l'exercice ou kiné	Fréquente jour	Jour/ nuit	Jour/ nuit/ dlr tho
Expectorations	-	Occasionnelle à la kiné	Petite quantité, fluide	Grande quantité, collante, sombre	Abondantes, sang+
Appétit	Excellent	Bon	Habituel	Diminué	Pauvre
Dyspnée	-	A l'effort	Montée escaliers	Dans activité quotidienne	Permanente
« Energie »	Excellente	Bonne	Normale	Pauvre	Léthargie
Critères objectifs					
Température (°C)	≤ 37°1	37°-37°9	38°-38°3	38°4-38°8	≥38°9
Poids (Kg)	Norme +1	Norme + 0,4-0,99	Norme ± 0,4	Norme - 0,4-0,99	Norme - 1
Taux respiratoire/ rétraction	Normal/ 0	+2DS/ 0	+3DS/ moyen	+4DS/ modéré	+5DS/ sévère
Diminution MV/ wheezing (n lobes)	-	1	2	3-4	>4
Crépitements (n lobes)	-	1	2	3-4	>4
Total					

Age (années)	Normal	+2 DS	+3 DS	+4 DS	+5 DS
5-7	< 17	18-27	28-30	31-33	>34
8-10	< 16	17-24	25-26	27-29	>30
11-13	< 15	16-23	24-25	29-28	>29
14-17	< 14	15-22	23-24	25-27	>28

Kanga J et al., Clin Ther, 1999

ANESTHESIA & ANALGESIA
June 2022 • Volume 134 • Number 6

The Changing Face of Cystic Fibrosis: An Update for Anesthesiologists

Amy J. Lee, MD,* Julie L. Huffmyer, MD,† Eryn L. Thiele, MD,† Pamela L. Zeitlin, MD, MPhil, PhD,‡ and Debnath Chatterjee, MD, FAAP*

Table 2. Perioperative Considerations in Cystic Fibrosis Patients

- Preoperative assessment
  - Pulmonary evaluation
    - A thorough history and physical examination
    - Presence of cough, quality, and quantity of mucous production
    - Frequency of respiratory infections
    - Airway reactivity, wheezing, and response to bronchodilators
    - Exercise and functional capacity
    - Chest radiograph: lung hyperinflation, kyphoscoliosis, and bronchovascular markings
    - Chest computed tomography: evaluate for bronchiectasis
    - Pulmonary function tests: increased RV/TLC, decreased FEV_1, decreased FEV_1/FVC
    - Baseline arterial blood gas analysis for carbon dioxide retention
    - Following a pulmonary exacerbation, consider delaying elective procedures for 4–6 wk or until the patient returns to their baseline respiratory function
  - Pancreatic evaluation
    - Delineate presence of CFRD and patient's current management
    - Consider the need for perioperative insulin therapy to manage hyperglycemia
  - Hepatobiliary evaluation
    - History and physical examination for stigmata of liver disease
    - Liver function testing: elevations >1.5 times normal warrant further evaluation
    - Need for frequent ERCP
- Intraoperative management
  - Anesthetic plan
    - Routine American Society of Anesthesiologists monitors
    - Invasive monitors as appropriate for each patient's condition and type of surgery
    - Common goals: minimize respiratory depression, full recovery of reflexes at end of anesthetic, and early extubation
    - Avoid nasopharyngeal airways (sinonasal disease)
    - Humidify and warm airway gases to avoid further inspissation of secretions
    - Use bronchodilators for reactive airways and bronchospasm
    - Volatile anesthetic agents are potent bronchodilators, which may be advantageous in patients with CF versus total IV anesthesia
    - Titrate intraoperative opioids based on the type of surgical procedure and expected postoperative pain
    - Consider adjunctive pain management medications and techniques: NSAIDS, IV lidocaine, ketamine, and peripheral nerve blocks/neuraxial analgesia
    - Early extubation is vital to avoid prolonged intubation and mechanical ventilation, which increases morbidity and mortality
    - Before extubation, consider chest physiotherapy, lung recruitment maneuvers, and endotracheal suction to mobilize secretions and avoid atelectasis
- Postoperative management
  - Use multimodal analgesia to decrease opioid requirement
  - Early ambulation, chest physiotherapy, nebulized saline treatments, and bronchodilators as needed
  - Monitor patients requiring home oxygen or noninvasive ventilation for a longer time in the recovery room to assure recovery from anesthetic and surgery
  - Provide for the early use of noninvasive ventilation in the recovery room
  - Consider overnight hospitalization for longer monitoring in patients with moderate to severe pulmonary disease
  - Patients with mild pulmonary disease may be discharged home once stable

