

# Le pronostic

Patrick Lebecque

- ✓ Lorsqu'elle a été identifiée, en 1938, la mucoviscidose était presque toujours une maladie très rapidement mortelle, par destruction pulmonaire.
- ✓ Il existe heureusement aujourd'hui un traitement « encombrant » mais le plus souvent bien efficace. Ses progrès sont continus. La formulation actuelle la plus appropriée du pronostic est que « globalement, un nourrisson né en 2000, 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 ».
- ✓ Au moment d'un diagnostic, un pronostic précis à un niveau individuel reste presque toujours impossible.
- ✓ Actuellement, on ne « guérit pas » de la mucoviscidose mais la perspective se précise vraiment de la découverte d'un traitement plus fondamental de la maladie, qui améliorerait encore beaucoup le pronostic.
- ✓ Le principal facteur de pronostic est lié à la qualité de la prise en charge spécialisée, laquelle peut varier fortement d'un centre à l'autre.

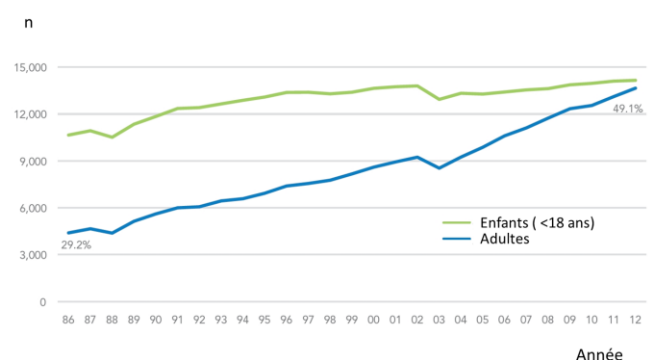
## INTRODUCTION

La mucoviscidose est la maladie héréditaire grave la plus fréquente dans les populations d'origine caucasienne. Transmise selon le mode autosomique récessif, elle affecte en Belgique près d'un nouveau-né sur 3.000 (environ 35 naissances/an). Le gène en cause est situé sur le chromosome 7. Il code pour une protéine transmembranaire (protéine CFTR) impliquée dans les transports d'ions et fonctionnant notamment comme un canal chlorure. Au niveau des cellules qui tapissent les voies respiratoires, sa déficience se traduit par une réduction de la sécrétion de chlorure vers la lumière et une déshydratation relative du mucus qui en entraînera la stagnation et en favorisera l'infection. Un cercle vicieux s'enclenche, où infection et inflammation mènent à une destruction des voies aériennes (bronchectasies) puis du parenchyme environnant. Cette atteinte pulmonaire se révélera fatale chez la quasi-totalité des patients. La mucoviscidose est une maladie tout à fait particulière et ses multiples complications peuvent concerner la plupart des systèmes (mais pas les facultés intellectuelles). Sa prise en charge n'est possible qu'en milieu universitaire.

## PRONOSTIC ACTUEL

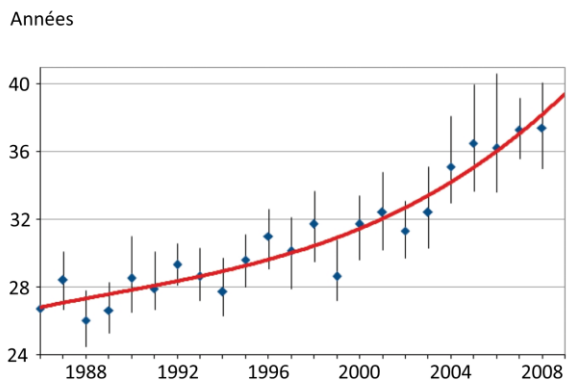
Aux USA, la proportion des patients atteints de mucoviscidose âgés de plus de 18 ans augmente linéairement (figure 4.1). En 2012, elle atteignait 49.1 %. En Belgique la même année, elle était de 56.4 %.

**Figure 4.1** – Proportion d'adultes parmi les patients atteints de mucoviscidose aux USA (source : registre CFF, avec autorisation)



Le pronostic reste souvent évoqué par le nombre « couperet » de l'espérance de vie médiane.

**Figure 4.2** – Espérance médiane de vie des patients atteints de mucoviscidose aux Etats-Unis, entre 1986 et 2008 (source : registre CFF, avec autorisation)



Inférieure à 1 an lorsque la maladie a été décrite, cette espérance de vie est de 41 ans en 2012, aux USA comme au Royaume-Uni. Ce qu'il faut surtout retenir de ce paramètre est qu'il s'améliore de manière continue

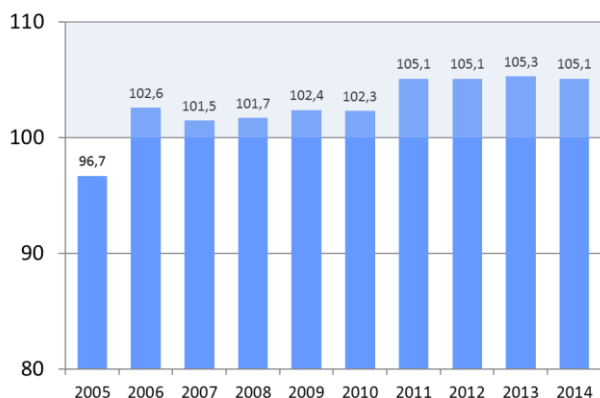
depuis 50 ans, au rythme d'environ 6 ans par décennie (Figure 4.2).

Car pour au moins trois raisons, la portée de ce nombre très brutal et qui ne dit rien de la qualité de vie doit être relativisée.

