

Quelle information autour du moment du diagnostic ?

Silvia Berardis, Patrick Lebecque

- ✓ La mucoviscidose est une maladie génétique grave, héréditaire, présente à la naissance. Elle affecte en Belgique un nouveau-né sur 3.500.
- ✓ C'est une maladie complexe qui peut toucher plusieurs organes (pas le cerveau). Sa gravité tient surtout à l'atteinte progressive des poumons. Elle nécessite une prise en charge très spécialisée.
- ✓ Au moment où un diagnostic de mucoviscidose est évoqué, accéder rapidement à une information équilibrée est essentiel. Hormis la consultation de quelques rares sites dédiés, un recours tous azimuts à Internet est déconseillé (ingérable tant la maladie est variable, comme la qualité de l'information). C'est la discussion avec un médecin du centre de référence qui reste à privilégier.
- ✓ Il existe un traitement pour cette maladie. Il est lourd, quotidien, « encombrant » mais le plus souvent efficace. Basé sur une meilleure compréhension de la maladie, il a contribué à une amélioration continue du pronostic depuis 50 ans. Les antibiotiques y jouent un rôle important et salvateur. Actuellement encore l'un des plus solidaires, le système de santé belge assure l'essentiel des coûts de ce traitement et l'Association belge de lutte contre la mucoviscidose prend le relais s'il le faut.
- ✓ La variabilité de la maladie rend presque toujours un pronostic individuel précis impossible mais *globalement*, la formulation actuelle la plus appropriée du pronostic est que « un nourrisson né en 2000 (et les progrès se sont poursuivis depuis lors), dans un pays bien médicalisé, dépisté tôt et pris en charge précocement dans un centre de référence de qualité a une espérance de vie de l'ordre de 50 ans ».
- ✓ Le principal facteur de pronostic est lié à la régularité du traitement et du suivi et à la qualité de la prise en charge spécialisée. Dans les meilleurs centres, presque tous les enfants diagnostiqués tôt atteindront l'âge adulte en très bonne condition, avec une vie « normale » (scolarité, activités parascolaires ...), exception faite des contraintes du traitement.
- ✓ Aujourd'hui, on ne « guérit toujours pas » de la mucoviscidose. Mais la découverte d'un traitement plus fondamental de la maladie pulmonaire se précise vraiment. Il devrait encore améliorer nettement le pronostic, tout en allégeant beaucoup le traitement quotidien. Atteindre ce moment en ayant préservé au mieux l'état des poumons est un objectif essentiel de la prise en charge.

Le moment où un diagnostic de mucoviscidose est évoqué ou annoncé s'accompagne toujours d'un grand désarroi. C'est vrai même dans les situations où il n'est posé qu'au terme d'une longue histoire de symptômes mal expliqués et où, paradoxalement, peut se mêler à ce désarroi une sorte de soulagement. Recevoir progressivement une information de qualité

est essentiel pour la compréhension de cette maladie complexe et du bien-fondé du traitement rigoureux qu'elle nécessite.

Cette information aide aussi à surmonter bon nombre de questions, fausses croyances et inquiétudes, et à envisager l'avenir avec réalisme mais d'une manière positive et plus de sérénité.

- Aujourd'hui, le premier réflexe de nombreux parents est à ce moment de se jeter sur Internet pour y chercher informations, conseils et témoignages. En attendant de rencontrer un médecin d'un centre spécialisé, mieux vaut vraiment se limiter vraiment à l'information compréhensible et nuancée de quelques rares sites, dont - en français - ceux des Associations Nationales belge, canadienne ou française de lutte contre la mucoviscidose (cf infra). Pour le reste, se précipiter tous azimuts vers Internet à ce moment n'est pas une bonne idée. La maladie est en effet complexe et multiforme, unique et spécifique pour chaque patient. L'information accessible est surabondante mais souvent contradictoire et de qualité fort variable. L'intégrer de manière équilibrée est très difficile. C'est vrai pour les professionnels et, a fortiori à ce moment, pour des parents souvent fragilisés par leurs émotions.