Mucoviscidose et anesthésie

1/ 2500

Anesthesiology
The Journal of the American Society of Anesthesiologists, Inc
Vol. 109, No. 6, December 2009

Perioperative Management of the Adult with Cystic Fibrosis

Julie L. Huffmyer, MD
Keith E. Littlewood, MD
Edward C. Nemergut, MD

- Atteinte pulmonaire
  - HRB (cf)
  - Encombrement : kinésithérapie respiratoire
  - Insuffisance respiratoire chronique: oxygénothérapie, CPAP, VNI
- Atteinte hépatique
  - Cirrhose: métabolisme des médicaments / troubles de la coagulation
- Atteinte pancréatique
  - Diabète (cf)
  - Déficit vitaminique: vitamine K
- Microbiologie
  - Antibioprophylaxie adaptée à l'écologie bactérienne
- Aspect psychologique
  - Hydroxyzine > midazolam

Poursuivre tous les traitements pharmacologiques et non pharmacologiques sauf Créon!!!

Et le poumon…

- Préparation respiratoire
  - Reporter si exacerbation récente > 4-6 semaines
  - Aérosolthérapie+++
  - Kiné
  - Place des β_2m
- Ventilation
  - Pré-oxygénation/ AI
  - Circuit humidifié et réchauffé
  - Kiné, aspiration?
  - ML vs SIOT
- Post-op
  - Extubation la plus précoce possible
  - Stratégie d'épargne morphinique
  - Kiné+++, aérosols (NaCl)
  - Déambulation précoce

ANESTHESIA & ANALGESIA
Vol. 108, No. 6, June 2009

The Impact of Oral Premedication with Midazolam on Respiratory Function in Children

Britta S. von Ungern-Sternberg, MD*†
Thomas O. Erb, MD, MHS‡
Walid Habre, MD, PhD§
Peter D. Sly, MD, PhD†
Zoltan Hantos, PhD†‖