- En raison de la méthode statistique utilisée pour la déterminer, cette estimation est par nature dépassée au moment où elle est calculée. Pour éviter cet écueil, l'amélioration du pronostic depuis 50 ans a été modélisée. Les données - validées - que cette approche a permis de calculer, font admettre que l'espérance de vie d'un nourrisson né en 2000 et pris tôt en charge dans un centre spécialisé de qualité est de l'ordre de 50 ans (Dodge 2007),
- La maladie est très hétérogène et son évolution presque toujours impossible à préciser réellement au niveau individuel,
- Les données actuelles n'intègrent pas la perspective, raisonnablement entrevue (Davis 2011), de la découverte d'un traitement « curatif » qui ferait échapper à la lourdeur du traitement symptomatique actuel ainsi qu'à l'insuffisance respiratoire annoncée tous les patients dont l'état pulmonaire est bien préservé. Dans certains centres, ces patients représentent aujourd'hui la quasi-totalité des enfants (figure 4.3).

**Figure 4.3** - Données longitudinales de St Luc – spirométrie des enfants (6-<18 ans) entre 2005 et 2014.

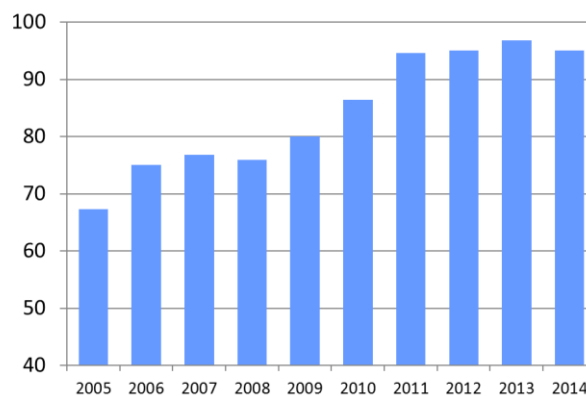
**VEMS médian (% pr selon Wang & Hankinson)**



4.3 a

Depuis 2006, plus de la moitié des enfants présentent lors de la dernière consultation de l'année un VEMS supérieur à la valeur prédite (celle d'enfants en bonne santé, valeurs de référence ; Wang & Hankinson)\*.

**% d'enfants avec un VEMS ≥ 90% prédit**



4.3 b

Depuis 2009, au moins 80 % des enfants présentent à la dernière consultation de l'année un VEMS égal ou supérieur à 90 % de la valeur prédite. La limite inférieure de la normale est proche de 80% de la valeur prédite\*.

\* Au-delà d'une condition respiratoire bien préservée, plusieurs facteurs peuvent y contribuer, dont i) le fait que les enfants atteints de mucoviscidose sont très entraînés à la spirométrie dès l'âge de 4-5 ans, ans et réalisent mieux cette manœuvre que ceux en bonne santé qui ont été étudiés ponctuellement pour établir les valeurs de référence ; ii) les valeurs de référence actuellement utilisées dans le domaine de la mucoviscidose (Wang & Hankinson) sont moins exigeantes que celles qui vont très probablement s'imposer dans les années à venir (GLI) : en ce qui concerne le VEMS des enfants, une valeur médiane de 105 % pr selon Wang & Hankinson correspond sensiblement à 100% pr selon le GLI. Ce VEMS médian n'augmentera de toute façon plus et d'autres paramètres ou tranches d'âge seront nécessaires pour documenter de nouveaux progrès (ex. VEMS de 12 à 18 ans ou de 12 à 24 ans).

Au moins autant que sa durée, la qualité d'une vie importe. Pour tout être humain, elle est largement conditionnée par un équilibre qui lui est propre entre renoncements et acceptation de ces renoncements. Sa perception fine échappe évidemment à tout questionnaire. Les outils spécifiques d'évaluation de la qualité de vie développés depuis 20 ans n'ont pas la prétention de l'évaluer mais ils peuvent aider à cerner le retentissement de nouvelles approches ou modalités de traitement et sont de plus en plus utilisés dans ce contexte (Abbott, 2011). A efficacité égale, les modalités de suivi et de traitement les moins invasives sont évidemment à privilégier.

Sans surprise, la dégradation de la fonction respiratoire est globalement associée à une détérioration de la qualité de vie, ce qu'a encore confirmé une récente étude longitudinale qui a porté sur 12 ans (Abbott 2013). Bien que significatif, ce lien peut cependant rester modeste et variable à un niveau individuel tant que l'atteinte pulmonaire n'est pas trop marquée.

## FACTEURS DE PRONOSTIC

Il est pragmatique de distinguer ceux qui peuvent être directement influencés par la qualité de la prise en charge et ceux sur lesquels le traitement n'a actuellement que peu de prise (facteurs environnementaux) ou pas de prise (facteurs génétiques).

Le tableau 4.1 résume ces facteurs.

**Tableau 4.1** – Facteurs influençant le pronostic de la mucoviscidose

	Impact
1. Facteurs liés à la prise en charge	++++
- diagnostic plus précoce (dépistage néonatal)	
- prise en charge précoce dans un centre spécialisé	
- qualité du centre spécialisé	
2. Facteurs génétiques	++
- liés au gène CFTR	
- liés à d'autres gènes	
3. Facteurs d'environnement	++
- pauvreté	
- tabagisme	
- pollution	
- climat	

## 1. Facteurs liés à la prise en charge

### a. Un diagnostic précoce

La mucoviscidose est une maladie évolutive vis-à-vis de laquelle un traitement symptomatique a fait la preuve de son efficacité. Elle peut progresser sournoisement, à très bas bruit. L'atteinte pulmonaire qui conditionnera le pronostic débute très précocement, habituellement dès les premiers mois de la vie, souvent même en l'absence de symptômes.