- Pour les parents, la première discussion avec un médecin du centre de référence qui les accueille est particulièrement importante. Elle doit survenir très tôt et être adaptée à chacun. Avoir noté ses questions est précieux. Le temps n'est pas compté. Au moment d'un diagnostic, le besoin d'information peut différer beaucoup, selon les situations et les personnes. Transmise avec disponibilité et empathie, cette première information doit aider les parents à se resituer et à « faire face de manière positive ».

Des éléments de réponse aux 6 questions suivantes seront en tout cas toujours abordés :

1. Qu'est-ce que la mucoviscidose ?
2. Comment se transmet-elle ?
3. Existe-t-il un traitement et en quoi consiste-t-il ?
4. En quoi est-ce une maladie grave (le pronostic) ?
5. Comment vit-on avec cette maladie ?
6. Existe-t-il des perspectives réalistes de progrès de la médecine dans ce domaine ?

Invariablement, c'est la question du pronostic que posent en premier lieu les parents (ou les patients adultes). L'aborder avec sensibilité, équilibre et nuances requiert de l'expérience (cf infra et chapitre 4).

L'intégration progressive d'une information - y compris celle apportée lors de cette première rencontre - nécessite sa répétition.

Les parents sont encouragés à écrire leurs interrogations pour ne pas les oublier et à ne jamais hésiter à poser ou reformuler une question qui les tracasse. Il n'y a pas de question stupide et il est simplement légitime d'obtenir une réponse. Faute de quoi, il peut arriver qu'une idée noire, souvent sans fondement, venue des tréfonds de la pensée, d'Internet, de la réaction d'un proche ou d'ailleurs, empoisonne à tort et pendant des années la vie d'un enfant, d'un adulte ou d'un parent. Un support écrit ou audiovisuel est fort utile. Dans certains cas, une

aide peut également être apportée par un contact avec d'autres parents d'enfants atteints de mucoviscidose. Outre un soutien psychologique lié à l'expérience et à l'humanité des parents sollicités, ils peuvent véhiculer une information concrète, vécue, particulièrement précieuse.

Peu fréquents, les diagnostics posés à l'âge adulte impliquent des aspects spécifiques qui justifient une approche différenciée (chapitre 6).

Au moment d'un diagnostic, quelques jours d'hospitalisation sont presque toujours proposés, avec pour principaux objectifs de:

- mettre en route le traitement et familiariser les parents avec celui-ci (kinésithérapie, aérosols, enzymes pancréatiques si indiqués ...),
- permettre chaque jour aux parents de poser et reformuler toutes leurs questions au médecin et aux autres intervenants de l'équipe qu'ils rencontreront progressivement (kinésithérapeute, assistante sociale, infirmières, psychologue, diététicienne),
- pratiquer au besoin quelques examens complémentaires,
- préparer concrètement le retour à domicile dans les meilleures conditions (kinésithérapeutes locaux, matériel de nébulisation, démarches administratives pour une prise en charge financière optimale, mécanismes de solidarité : « Vous n'êtes pas seuls ! » ...).

- Tout en renvoyant pour plus de détails à d'autres chapitres, les lignes qui suivent proposent quelques éléments de réponse aux 6 questions énoncées plus haut.

1. Qu'est-ce que la mucoviscidose ?

C'est une maladie héréditaire, spontanément grave. En Belgique, elle affecte environ 1 nouveau-né sur 3.500. Suite à une anomalie génétique, une protéine normalement présente au niveau de la membrane de nombreuses cellules du corps humain - au niveau pulmonaire notamment - est absente ou fonctionne mal. Cette protéine (protéine CFTR) est impliquée dans le transport du sel de part et d'autre de la membrane. Les perturbations qui résultent de sa déficience peuvent concerner de multiples organes. Une de ses traductions est l'existence d'une sueur 3 à 5 fois plus salée que dans la population générale. Cette particularité est à la base du test diagnostique le plus utile (test à la sueur). La gravité de la mucoviscidose vient surtout de l'atteinte pulmonaire. Les poumons semblent normaux à la naissance mais si l'on ne fait rien, ils s'abîment tôt, de manière progressive, suite surtout à l'infection de sécrétions respiratoires anormales qui ont tendance à s'y accumuler. Les symptômes sont au départ souvent assez banals (bronchites récidivantes ...) ou sournois, insidieux (petite toux tenace ...). Des examens réguliers, non agressifs, sont nécessaires pour mieux cerner l'évolution et ne pas