- 21 enfants (3-8 ans)
- Sans ATCD pulmonaire
- 0,3 mg/kg midazolam PO

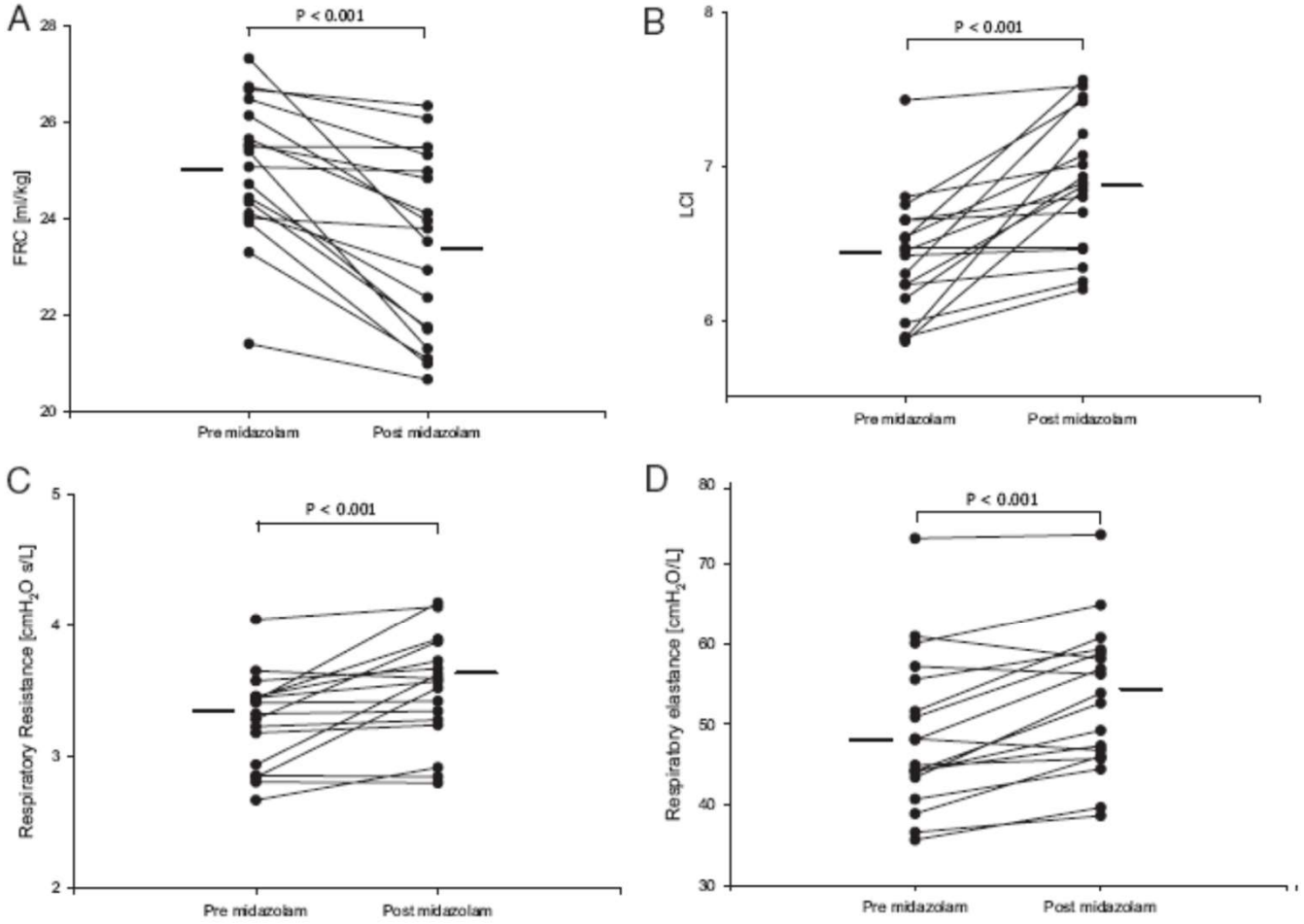


Figure 1. Changes in respiratory function variables before and after administration of premedication: (A) functional residual capacity (FRC), (B) lung clearance index (LCI), (C) respiratory resistance, and (D) respiratory elastance.

Kinésithérapie respiratoire

+ aérosols

- Pré-opératoire: préhabilitation +++
- Post-opératoire: recrutement

Balance bénéfice-risque
Suivie de manœuvres de recrutement

- Per-opératoire???

TABLE 3—Respiratory Function Measurements During Anesthesia

Parameter	Before intervention[1] (B)	After intervention[1] (A)	95% CI (A – B)	*P*-value
C_{rs} (ml/cm H_2O/kg)				
Physiotherapy	0.8 (0.3)	0.6 (0.1)	−0.33 to −0.01	0.02
Control	0.7 (0.1)	0.7 (0.1)	−0.3 to 0.3	0.89
PIP (cm H_2O)				
Physiotherapy	21.9 (3.4)	25.4 (3.9)	+0.3 to 6.6	0.03
Control	21.1 (6.4)	21.8 (6.5)	−0.1 to 1.5	0.05
R_{rs} (cm H_2O/L/sec)				
Physiotherapy	19.7 (7.8)	26.3 (10.8)	−0.42 to 13.5	0.05
Control	20.9 (6.9)	21.0 (5.1)	−2.1 to 2.1	0.26
V_{TE} (ml/kg)				
Physiotherapy	10.5 (2.9)	9.6 (2.1)	−2.6 to 0.87	0.40
Control	8.4 (2.0)	8.6 (1.9)	−0.41 to 0.92	0.78

[1]Data expressed as mean (standard deviation).