Que diagnostiquer la maladie le plus tôt possible, avant le développement de lésions pulmonaires irréversibles, puisse en améliorer le pronostic semble relever du bon sens. Effectivement, poser ce diagnostic avant l'âge de 2 mois est un objectif validé (Sims 2007). Or la mucoviscidose peut être dépistée en période néonatale, vers l'âge d'1 mois, à partir du petit prélèvement sanguin pratiqué vers le troisième jour de vie chez tous les nouveau-nés. Certains pays comme l'Australie ont mis en place ce dépistage depuis plus de 20 ans. Son bénéfice en termes de nutrition a été aisément démontré. Les données décisives concernant la fonction respiratoire et la mortalité sont plus récentes. L'évidence est aujourd'hui très claire. En quelques années, tous les états d'Amérique du Nord s'y sont rendus et la plupart des pays européens médicalisés organisent ce dépistage ou vont le faire.

En Belgique, après exclusion des ileus méconiaux, plus de la moitié des patients diagnostiqués sur une base clinique le sont après l'âge de 7 mois, ce qui illustre le bénéfice que l'on peut escompter de la mise en place d'un programme coordonné de dépistage néonatal de la mucoviscidose. Un récent rapport du KCE constitue en principe l'étape qui précède cette mise en place. Les modalités optimales de ce dépistage restent discutées, des algorithmes différents étant utilisés dans divers pays.

Par ailleurs, ce que préconisent les auteurs du rapport belge est le dépistage des formes « non équivoques » de mucoviscidose.

Il y a deux raisons à cela:

- le bénéfice du dépistage n'est démontré que pour ces formes
- le souci d'éviter une situation comme celle de la France, où jusqu'en 2014 près d'un nourrisson dépisté sur 7 était en réalité porteur d'un génotype dont le risque qu'il soit associé à un tableau significatif de mucoviscidose restait mal cerné, avec alors l'écueil anxigène d'une médicalisation injustifiée. Un corollaire important de ces choix est que le dépistage, par ailleurs faillible comme tous les dépistages, n'autorisera jamais les médecins à se départir d'une vigilance vis-à-vis de ce diagnostic.

Seront particulièrement concernés les quelque 15% de patients qui ne présentent pas d'insuffisance pancréatique exocrine à la naissance et constituent déjà le groupe le plus difficile à diagnostiquer.

Enfin, un prérequis universellement admis et intégré structurellement à l'organisation de tous les programmes de dépistage néonatal de la mucoviscidose est son couplage immédiat à une prise en charge optimale dans un centre spécialisé.

#### b. Une prise en charge spécialisée

En Amérique du Nord, une prise en charge spécialisée va de soi depuis 40 ans, avec le même genre d'évidence que celle qui prévaut pour des enfants leucémiques. Elle est considérée comme le principal facteur d'amélioration du pronostic au cours des dernières décennies mais en démontrer l'impact n'a pas été si simple, la plupart des études n'évitant en particulier pas le biais d'une comparaison avec des contrôles historiques et/ou concernant de petits nombres de patients.

Deux travaux évitent ces écueils.

Des auteurs britanniques ont comparé 2 groupes d'adultes ayant ou non bénéficié d'une prise en charge spécialisée avant d'être accueilli dans une nouvelle structure dédiée. La fonction respiratoire des premiers était clairement plus favorable (Mahadeva 1998). Plus récemment, une étude multicentrique belge a comparé le devenir des enfants référés tardivement (plus de 2 ans après le diagnostic) à un groupe soigneusement comparable d'enfants référés plus tôt. A un âge moyen de 12 ans, les enfants référés tôt ont une fonction respiratoire plus favorable (VEMS moyen :  $86.7 \pm 19.4$  % de la valeur prédite vs  $77.2 \pm 22.4$  %,  $p=0.01$ ) et la prévalence de *Pseudomonas aeruginosa* au niveau de leurs sécrétions respiratoires est moindre (17% vs 39%,  $p<0.05$ ) (Lebecque 2009).

La liste des tâches d'un centre de référence est longue. Prévenir ou postposer la colonisation chronique des voies aériennes par *Pseudomonas aeruginosa* est l'un des objectifs majeurs de la prise en charge parce que « globalement » cette colonisation accélère nettement le déclin du VEMS (Kosorok 2001), ampute l'espérance de vie, multiplie par 3 le coût du traitement et rend celui-ci plus encombrant, ce qui retentit sur la qualité de vie. Cet objectif passe notamment par des cultures respiratoires systématiques, à des intervalles qui ne peuvent pas excéder 3 mois parce que l'absence de symptômes respiratoires ne suffit pas de tout à rassurer sur ce plan (la maladie est sournoise). Une politique attentive de ségrégation des patients sur base bactériologique, lors des consultations comme en cas d'hospitalisation, est également nécessaire. Hors Internet, les contacts entre patients sont activement découragés.

Cette attitude contribue à limiter le risque d'infection

croisée qui concerne aussi d'autres bactéries dont le MRSA et surtout les germes du complexe BCC dont sont porteurs environ 3% des patients en Belgique.

Veiller attentivement à de multiples autres facteurs qui peuvent influencer le pronostic passe notamment par le maintien d'un bon état nutritionnel, la limitation du nombre d'exacerbations respiratoires, la détection précoce et la prise en charge de complications dont le diabète et l'aspergillose broncho-pulmonaire, un contrôle de l'inflammation chronique ...