être pris de court. Chez la plupart des patients (85%), le système digestif est également impliqué. L'atteinte la plus fréquente concerne la partie du pancréas qui contribue à la digestion des aliments. Cette atteinte est habituellement présente dès la naissance. Elle ne peut être guérie mais elle est aisément prise en charge. Sa traduction typique est un tableau de diarrhée grasseuse et malodorante avec des difficultés de croissance, malgré un appétit parfois vorace. Lorsqu'il s'agit d'un premier enfant, les anomalies des selles passent parfois inaperçues pendant quelques mois, faute pour les parents de points de repère. Une fois sur six, l'atteinte digestive entraîne chez le nouveau-né une obstruction intestinale qui est l'occasion du diagnostic (iléus méconial). La mucoviscidose n'affecte pas en soi le fonctionnement du système nerveux (elle n'entraîne en particulier aucun retard mental) ni des muscles. En dehors du système respiratoire, elle n'altère pas non plus la capacité de se défendre contre les infections.

2. Comment se transmet la mucoviscidose ?

La mucoviscidose n'est pas une maladie contagieuse. C'est une maladie génétique qui affecte en Belgique environ 35 nouveau-nés par an.

La grande majorité des cellules qui composent le corps humain possèdent normalement 46 chromosomes, soit deux chromosomes sexuels et 44 autosomes (22 paires numérotées de 1 à 22). Le gène de la mucoviscidose est localisé sur le chromosome 7. En Belgique, presque une personne sur 30 est sans le savoir porteuse "saine" (en bonne santé) d'une anomalie de ce gène, sur l'un de ses 2 chromosomes 7. Il existe sans doute près de 2.000 mutations de ce gène, pour la plupart fort rares. Une seule est réellement fréquente : la mutation F508del. Pour qu'un enfant soit atteint de mucoviscidose, il faut, d'une part, que ses deux parents soient chacun "porteurs sains" d'une telle anomalie et, d'autre part, qu'ils aient, par hasard, chacun transmis à leur enfant ce gène anormal. Pour 2 parents "porteurs sains", le risque d'avoir un enfant malade est à *chaque naissance* de 1 sur 4. Ce mode de transmission est dit autosomique récessif. Habituellement, la naissance d'un premier enfant atteint de mucoviscidose n'est donc pas prévisible.

C'est seulement un hasard. Personne n'en est responsable. Ce n'est « la faute » de personne.

Héréditaire, constitutionnelle, la maladie est toujours présente dès la naissance même s'il faut souvent quelques mois (parfois davantage) avant que ses symptômes apparaissent clairement.

Près de la moitié des patients belges sont porteurs de la mutation F508del sur chacun de leurs 2 chromosomes 7. Dès que les mutations d'un enfant atteint de mucoviscidose ont été identifiées, il existe plusieurs possibilités de s'assurer que d'éventuelles grossesses à suivre ne déboucheront pas sur la naissance d'un autre enfant atteint.

3. Existe-t-il un traitement et en quoi consiste-t-il ?

Contrairement à ce qui est le cas pour la plupart des autres maladies orphelines (maladies qui concernent moins d'une personne sur 2.000), il existe heureusement un traitement pour la mucoviscidose et ce traitement est de plus en plus efficace.

On dit du traitement actuel qu'il est « symptomatique » : il ne guérit pas la maladie mais il en freine beaucoup l'évolution et il en limite les manifestations.

Il découle d'une meilleure compréhension de sa progression. Il suppose un suivi régulier, dans un centre spécialisé, parce que cette maladie est complexe et ne ressemble pas aux autres.

