
4. MUCOVISCIDOSE

- A. Incidence & génétique
- B. Diagnostic
- C. Atteinte respiratoire
- D. Manifestations extra-respiratoires
- E. Pronostic
- F. Perspectives

A. INCIDENCE & GÉNÉTIQUE

- La mucoviscidose est l'affection héréditaire grave la plus fréquente dans nos populations d'origine caucasienne. Elle affecte en Belgique environ **un nouveau-né sur 3.500** (30 à 35 enfants atteints de mucoviscidose y naissent chaque année). Elle est transmise sur le mode **autosomique récessif**, ce qui implique qu'un individu sur 30 (3.3%) dans la population générale soit hétérozygote (porteur sain, asymptomatique).

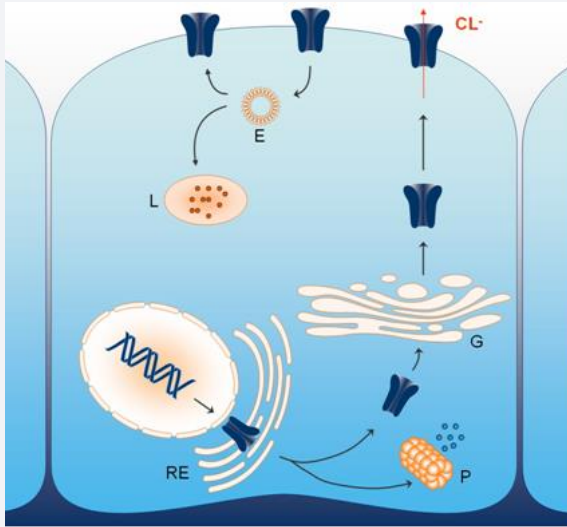
- Avec les pays scandinaves notamment, la Belgique fait partie des quelques rares pays où (dès 2008), plus de la moitié des quelque 1.100 patients recensés sont aujourd'hui des adultes. Y contribuent une centralisation poussée des soins (7 centres de référence), leur qualité globale, le support qui leur est apporté ainsi qu'aux patients par le système fédéral de santé, l'activité et l'expertise en matière de transplantation pulmonaire (10% des patients sont porteurs de poumons greffés).

- En 1989, le gène de la mucoviscidose a été identifié sur le bras long du chromosome 7. Ce gène est de grande taille (250.000 paires de bases - 27 exons) et code pour une protéine de 1480 acides aminés (protéine CFTR : Cystic Fibrosis conductance Transmembrane Regulator). En concordance avec ce que soupçonnaient depuis longtemps les physiologistes, la structure de cette protéine apparaît être celle d'un transporteur transmembranaire. La protéine CFTR joue notamment un rôle de canal pour les ions chlorure au niveau du pôle apical des cellules épithéliales respiratoires.

- Plus de 1800 mutations putatives du gène CFTR ont été identifiées, pour la plupart extrêmement rares. Une seule est très fréquente : la mutation F508del (absence en position 508 d'une phénylalanine), présente en Belgique en au moins une copie chez 85% des patients (près de la moitié des patients sont homozygotes pour cette mutation). Seules 14 autres mutations sont par ailleurs présentes chez au moins 1% des patients. En fonction de leur répercussions sur la synthèse ou la fonction de la protéine CFTR, on distingue 5 (ou 6) classes de mutations.

La mutation **F508del** est avant tout une mutation de classe II : une protéine CFTR est synthétisée mais elle est bancal et sera reconnue comme telle et dégradée complètement par les mécanismes de contrôle de qualité de la cellule (au niveau du reticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi) avant même d'avoir pu atteindre sa place théorique au niveau du pôle apical de la cellule épithéliale.

Protéine CFTR et cellule épithéliale respiratoire



La protéine CFTR n'atteint le pôle apical d'une cellule polarisée qu'après un processus complexe de maturation intra-cellulaire où interviennent le réticulum endoplasmique (RE) et l'appareil de Golgi (G). Chez le sujet normal, près de la moitié de la protéine synthétisée est en fait précocement dégradée au niveau du RE, principalement par le système protéolytique ubiquitine - protéasome (P).