La prise en compte des aspects sociaux et psychologiques constitue un aspect essentiel de cette prise en charge. En médecine actuellement, aucune autre affection ne nécessite, au très long-terme, un traitement aussi lourd (2 heures par jour en moyenne) et vital : on conçoit bien l'importance et les difficultés de l'adhérence à ce traitement (Duff 2014).

#### c. Des centres spécialisés de qualité

La mucoviscidose est une affection qui se prête plus que d'autres aux comparaisons de la qualité des résultats cliniques des centres. Par sa robustesse et ses implications pronostiques, la valeur moyenne du VEMS (un indice simple mais très robuste de fonction respiratoire) chez les enfants (6 - < 18 ans) constitue un repère particulièrement pertinent. On sait depuis plusieurs décennies que la qualité des résultats cliniques des centres est très variable. Aux Etats-Unis, les données de chaque centre sont publiques et disponibles sur Internet depuis 2006. En 2011, le VEMS moyen des enfants variait suivant les centres de 103 à 78% de la valeur prédite. Ces différences sont notées après prise en compte de possibles facteurs confondants (âge, genre, facteurs psycho-sociaux, fonction du pancréas exocrine, âge au diagnostic, ethnicité).

Surprenantes par leur ampleur, de telles différences sont également retrouvées dans un aussi petit pays que la Belgique.

Elles sont discutées plus loin, au chapitre 41, où le point de vue est défendu qu'un accès public à ces données constitue un droit des patients et/ou parents (Quinton 2007).

Il n'y a évidemment pas de recette miracle et les résultats cliniques dépendent certainement d'une multitude de facteurs (travail d'équipe, investissement personnel, cohérence et continuité des soins ...), mais globalement, les centres qui obtiennent les meilleurs résultats assurent un suivi plus étroit, traitent davantage et recourent en particulier plus souvent aux antibiotiques (Johnson 2003, McKone 2006, Padman 2007).

Des données récentes soulignent clairement l'importance d'une antibiothérapie précoce : souvent peu ou pas symptomatique, l'infection pulmonaire est fréquente dès les premiers mois de vie et sa survenue au cours des 2 premières années est associée à une dégradation durable, persistante, de la fonction respiratoire (Ramsey 2014).

## 2. Facteurs génétiques

### a. Le génotype CFTR

L'identification en 1989 du gène de la mucoviscidose n'a pas livré les clefs de la compréhension du pronostic de la maladie. A ce jour, plus de 1800 possibles mutations du gène CFTR ont été rapportées.

En fonction de leurs répercussions sur la synthèse de la protéine CFTR et des mécanismes par lesquels sa fonction est altérée (Tableau 4.2), elles sont souvent classées en 5 catégories. L'impact d'une mutation donnée relève parfois de plusieurs classes.

La seule mutation très fréquente (mutation *F508del*) est principalement une mutation de classe II.

**Tableau 4.2** – Classification des mutations du gène CFTR

Classe	Fréquence	Principale conséquence sur la protéine CFTR	Exemples
I	++	Absence de synthèse	<i>G542X, 3659delC, 621+1G-&gt;T</i>
II	+++++	Dégradation prématurée	<i>F508del, N1303K, I507del</i>
III	(+)	Défaut de régulation	<i>G551D, S1251N, S1255P</i>
IV	(+)	Défaut de conductance	<i>R117H, D1152H, R334W</i>
V	+	Synthèse réduite	<i>3849+10kbC&gt;T, 2789+5G-&gt;A, A455E</i>

En Belgique en 2009, les proportions de patients porteurs d'au moins une copie de mutation de classe I, II, III, IV ou V étaient estimées à 16%, 88%, 3.6%, 3% et 4.6% respectivement (De Boeck 2014).

A un niveau individuel, la portée pronostique sur le plan respiratoire du génotype CFTR est limitée: y compris parmi les patients homozygotes pour la mutation *F508del*, l'évolution respiratoire reste variable et imprévisible. Cette variabilité reste la règle même pour les quelques mutations de classe IV ou V qui ont « globalement » quand même pu être associées à un pronostic pulmonaire plus favorable (*A455E, 3849+10kbC>T, D1152H, 2789+5G>A, 3272-26A>G*).

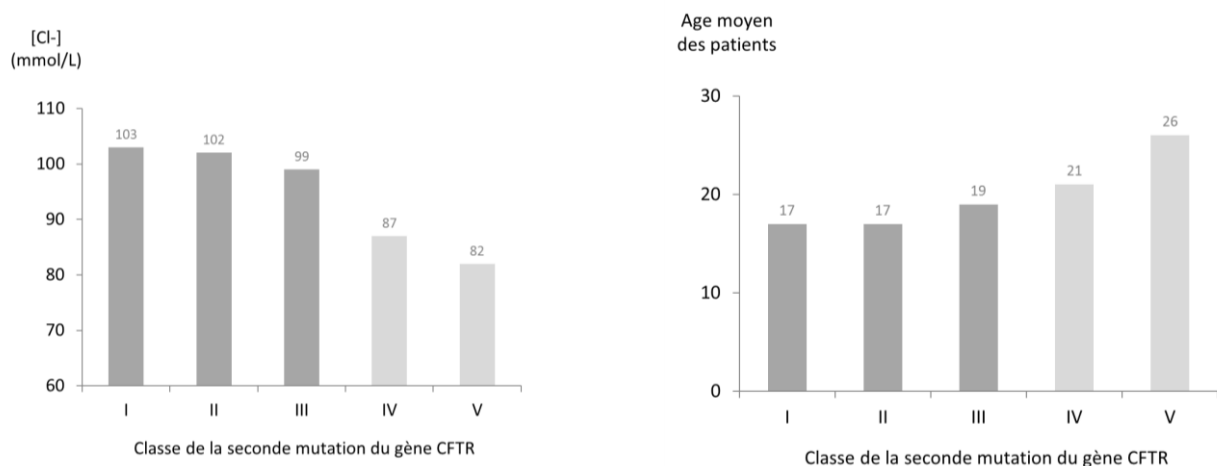
Il est par ailleurs devenu clair que la pénétrance de la mutation *R117H*, dont l'impact est modulé par le background 5T ou 7T, était fort faible.