Sur le plan respiratoire, ce traitement inclut surtout :

- une kinésithérapie régulière, destinée à favoriser l'élimination de sécrétions trop épaisses,
 - des nébulisations régulières (aérosolthérapie) d'antibiotiques, de médicaments visant à fluidifier les sécrétions ou à dilater les bronches pour que la kinésithérapie soit plus efficace,
 - une antibiothérapie, guidée par des examens bactériologiques des sécrétions respiratoires, répétés à intervalles réguliers. Ce recours aux antibiotiques est fréquent, prolongé, souvent continu.
- Les parents d'enfants présentant peu de symptômes s'interrogent parfois sur cette part du traitement, en contradiction apparente avec ce qui est enseigné aux médecins et à juste titre médiatisé : la grande majorité des infections respiratoires de l'enfant sont virales et ne nécessitent a priori pas d'antibiothérapie. Mais ces vérités s'appliquent aux enfants « en bonne santé ». Dans la mucoviscidose, le système respiratoire (et seulement lui) se défend très mal contre les bactéries, en particulier contre certaines d'entre elles. L'antibiothérapie est ici réellement essentielle, salvatrice et presque toujours très bien tolérée. Elle n'interfère pas avec la réaction propre de l'enfant vis-à-vis de la plupart des infections, qui sont au départ virales. Ses modalités optimales sont discutées mais il ne fait aucun doute qu'elle contribue pour beaucoup à l'amélioration du pronostic,
- une vaccination soigneuse incluant notamment chaque année, dès le début du mois d'octobre le vaccin contre la grippe.

Sur le plan digestif, les moyens déployés pour compenser la fréquente insuffisance de fonctionnement d'une partie du pancréas et permettre à la fois un confort digestif et une croissance harmonieuse consistent surtout en :

- l'administration avec chaque repas et collation d'enzymes pancréatiques permettant une bonne assimilation des aliments,
- une alimentation hypercalorique, équilibrée, sans restriction de graisses. Les graisses doivent représenter environ 40 % de l'apport calorique et cet

- apport calorique être de 40% supérieur à celui habituellement recommandé pour l'âge,
- des suppléments quotidiens de certaines vitamines a priori moins bien assimilées (A, D, E et K).

En fonction des situations, d'autres médications peuvent devoir être proposées, de manière parfois transitoire.

4. En quoi s'agit-il d'une maladie grave ?

C'est une maladie grave principalement parce que l'atteinte respiratoire est évolutive. On peut en freiner efficacement l'évolution mais pas complètement : elle progresse quand même et limite aujourd'hui encore la durée de vie.

Pour les adultes les plus malades, une transplantation pulmonaire peut en dernier recours devoir être proposée. La mucoviscidose expose aussi à des complications multiples, pour la plupart rares mais parfois menaçantes.

Cependant, le pronostic de cette maladie s'améliore de manière spectaculaire et continue depuis plusieurs décennies. L'histoire naturelle de la mucoviscidose quand elle a été décrite était presque toujours un décès très précoce, avant l'âge d'un an. En 1960 encore, en Amérique du Nord, moins d'un enfant sur deux atteignait l'âge de 10 ans. Depuis lors, l'espérance de vie augmente de 6 ans tous les 10 ans. Aujourd'hui, la formulation la plus appropriée du pronostic est que, globalement, « un nourrisson né en 2000 (et les progrès se sont poursuivis depuis lors), dans un pays bien médicalisé, dépisté tôt et pris en charge précocement dans un centre de référence de qualité a une espérance de vie de l'ordre de 50 ans ». Pour plusieurs raisons détaillées ailleurs, ce chiffre de 50 ans n'a qu'un sens limité pour un patient donné: il ne tient pas compte d'une sévérité propre de la maladie (qui peut varier beaucoup d'un patient à l'autre), ni surtout de progrès à venir, réalistement envisagés aujourd'hui (cf infra). Pour ceux dont l'état pulmonaire aura pu être préservé jusqu'alors, la découverte d'un traitement plus fondamental de la maladie pulmonaire devrait modifier fortement les perspectives en les soustrayant à la menace de la progression de cette atteinte (et donc aussi à la nécessité d'une transplantation pulmonaire) et en permettant un allègement du traitement.

Au moment d'un diagnostic, il est presque toujours impossible d'être précis quant au pronostic individuel : il faut traiter au mieux. Actuellement, un suivi et un traitement réguliers dans un centre spécialisé de qualité constituent très clairement le principal déterminant du pronostic. Dans les pays occidentaux les plus médicalisés, plus de la moitié des patients atteints de mucoviscidose sont aujourd'hui des adultes.