Le temps de résidence de la protéine fonctionnelle sur la membrane apicale est tributaire d'un phénomène de recyclage par endocytose. A partir de l'endosome (E), la protéine sera soit recyclée soit dégradée au niveau de lysosomes (L).

5 principales classes de mutations du gène CFTR

Classe	Fréquence	Principale conséquence sur la protéine CFTR	Exemple
I	++	Absence de synthèse	G542X
II	++++++	Dégradation prématurée	F508del
III	(+)	Défaut de régulation	G551D
IV	+	Défaut de conductance	D1152H
V	+	Synthèse réduite	3849+10kbC->T

- Les patients porteurs de 2 mutations de classe I, II ou III sont presque toujours insuffisants pancréatiques
- Etre porteur d'au moins une mutation de classe IV ou V est souvent associé à la préservation de la fonction exocrine du pancréas (+ absence de prédisposition à la cirrhose et au diabète), à un taux de chlorures dans la sueur un peu plus bas, à un pronostic globalement un peu plus favorable mais la portée du génotype CFTR sur le pronostic respiratoire reste limitée

- Dans les familles où un diagnostic a été posé chez un premier enfant, un diagnostic anténatal est possible dès environ 12 semaines (biopsie villositaire ou ponction amniotique) d'une éventuelle grossesse ultérieure. Si les mutations dont est porteur le premier enfant ont pu être identifiées, ce diagnostic est aisé. Si interrompre une grossesse n'est pas acceptable pour les parents, un diagnostic préimplantatoire doit avoir été proposé.

B. DIAGNOSTIC

Dans plus de 95% des cas, il repose sur l'association de **symptômes cliniques évocateurs** ou compatibles (ou d'une histoire familiale de mucoviscidose ou d'un test positif de dépistage néonatal) et d'un **test à la sueur positif** (taux de chlorure dans la sueur ≥ 60 mmol/L).

α Aspects cliniques

- Près d'une fois sur 6 (**15-20 %** des cas), le diagnostic est posé à la naissance devant un tableau très évocateur d'occlusion digestive (**iléus méconial**). La moitié des patients sont diagnostiqués avant l'âge de 6 mois. Dans environ 8 % des cas, le diagnostic sera posé à l'âge adulte (il s'agit alors le plus souvent de formes frustes mais parfois encore de formes classiques malheureusement méconnues). Un dépistage néonatal est possible, basé le plus souvent sur une combinaison de dosage de la trypsine et de la recherche de certaines mutations. Il est en place dans de nombreux pays (et tous les états US) mais n'est toujours pas organisé au niveau national en Belgique.

- Le **tableau clinique le plus typique** associe dès les premiers mois de vie:

1) des **symptômes respiratoires tenaces et récidivants mais peu spécifiques** au départ (toux tenace, wheezing, bronchites fréquentes). Un hippocratisme digital se développe parfois assez précocement et est à rechercher. Des signes évidents de bronchorrhée (toux chronique productive surtout matinale) ne sont parfois reconnus qu'après plusieurs années car le nourrisson et le jeune enfant déglutissent les sécrétions respiratoires. Des épisodes sévères d'exacerbation des symptômes respiratoires peuvent survenir à tout moment, souvent précipités par des infections virales.

2) des **symptômes digestifs habituellement spectaculaires**, en rapport avec une insuffisance pancréatique exocrine qui n'est cependant retrouvée que **chez 85 % des patients** : selles trop fréquentes, grasses, très malodorantes - mauvaise prise de poids à laquelle contribue un déficit calorique que n'arrive pas à compenser un appétit souvent jugé vorace par les parents.