En France où, comme en Belgique, elle est presque toujours associée à l'allèle 7T (favorable), elle a récemment été retirée du panel de mutations recherchées dans le cadre du dépistage néonatal.

Globalement pourtant, les patients porteurs d'au moins une mutation de classe IV ou V :

- ne présentent habituellement pas d'insuffisance pancréatique exocrine (ni de risque de cirrhose liée à la mucoviscidose ni guère de prédisposition au diabète) alors qu'à de rares exceptions près, les patients ayant deux mutations de classe I, II ou III sont insuffisants pancréatiques,
- ont un taux de chlorure dans la sueur inférieur de 15 à 20 mmol/L (sans portée pronostique individuelle),
- ont dans l'ensemble une atteinte respiratoire un peu moins sévère.

**Figure 4.4** – Taux de chlorure moyen dans la sueur (A) et âge moyen (B) de patients porteurs d'une copie de la mutation *F508del* en fonction de la classe de la mutation du gène CFTR présente sur leur autre chromosome 7.



A

B

La figure 4.4 illustre ces faits.

Inspirée des données du projet CFTR2, elle présente le taux moyen de chlorure dans la sueur chez près de 22.000 patients porteurs d'une part de la mutation *F508del*, d'autre part de l'une de 3 mutations représentatives de la classe I (*G542X*, *3659delC*, *17171G→A* – n=678), II (*F508del*, *N1303K*, *I507del* – n=17.755), III (*G551D*, *S1251N*, *G178R*, n=1042), IV (*R117H*, *R334W*, *R347P* – n=800) ou V (*2789+5G→A*, *3849+10KbC→T*, *A455E* – n=760). Le taux de chlorure est un peu plus élevé chez les patients dont l'autre mutation est de classe I, II ou III et l'âge moyen de ces patients (reflet très fruste de la sévérité de la maladie) est un peu moindre (image en miroir).

#### b. Les gènes modifiants

Dans chaque clinique de mucoviscidose, l'évolution de quelques patients apparaît « hors normes ». Tel patient homozygote pour la mutation *F508del* garde à 40 ans un VEMS normal en dépit d'une colonisation de longue date par *Pseudomonas aeruginosa*, d'un diabète dès l'adolescence, d'un suivi et d'une adhérence au traitement erratiques là où tel autre porteur du même génotype n'échappera pas à une transplantation pulmonaire à l'âge de 20 ans, malgré un traitement optimal et en l'absence de colonisation bactérienne de ses voies aériennes.

Ces situations extrêmes et des études familiales de jumeaux notamment ont fait postuler l'influence d'autres gènes capables de moduler la sévérité de la maladie, protégeant dans l'exemple évoqué plus haut le premier patient et accablant le second. Plusieurs gènes impliqués dans la régulation de mécanismes inflammatoires ou immunitaires sont suspectés.

Sur le plan respiratoire, les arguments les plus convaincants à ce jour ont trait à l'implication d'allèles entraînant une expression déficiente du gène *MBL2* (*mannose-binding lectin 2*, localisé sur le chromosome 10q) ou celle exagérée des gènes *TGF-β* (*transforming growth factor beta*, localisé sur le chromosome 19q) et *EDNRA* (*endothelin receptor gene A*, localisé sur le chromosome 4q) (Cutting 2010, Weiler 2013).

L'étude de ces facteurs génétiques est très complexe parce que c'est en réalité la résultante de multiples facteurs de ce genre qui exerce son influence.

Les gènes modifiants ont également un impact sur d'autres aspects de la maladie. Ainsi, le risque de développement d'une cirrhose est multiplié par 5 chez les patients porteurs d'un allèle déficitaire (Z) du gène de l'alpha-1-antitrypsine (Bartlett 2009). Et récemment, la contribution de tels facteurs à l'infection persistante des voies aériennes par *Pseudomonas aeruginosa* a été démontrée à partir du suivi de 61 paires de jumeaux atteints de mucoviscidose : la concordance sur ce point est plus élevée parmi les enfants de paires monozygotiques (Green 2012).

#### c. Le genre

Globalement, le pronostic des femmes atteintes de mucoviscidose apparaît un peu moins favorable et, dans les pays où ce n'est pas le cas, l'égalité ne semble obtenue qu'au prix d'un traitement plus intensif. Lorsqu'elle existe, la différence est cependant souvent modeste, sans réelle portée à un niveau individuel. Elle a suscité beaucoup de recherche et de controverse (Sweezey 2014). Parmi les facteurs suspectés ont notamment été décrits un risque accru, sous influence hormonale, de colonisation par *Pseudomonas aeruginosa* (Chotirmall 2012) et un impact négatif plus prononcé du diabète (Stephenson 2014).