E. Tennenbaum et al., Ped Pulm, 2007

Propofol *vs* AVH

~~Desflurane~~ 

- Blocage des réflexes des voies aériennes
  - Moins de complications respiratoires
- Préservation clairance ciliaire

Nause-Osrthoff RC et al., Anesth Analg, 2022

- Bronchodilatation modérée
- Diminution des résistances pulmonaires

Lee AJ et al., Anesth Analg, 2022

- Diminution de la réponse inflammatoire aux germes flagellés (*P. aeruginosa*)

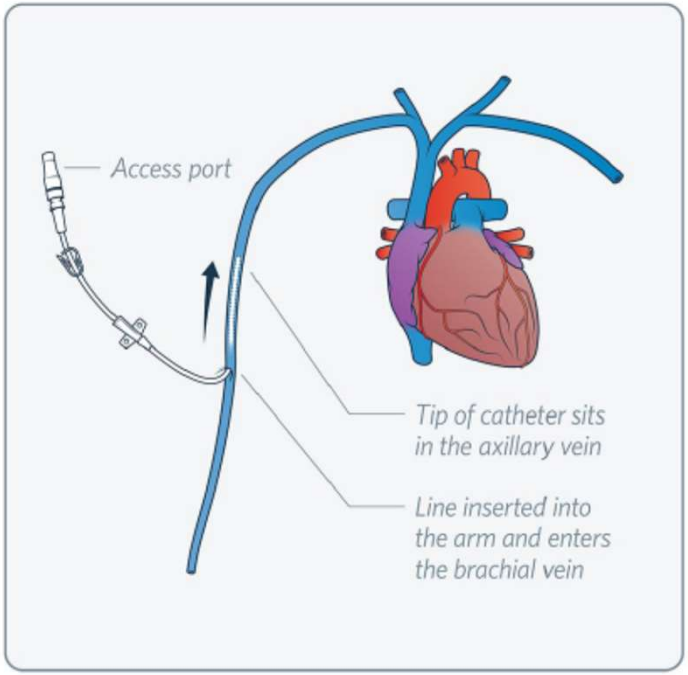
Yuki K et al., Biochem Biophys Res Commun, 2021

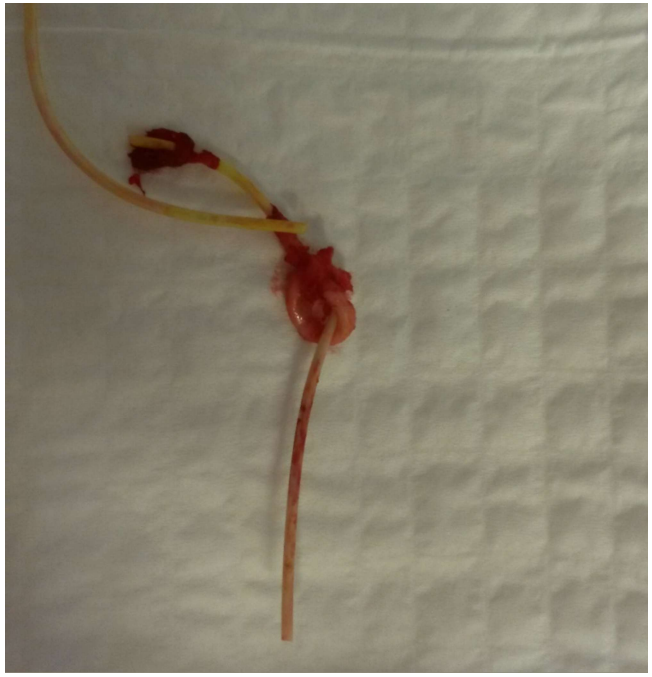
Accès vasculaires

- Antibiothérapies itératives

- PAC
- PICCline

- => Midline





JVA The Journal of Vascular Access

2021

Short midline catheters: High success rates for antibiotic therapy in children with cystic fibrosis

Judith Glazner[1], Kate Steinfort[2], Yanhong Jessika Hu[3], William Browne[2], Ian Smith[2] and Christopher Brasher[2,3,4]

Table 2. Catheter insertion data.