5. Comment vit-on avec la mucoviscidose ?

La grande majorité des enfants pris en charge tôt doivent maintenant devenir de jeunes adultes en bon

état général, avec une fonction respiratoire bien conservée. Ils auront pris part normalement à toutes les activités scolaires, sportives et autres de leur âge. Par la suite, des études supérieures sont encouragées chaque fois que possible, puis une activité professionnelle. Le nombre de grossesses de jeunes femmes atteintes de mucoviscidose va sans cesse croissant (chapitre 24). Mais un suivi médical régulier (environ toutes les 10 semaines chez la plupart des patients) est nécessaire, ainsi qu'un traitement exigeant qui «dévore» en moyenne chaque jour près de deux heures (davantage encore pour les parents, qui doivent par exemple veiller à l'entretien et à la désinfection du matériel de nébulisation, aux démarches administratives, aux approvisionnements à la pharmacie ...). Et ce traitement ne peut pas être interrompu. C'est un effort de tous les jours qui nécessite l'implication de l'entourage et des soignants. L'idéal est qu'il puisse très tôt prendre la forme d'une «routine harmonieuse». Celle-ci n'évitera pas la survenue de moments de lassitude ou de révolte mais aidera grandement à les surmonter.

En raison d'un risque d'infection croisée entre les personnes atteintes de mucoviscidose, les contacts directs entre patients sont découragés.

Bon nombre d'enfants ne sont jamais hospitalisés. Cependant, les «hospitalisations» ne sont pas rares. Elles peuvent concerner chaque année près d'un tiers des enfants (souvent les mêmes). La plupart d'entre elles ne s'inscrivent pas dans un contexte aigu et peuvent – sous bonne supervision et sans que cette modalité soit jamais imposée – prendre place à domicile (traitements antibiotiques intraveineux à la maison), ce qui permet notamment d'éviter l'interruption de la scolarité et se révèle souvent psychologiquement plus confortable. Lorsqu'une admission en milieu hospitalier est nécessaire, elle a lieu en chambre «privée» (pour raison bactériologique et sans supplément de prix) et un proche peut y être accueilli.

Les contraintes du traitement et l'interférence de la maladie avec la qualité de vie vont croissant lorsque l'atteinte pulmonaire s'aggrave ou que surviennent certaines complications. Les patients adultes sont plus souvent hospitalisés.

Spontanément, inconfort et douleur seraient communs dans la mucoviscidose, à l'âge adulte surtout, mais la douleur est presque toujours évitable. Elle peut être liée à 3 types de facteurs: i) des manifestations mal contrôlées de la maladie elle-même (exemple classique des douleurs abdominales fréquentes si la prise d'enzymes pancréatiques prescrite n'est pas régulière, ii) des actes techniques (simple prise de sang chez le jeune enfant, mise en place de voie de perfusion intraveineuse ... – les autres actes techniques agressifs sont en réalité rarement indiqués), iii) une souffrance morale. Dans le cadre du suivi et du traitement, protéger le patient de tout acte agressif inutile est une priorité des centres. Il est également

essentiel qu'une douleur ou une appréhension puisse être exprimée, entendue, évaluée et prise en charge d'une manière graduée et efficace, ce qui est presque toujours possible. Tout acte technique doit avoir été expliqué clairement et tout doit être mis en œuvre pour qu'il ne soit pas douloureux. Parfois combinés, de multiples moyens sont disponibles : présence rassurante d'un proche, support psychologique, anesthésiques locaux, techniques de relaxation, autres médications ... Chaque intervenant a ici son rôle mais la disponibilité d'anesthésistes dédiés et très sensibilisés à ces aspects - véritables « anges gardiens » - est inestimable pour les patients.

Le vécu de la mucoviscidose est certainement modulé par l'attitude des proches et le courage des parents qui intègrent les soins comme une nécessité de base, idéalement sans surprotection et en privilégiant pour le reste l'essentiel.