### 3. Facteurs d'environnement

#### a. Facteurs socio-économiques

La pauvreté péjore le pronostic des maladies chroniques et la mucoviscidose n'échappe pas à cette règle (Barr 2011, Taylor-Robinson 2011, Taylor-Robinson 2013). Son impact est possible à plusieurs niveaux parce qu'elle est associée à plusieurs facteurs de pronostic défavorables (tabagisme, pollution de l'environnement, facteurs culturels ...). Aux USA, un parallélisme étroit entre la modestie des revenus des parents et un excès de mortalité à l'âge pédiatrique a été bien documenté (O'Connor 2003). A chaque âge, le VEMS des enfants des parents les plus défavorisés est d'environ 10% inférieur à celui des enfants des parents les plus nantis. Dans ce pays, les patients plus pauvres ont en outre moins accès à une transplantation pulmonaire (Quon 2012). La solidarité d'un système de santé peut limiter l'impact négatif de la pauvreté. En Ontario, à l'âge adulte, les patients les plus pauvres restent représentés en excès dans le groupe des atteintes pulmonaires sévères mais la pauvreté n'y limite pas l'accès à une hospitalisation lorsqu'elle est nécessaire (Stephenson 2011). Au Royaume-Uni, une différence de VEMS précoce et stable de l'ordre de 4% en défaveur des plus pauvres a été rapportée (Taylor-Robinson 2013). Il est raisonnable d'espérer que l'impact de la pauvreté soit encore atténué dans un pays comme la Belgique où sont remboursées toutes les médications les plus coûteuses mais qui dispose aussi d'une bien meilleure protection sociale.

#### b. Exposition au tabagisme

L'effet délétère du tabagisme passif est considérable (Collaco 2008). A l'âge de 20 ans et indépendamment des facteurs socio-économiques, le VEMS des patients exposés est en moyenne inférieur de 10 % par rapport à ceux préservés de l'exposition à la cigarette.

L'impact du tabagisme actif, heureusement bien plus rare (<5%), n'a pas été quantifié.

### c. Contacts avec des animaux domestiques

Sur un plan théorique, on peut s'attendre à ce que le degré d'inflammation des voies aériennes associé à une maladie chronique comme la mucoviscidose favorise une sensibilisation aux allergènes inhalés. Une étude a montré que le fait de posséder un chat était associé à un risque légèrement accru (x1.6) de développer une polyposse nasale et celui de posséder chat et chien à un risque multiplié par deux de présenter une respiration sifflante (Morrow 2014). La présence de ces animaux domestiques n'entraînait par ailleurs pas de risque accru d'infection par MRSA ni *Pseudomonas aeruginosa*. Au bout du compte, le risque encouru reste donc globalement assez modeste et dans certains cas, il peut sans doute être contrebalancé par le bénéfice psychologique rapporté chez des patients atteints de maladie chronique.

### d. Autres

Une association entre la fréquence des exacerbations pulmonaires et la pollution de l'air extérieur (ozone notamment) a été rapportée ainsi qu'un lien entre l'exposition à des particules fines (d'un diamètre inférieur à 2.5 µ) et un déclin accéléré du VEMS (Goss 2004).

L'impact de la consommation de marijuana inquiète réellement mais n'a pas pu être étudié spécifiquement. Récemment, et sans que les mécanismes en cause soient élucidés, une association qui peut apparaître contre-intuitive a été signalée entre le climat et la fonction respiratoire : un patient type (un homme blanc, âgé de 20 ans et mesurant 175 cm) vivant dans une région où la température moyenne est basse et présentant un VEMS correspondant à 74 % de la valeur prédite n'aurait qu'un VEMS de 66% s'il vivait dans un pays plus chaud, dont la température moyenne serait plus élevée de 17 degrés (Collaco 2011).

## PERSPECTIVES

Le bénéfice escompté d'un dépistage néonatal qui se fait attendre en Belgique a été évoqué plus haut. Deux autres perspectives sont à mentionner : l'une porteuse d'un grand espoir, l'autre source d'inquiétude.

### 1. Découverte d'un traitement « plus fondamental »

Le traitement symptomatique de la mucoviscidose est efficace. La plupart des patients devraient aujourd'hui aborder l'âge adulte en très bonne condition, bien nourris et avec une fonction respiratoire qui ne les limite en rien, partageant les perspectives scolaires, professionnelles et sociales de leurs condisciples.

Pour au moins trois raisons cependant, ce traitement n'est pas satisfaisant :

- il est trop lourd et prend trop de temps,
- il est trop cher et quand la maladie progresse, il mène la plupart des adultes vers des difficultés

financières croissantes. Même dans un pays (encore) riche et solidaire, il risque d'être un jour remis en cause,

- il reste très insuffisant chez une petite minorité de patients (5 % ? - cf supra, gènes modifiants ?).

La nécessité s'impose donc de trouver un traitement « curatif », plus fondamental de la maladie respiratoire qui fait la gravité de la mucoviscidose.

Les limitations du terme « curatif » doivent d'emblée être précisées.

Ce qu'ambitionne ce traitement est au mieux de contrecarrer les conséquences cellulaires de l'anomalie génétique, bien en amont de ce que tente de faire le traitement symptomatique. L'idée est d'empêcher par là le développement de l'atteinte pulmonaire. Idéalement, il s'agit d'un traitement « léger » à proposer à vie, dès le diagnostic, à des patients aux poumons indemnes qui échapperaient alors aux contraintes de l'actuel traitement symptomatique. Si et dans quelle mesure un tel traitement pourrait quand même se révéler contributif en présence de bronchectasies établies n'est pas connu: i) des lésions peu sévères peuvent-elles régresser ? ii) des lésions sévères qui nécessiteront la poursuite d'un traitement symptomatique peuvent-elles perdre ce caractère distinctement plus évolutif que dans les autres étiologies qui en fait la gravité ?

Ne bénéficieront a priori pleinement de ce traitement que les patients dont l'atteinte pulmonaire sera limitée au moment de sa découverte. Préserver dans cette condition jusqu'à ce moment le plus grand nombre de patients et certainement la grande majorité des enfants constitue d'ailleurs, depuis 20 ans, l'un des principaux enjeux du traitement de la mucoviscidose.