	Overall	Success	Failure
Catheter device type			
Arrow 22g 8cm	102 (88%)	87 (88%)	15 (83%)
Arrow 22g 5cm	13 (11%)	10 (10%)	3 (17%)
Arrow 20g 5cm	1 (1%)	1 (1%)	0
Vein			
Basilic	89 (76%)	77 (79%)	12 (67%)
Brachial	21 (18%)	17 (17%)	4 (22%)
Other	6 (6%)	4 (4%)	2 (11%)
Vein diameter*			
Diameter, mm	5 [3–15]	5 [3–15]	5 [4–10]
Not reported	41 (35%)	34 (35%)	7 (39%)
Laterality			
Left	71 (61%)	59 (60%)	12 (67%)
Right	45 (39%)	39 (40%)	6 (33%)
Operator			
Senior	69 (59%)	59 (60%)	10 (56%)
Trainee	47 (41%)	39 (40%)	8 (44%)
Sedation/GA/awake			
Sedation	46 (40%)	37 (38%)	9 (50%)
General anaesthesia	16 (14%)	15 (15%)	1 (6%)
Awake	54 (46%)	46 (47%)	8 (44%)

*Insufficient reporting for IQR. *n* (%) and median [range].

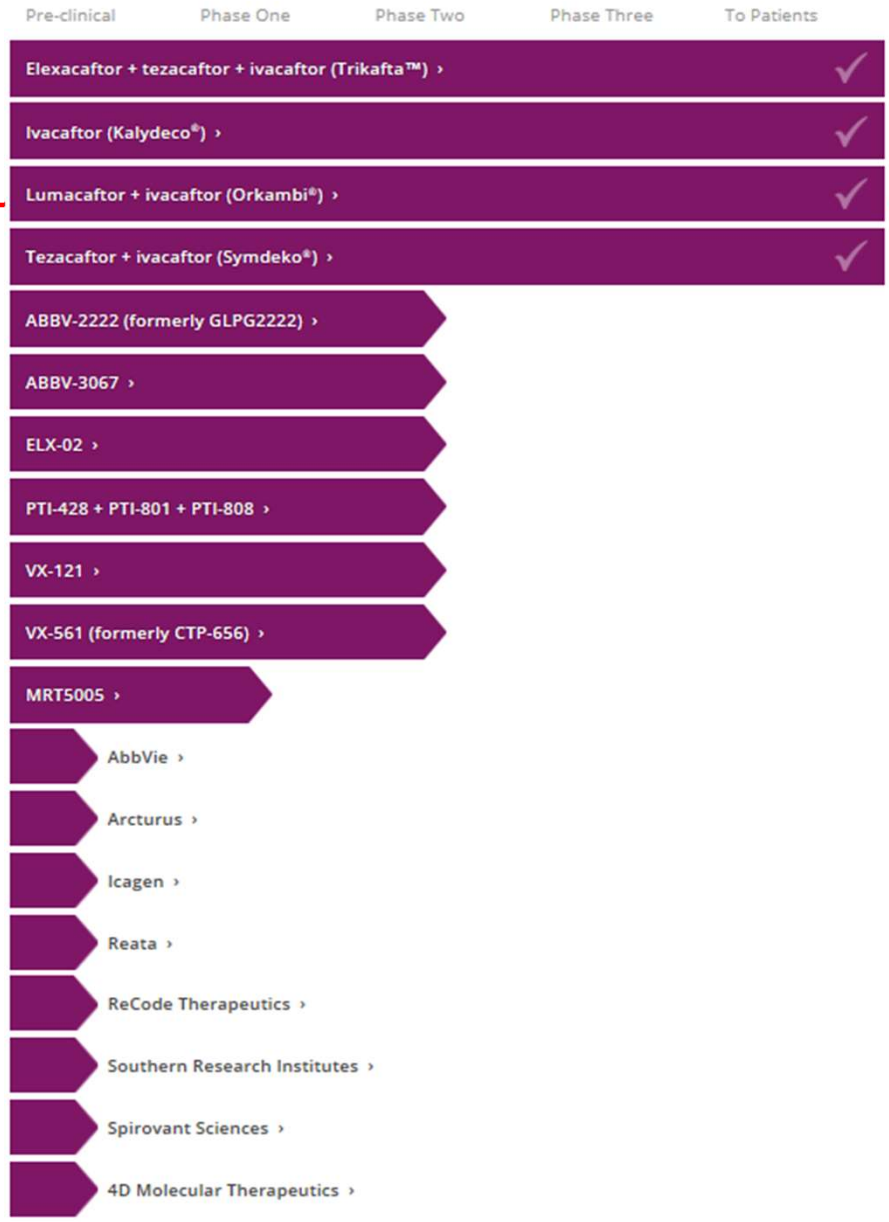
Table 3. Catheter dwell data.