Un traitement quotidien rigoureux est nécessaire – il conditionne l'avenir – mais au-delà de cet « exercice imposé » un enfant atteint de mucoviscidose est d'abord un enfant, « comme les autres ». L'effort quotidien requis par le traitement astreignant est souvent associé à une maturité de pensée précoce et au développement d'une énergie et d'une richesse intérieure particulières qui impressionnent les cliniciens et rejaillissent sur l'entourage.

Le traitement de la mucoviscidose est coûteux. A ce jour, le modèle social des soins de santé en Belgique reste l'un des plus solidaires au monde. La plupart des frais encourus sont couverts et certainement les plus élevés d'entre eux. Cependant, certaines aides sociales tendent aujourd'hui à diminuer. L'assistante sociale de chaque centre examine avec les familles comment elles peuvent bénéficier de toute l'aide possible.

L'Association belge de lutte contre la mucoviscidose (ABLM) prend le relais s'il le faut.

6. Existe-t-il des perspectives proches de progrès de la médecine dans ce domaine ?

Oui et elles sont fort importantes.

Des progrès se poursuivent en ce qui concerne la prise en charge symptomatique des manifestations de la maladie et de ses complications. Surtout, la perspective se dessine aujourd'hui réellement, à moyen terme (et sans qu'il soit possible d'être plus précis), de pouvoir proposer un traitement plus fondamental de la maladie respiratoire, visant à corriger les transports d'ions défectueux et bloquer « à la base » la cascade des événements qui mènent à la destruction des poumons. Ce domaine est l'objet d'une recherche très active en Europe et en Amérique du Nord.

Trois voies principales sont entrevues :

- La thérapie génique ambitionne de forcer un nombre suffisant de cellules respiratoires à synthétiser une protéine CFTR normale, en y introduisant le matériel génétique nécessaire pour ce faire.
- L'utilisation de cellules souches n'est à ce stade ici qu'une idée assez théorique.
- Parmi les manipulations pharmacologiques, la piste privilégiée est celle de médications ciblant les divers types de mutations du gène CFTR (on en distingue habituellement 5, voire 6 classes en fonction de leurs conséquences sur la protéine CFTR qui fait défaut). La découverte de l'ivacaftor (VX-770, Kalydeco ®) pourrait constituer un jalon dans cette approche, à la fois par son efficacité chez la plupart des patients porteurs d'une mutation de classe III et par la validation du concept qu'elle semble apporter, mais davantage de recul reste nécessaire.

Ne bénéficieront pleinement d'un tel traitement que ceux dont les poumons auront pu être bien préservés jusqu'alors. D'ici-là, la régularité d'un traitement symptomatique optimal reste donc cruciale.

REFERENCES

Association belge de lutte contre la mucoviscidose (ABLM)

<http://www.muco.be/fr/association-muco-0>

→ Accueil

ECCACF : En 2000, un fascicule a été édité en plusieurs langues par l'ECCACF (Action concertée européenne pour la mucoviscidose). Il est aujourd'hui un peu dépassé dans la mesure où les progrès vers un traitement fondamental sont plus récents mais en dehors de ce point, de multiples aspects de la maladie et de son traitement y sont abordés de manière lisible et sensible, avec un souci constant de tenir compte de réactions fréquentes des parents dans ce contexte et de désamorcer par avance certaines craintes ou attitudes non fondées. Le mode de transmission génétique est très clairement expliqué. Comme en 2002 avec l'accord de l'ECCACF, le texte de cette brochure a été incorporé dans ce livre sous forme d'annexe (Annexe D).

Fibrose kystique Canada (Association canadienne de lutte contre la mucoviscidose)

<http://www.cysticfibrosis.ca/fr/about-cf/what-is-cystic-fibrosis/>

→ Qu'est-ce que la mucoviscidose?

<http://www.cysticfibrosis.ca/fr/about-cf/living-with-cystic-fibrosis/>

→ Vivre avec la mucoviscidose?

Vaincre la mucoviscidose (VLM – Association française de lutte contre la mucoviscidose)

<http://www.vaincrelamuco.org/>

→ Accueil

Remerciements : Donatienne Janne d'Othée et Claude Sterckx (Association Belge de Lutte contre la mucoviscidose), Nathalie Delobbe.