Ce traitement « curatif » n'aura en principe pas (ou guère) d'impact sur d'éventuelles lésions extra-respiratoires considérées comme irréversibles (diabète ou cirrhose par exemple).

Trois pistes sont ouvertes :

- la thérapie génique ne progresse guère, les vecteurs apparaissant peu efficaces et/ou mal tolérés,
- l'utilisation de cellules souches au niveau pulmonaire n'est encore aujourd'hui qu'un espoir théorique,
- l'approche pharmacologique dont la voie la plus fructueuse semble devoir être celle qui est ciblée en fonction du type de mutations du gène CFTR de chaque patient. L'idée est ici de contourner, par un ou plusieurs médicaments, le défaut spécifique résultant de ces mutations.

Quelle proportion de fonction CFTR faut-il restaurer au niveau des cellules qui tapissent les voies aériennes pour éviter les anomalies de transport d'ions qui aboutissent finalement à la destruction pulmonaire dans la mucoviscidose ? Moins de 50% puisque les parents des patients atteints de cette maladie ne présentent pas d'atteinte pulmonaire. On estime actuellement que 20 à 30 % de fonction CFTR suffiraient, ce qui impliquerait que corriger, même

partiellement, une seule des deux mutations de classes différentes dont serait porteur un patient le protégerait.

Dans ce contexte, la découverte de l'Ivacaftor (composé VX-770, KALYDECO ®) est probablement la plus encourageante depuis celle du gène CFTR, en ceci notamment qu'elle semble valider cette approche pharmacologique ciblée sur le type de mutations.

L'Ivacaftor vise prioritairement les mutations de classe III, dont le prototype est la mutation G551D. Une protéine CFTR bancal est ici synthétisée, qui parvient à s'insérer à la membrane apicale de la cellule mais n'est pas fonctionnelle (défaut de régulation).

Au niveau mondial, la mutation G551D est retrouvée chez quelque 4% des patients (6% en Irlande ou en Australie mais seulement 0.5 % des patients en Belgique où d'autres mutations de la même classe impliquent cependant environ 3 % des patients).

Administrée chez des patients porteurs d'au moins une copie de la mutation G551D, l'Ivacaftor entraîne en particulier, en quelques semaines :

- une spectaculaire réduction (de près de 50 %) du taux de chlorure dans la sueur qui se normalise chez de nombreux patients,
- une amélioration clinique évidente avec prise de poids, augmentation relative de l'ordre de 10% du VEMS, et réduction de moitié de la fréquence des exacerbations.

Commercialisée dès 2012 aux USA puis dans quelques autres pays, cette molécule reste l'objet de nombreuses études visant notamment à en préciser la tolérance et l'efficacité à plus long terme.

D'autres points importants doivent être investigués et/ou s'annoncent problématiques, comme l'absence d'amélioration fonctionnelle chez quelque 20% de patients et le prix annoncé (cf chapitre 44) ...

## 2. Nécessité du maintien d'une solidarité

Le traitement et la prise en charge de la mucoviscidose sont coûteux, en particulier chez les adultes. Les ressources et la solidarité de la société conditionnent crûment la qualité de l'aide apportée aux patients. Sans surprise, les disparités sont marquées en Europe, reflétées par exemple par la proportion d'adultes recensés par les registres nationaux de mucoviscidose. Dans plusieurs pays (dont la Belgique - depuis 2008 - et les pays Scandinaves) plus de la moitié des patients sont aujourd'hui des adultes. Mais dans 6 pays sur 35, moins d'un patient sur 7 est un adulte ... (Mehta 2010). A ce jour, aucun hôpital universitaire de pays médicalisé ne s'est jamais complètement désolidarisé de ces patients. Et en Belgique, l'INAMI soutient substantiellement depuis 17 ans les soins qu'ils nécessitent, au travers d'une convention exemplaire. Puisse l'air du temps ne pas compromettre cette solidarité. Il faut s'inquiéter du prix exorbitant que veulent imposer pour leurs produits les firmes impliquées dans la recherche d'un traitement plus fondamental de la maladie (O'Sullivan 2013, chapitre 44).

## CONCLUSION

---

Le pronostic de la mucoviscidose continue à s'améliorer. En Belgique, un programme régional de dépistage néonatal de la maladie devrait finir par voir le jour, dont le bénéfice optimal reste cependant tributaire d'une plus grande homogénéité de la qualité des centres de référence. Surtout, les progrès dans la recherche d'un traitement plus fondamental de la maladie se précisent et sont porteurs d'un grand espoir (Davis 2011). A cette croisée des chemins, le maintien de la solidarité avec ces patients reste un enjeu essentiel.