	Overall	Success	Failure
N	116	98 (85%)	18 (15%)
Dwell time (days) (95% CI)	6 [4.5–6.8]	12 [11.4–12.8]	6 [3.8–7.6]
Antibiotics (*n*)[a]			
1	11	9 (9%)	2 (11%)
2	81	71 (72%)	10 (56%)
3	15	13 (14%)	2 (11%)
4	5	4 (4%)	1 (5.6%)
5	1	1 (1%)	0 (0%)
Hospital in the home			
No	51 (44%)	38 (39%)	13 (72%)
Yes	65 (56%)	60 (61%)	5 (28%)
Reason for removal			
End of treatment		98	
Occlusion			5
Extravasation			4
Dislodgement			3
Phlebitis			3
Kinking			1
Local infection			1
Unknown			1

n (%) and median [IQR].
[a]Three patients did not receive any antibiotics in the failure group.

Traitements innovants

- Thérapies protéiques
  - Potentiateurs
  - Correcteurs
  - Les 2
- Thérapies du transcrit mARN
- Thérapie génique

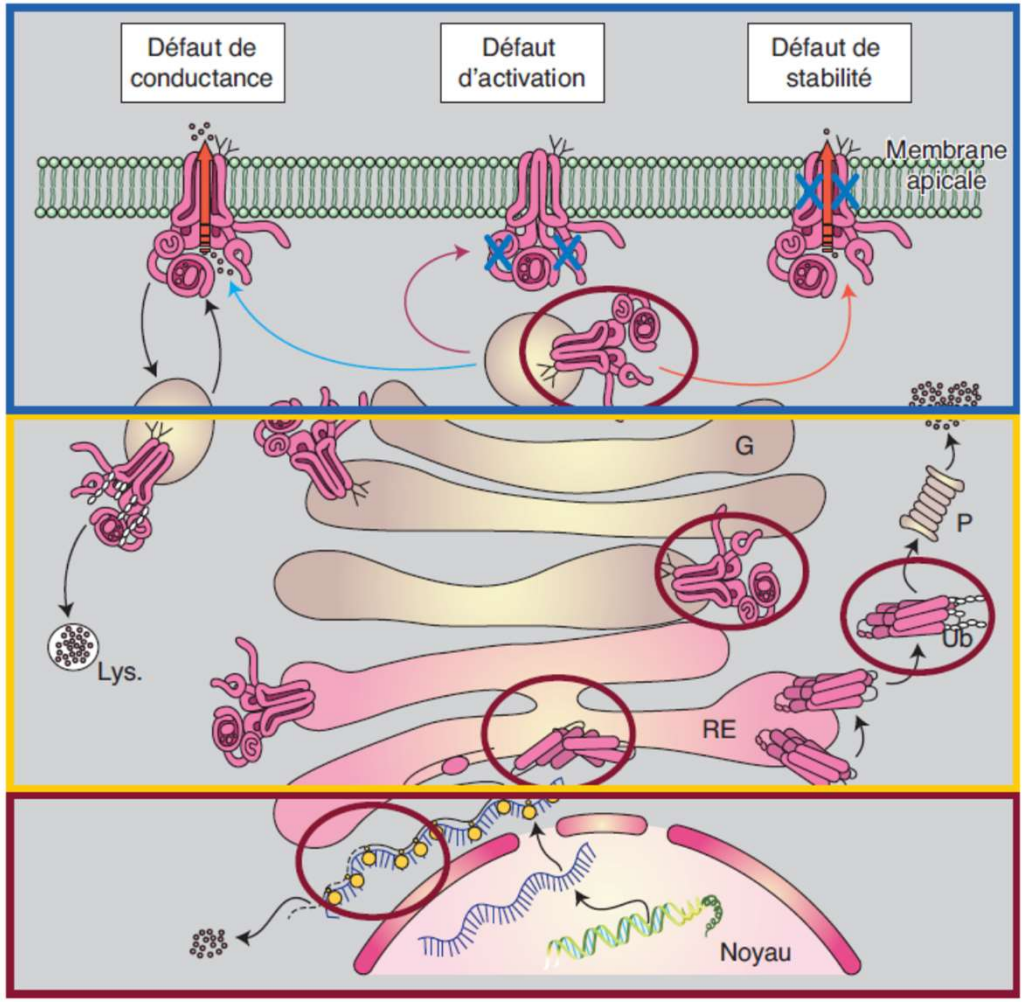


Mutations CFTR et biothérapies

Défaut fonctionnel
Instabilité à la membrane
Potentiateurs
(VX-770, etc.)
Stabilisateurs à la membrane