## REFERENCES

	Abbott J, Hart A, Havermans T et al. Measuring health-related quality of life in clinical trials in cystic fibrosis. <i>J Cyst Fibros.</i> 2011 ; 10 Suppl 2:S82-85.
*	Abbott J, Hurley MA, Morton AM et al. Longitudinal association between lung function and health-related quality of life in cystic fibrosis. <i>Thorax.</i> 2013; 68: 149-154.
*	Barr HL, Britton J, Smyth AR et al. Association between socioeconomic status, sex, and age at death from cystic fibrosis in England and Wales (1959 to 2008): cross sectional study. <i>BMJ.</i> 2011; 343: d4662.
	Bartlett JR, Friedman KJ, Ling SC et al. Gene Modifier Study Group. Genetic modifiers of liver disease in cystic fibrosis. <i>JAMA.</i> 2009; 302: 1076-83
	CFF Registry, Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2012 Annual Data Report. Bethesda, Maryland
	Chotirmall SH, Smith SG, Gunaratnam C et al. Effect of estrogen on pseudomonas mucoidy and exacerbations in cystic fibrosis. <i>N Engl J Med.</i> 2012; 366: 1978-1986
	Collaco JM, Vanscoy L, Bremer L et al. Interactions between secondhand smoke and genes that affect cystic fibrosis lung disease. <i>JAMA</i> 2008; 299: 417-424.
	Collaco JM, McGready J, Green DM et al. Effect of temperature on cystic fibrosis lung disease and infections: a replicated cohort study. <i>PLoS One</i> 2011; 6: e27784
**	Cutting GR. Modifier genes in Mendelian disorders: the example of cystic fibrosis. <i>Ann N Y Acad Sci.</i> 2010; 1214: 57-69.
*	Davis PB. Therapy for Cystic Fibrosis — The End of the Beginning? <i>N Engl J Med.</i> 2011; 365(18): 1734-1735.
	De Boeck K, Zolin A, Cuppens H et al. The relative frequency of CFTR mutation classes in European patients with cystic fibrosis. <i>J Cyst Fibros.</i> 2014 Jan 15. doi: 10.1016/j.jcf.2013.12.003 [Epub ahead of print]
**	Dodge JA, Lewis PA, Stanton M et al. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947-2003. <i>Eur Respir J.</i> 2007; 29: 522-526.
**	Duff AJ, Latchford G. Adherence in cystic fibrosis; care teams need to change first. <i>Lancet Respir Med.</i> 2014 (9): 683-5
	Goss CH, Newsom SA, Schildcrout JS et al. Effect of ambient air pollution on pulmonary exacerbations and lung function in cystic fibrosis. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2004; 169: 816-821.
	Green DM, Collaco JM, McDougal KE et al. Heritability of respiratory infection with <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in cystic fibrosis. <i>J Pediatr.</i> 2012; 161: 290-295.
	Johnson C, Butler SM, Konstan MW et al. Factors influencing outcomes in cystic fibrosis: a center-based analysis. <i>Chest</i> 2003; 123: 20-27.
*	Kosorok MR, Zeng L, West SE et al. Acceleration of lung disease in children with cystic fibrosis after <i>Pseudomonas aeruginosa</i> acquisition. <i>Pediatr Pulmonol.</i> 2001; 32: 277-287.
	Lebecque P, Leonard A, De Boeck K et al. Early referral to cystic fibrosis specialist centre impacts on respiratory outcome. <i>J Cyst Fibros.</i> 2009; 8: 26-30.
	Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC et al. Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: cross sectional study. <i>BMJ</i> 1998; 316 : 1771-1775.
*	McKone EF, Goss CH, Aitken ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. <i>Chest</i> 2006; 130: 1441-1447
	Mehta G, Macek M Jr, Mehta A; European Registry Working Group. Cystic fibrosis across Europe: EuroCareCF analysis of demographic data from 35 countries. <i>J Cyst Fibros.</i> 2010; 9 Suppl 2: S5-S64.
	Morrow CB, Raraigh KS, Green DM et al. Cat and dog exposure and respiratory morbidities in cystic fibrosis. <i>J Pediatr.</i> 2014; 165: 830-835.
	O'Connor GT, Quinton HB, Kneeland T, et al. Median household income and mortality rate in cystic fibrosis. <i>Pediatrics</i> 2003; 111: e333-339.29.
**	O'Sullivan BP, Orenstein DM, Milla CE. Pricing for orphan drugs: will the market bear what society cannot? <i>JAMA.</i> 2013; 310: 1343-1344.
	Padman R, McColley SA, Miller DP et al. Infant care patterns at epidemiologic study of cystic fibrosis sites that achieve superior childhood lung function. <i>Pediatrics</i> 2007; 119: e531-537.
***	Quinton HB, O'Connor GT. Current issues in quality improvement in cystic fibrosis. <i>Clin Chest Med.</i> 2007; 28: 459-472.
	Quon BS, Psoter K, Mayer-Hamblett N et al. Disparities in access to lung transplantation for patients with cystic fibrosis by socioeconomic status. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2012; 186: 1008-1013.
***	Ramsey KA, Ranganathan S, Park J et al. : AREST CF. Early respiratory infection is associated with reduced spirometry in children with cystic fibrosis. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2014; 190: 1111-1116.
**	Sims EJ, Clark A, McCormick J et al. Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. <i>Pediatrics</i> 2007; 119: 19-28.
	Stephenson A, Hux J, Tullis E et al. Socioeconomic status and risk of hospitalization among individuals with cystic fibrosis in Ontario, Canada. <i>Pediatr Pulmonol.</i> 2011; 46: 376-384.
	Stephenson AL, Tom M, Berthiaume Y et al. A contemporary survival analysis of individuals with cystic fibrosis: a cohort study. <i>Eur Respir J.</i> 2014 Nov 13. pii: erj01197-2014
	Sweezey NB, Ratjen F. The cystic fibrosis gender gap: potential roles of estrogen. <i>Pediatr Pulmonol.</i> 2014; 49: 309-317.
*	Taylor-Robinson D, Schechter MS. Health inequalities and cystic fibrosis. <i>BMJ.</i> 2011; 343: d4818.
	Taylor-Robinson DC, Smyth RL, Diggle PJ et al. The effect of social deprivation on clinical outcomes and the use of treatments in the UK cystic fibrosis population: a longitudinal study. <i>Lancet Respir Med.</i> 2013; 1: 121-128.
	Weiler CA, Drumm ML. Genetic influences on cystic fibrosis lung disease severity. <i>Front Pharmacol.</i> 2013 ; 4: 40