Défaut de repliement
Dégradation protéasomale (via ERAD)
Correcteurs
(VX-809, VX-661, etc.)
Modulateurs de la protéostasie

Synthèse défectueuse
Thérapie antinonsens
Édition, amplificateur d'ARN
Thérapie génique



VX-770/ ivacaftor – Kalydeco®

=Potentiateur
Potentialise perméabilité du canal
Augmente la sécrétion du Cl-
Restaure la mobilité ciliaire

VX-809/ lumacaftor

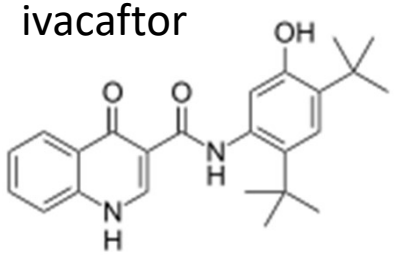
=Correcteur
Restaure l'expression de CFTR à la membrane

Caftors …

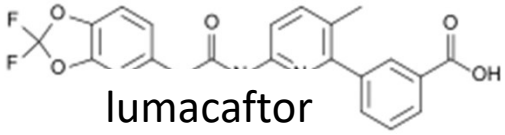


- Ivacaftor
  = Kalydéco®
- Ivacaftor + lumacaftor
  = Orkambi®
- Ivacaftor + tezacaftor
  = Symkevi®
- Elexacaftor + ivacaftor + tézacaftor
  = Kaftrio ® ou Trikafta ®
  AMM > 12 ans: juil 2021
  AMM > 6 ans: déc 2022

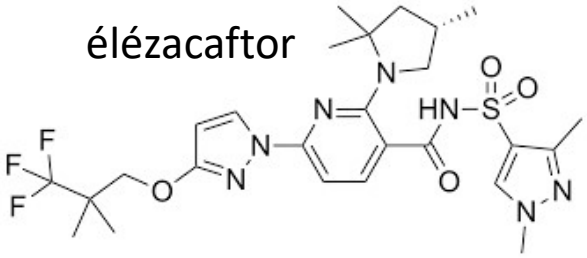
ivacaftor



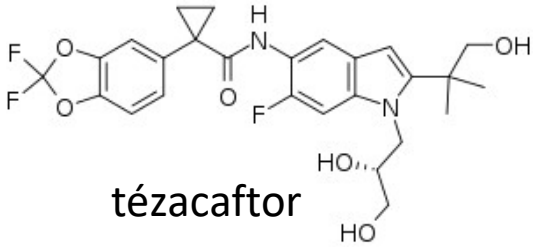
lumacaftor



élézacaftor



tézacaftor



Nouveaux médicaments …

Table 1. Current CFTR Modulator Therapies

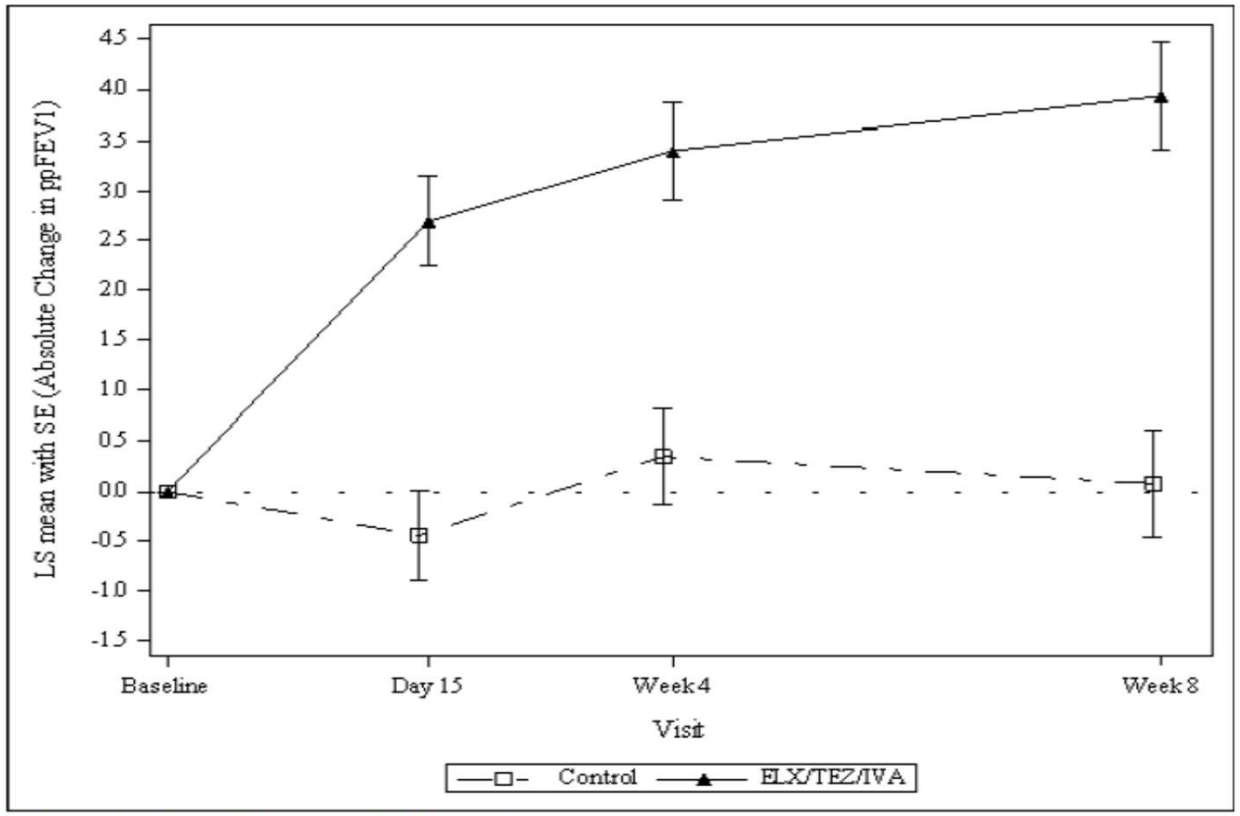
CFTR modulator	Indications	Adverse effects	Interactions with anesthetic drugs
Ivacaftor (monotherapy)	Patients ≥4 mo with eligible gating mutations, if not eligible for dual or triple therapy	Elevation in hepatic enzyme levels, optic lens opacification[77]	No significant interactions
Lumacaftor-Ivacaftor (dual therapy)	Patients 2 to 5 y with homozygous F508del mutation	Chest discomfort, dyspnea, worsening liver function, especially in those with advanced liver disease.[78] More drug–drug interactions and side effects than Tezacaftor-Ivacaftor[79]	Lumacaftor is an inducer of CYP3A4 enzyme. The following medications may require increased doses: aprepitant, dexamethasone, fentanyl, oxycodone, sufentanil, alfentanil, oral ketamine, oral midazolam, and methylprednisolone
Tezacaftor-Ivacaftor (dual therapy)	Patients ≥6 y with homozygous F508del mutations or other eligible mutations, if not approved for triple therapy	Acute respiratory exacerbations, elevation in serum aminotransferases	May increase serum concentration of morphine.
Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor (triple therapy)	Patients ≥6 y with homozygous or heterozygous F508del mutations or other eligible mutations	Abdominal pain, diarrhea, rash, elevation in serum aminotransferases, elevation in creatine phosphokinase, rhinorrhea, "influenza" symptoms[80]	No significant interactions

Abbreviation: CFTR, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator.

Lee AJ et al., Anesth Analg, 2022

Résultats

Figure 2 : Variation intergroupe du VEMS (% de la valeur théorique) par visite (FAS)



Iva/tez/elx : ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Source HAS

Nombre de greffes pulmonaires

- Avant: 80 -100 / an
- 2020: n43
- 2021: n17

Conclusion



Merci à tous - Merci au Pr Sermet-Gaudelus