- Chez le nourrisson, l'atteinte digestive peut en particulier donner le change avec un tableau d'intolérance aux protéines du lait de vache ou plus rarement de maladie cœliaque. Les manifestations respiratoires sont souvent tellement aspécifiques (toux tenace, "bronchites récidivantes"...) qu'il ne faut pas hésiter à vérifier le test à la sueur devant de tels symptômes. L'asthme du nourrisson est évidemment beaucoup plus fréquent que la mucoviscidose.

- Deux caractéristiques importantes de la maladie sur le plan clinique sont d'une part son **inhomogénéité**, d'autre part le **caractère souvent insidieux** de l'atteinte respiratoire. L'inhomogénéité se vérifie tant en ce qui concerne le type de manifestations possibles (la plupart des organes peuvent être affectés) que parfois la sévérité même d'une atteinte donnée. Contre toute attente, le démembrement des mutations CFTR ne nous a pour l'essentiel pas livré les clefs de cette hétérogénéité de la clinique et du pronostic. Les limitations de la clinique doivent rester en mémoire : en l'absence d'épisode aigu, les anomalies auscultatoires sont souvent tardives et une augmentation insensible de la toux au cours des années peut passer longtemps presque inaperçue...

β Aspects paracliniques

- Le diagnostic repose donc classiquement sur l'association d'une symptomatologie évocatrice et de la mise en évidence d'un **taux de chlorure dans la sueur** supérieur à 60 mmol/L chez l'enfant, taux qui est 3 à 5 fois plus élevé que dans la population non atteinte. Dans de rares cas (<5%), le taux de chlorures dans la sueur est « intermédiaire » (compris entre 30 et 60 mmol/L), voire - mais tout à fait exceptionnellement - normal (< 30 mmol/L): un avis spécialisé est nécessaire et d'autres examens seront pratiqués (recherche de mutations rares, exploration de la différence de potentiel transépithéliale au niveau nasal ...).

- Vu les implications du diagnostic (ou de son "exclusion"), il est important de s'assurer que le test à la sueur a été réalisé dans de bonnes conditions (stimulation à la pilocarpine, laboratoire effectuant un nombre suffisant d'examen, quantité de sueur suffisante : > 50 mg ...) car la très grosse majorité des résultats "erronés" sont liés à des problèmes techniques. Peu de laboratoires réalisent ce test de manière fiable. Un test positif doit être répété dans un laboratoire de référence. Un premier test négatif mérite également d'être recontrôlé si l'enfant présente des symptômes réellement évocateurs. Les indications du test à la sueur résument bon nombre d'aspects cliniques courants ou plus spécifiques de l'atteinte des différents systèmes.

Indications du test à la sueur	
1. Respiratoires	
→	Toux chronique
→	Infections pulmonaires récidivantes
→	Bronchiectasies
	« Bronchiolite traînante »
	« Asthme atypique »
	Atélectasie
	Hémoptysie
	Pneumonie à Staphylocoque doré
	Pseudomonas dans des expectorations
	...
2. Digestives	
→	Diarrhée chronique avec malabsorption
→	Iléus méconial
	Prolapsus rectal
	Cirrhose
	Ictère prolongé du nourrisson
	...
3. Autres	
→	Hypotrophie
	Polypose nasale
	Stérilité masculine par atrésie des déférents
	Histoire familiale
	« Baiser salé »
	Coup de chaleur (déshydratation avec hypoélectrolytémie)
	Pansinusite tenace
	...

C. ATTEINTE RESPIRATOIRE

C'est elle qui conditionne presque toujours le pronostic. Son appréciation effective nécessite un suivi régulier, fonctionnel et bactériologique notamment. La **prise en charge** est **proactive**. Les complications sont multiples.

Complications respiratoires	
1.	Sinusite (> 90 %)
2.	Polypose nasale (10-25 %)
3.	Atélectasie
4.	Hémoptysie (première cause chez l'enfant)
5.	Pneumothorax
6.	Aspergillose broncho-pulmonaire allergique (5 %)
7.	Cœur pulmonaire chronique (très tardif)
	hyperréactivité bronchique, malnutrition
	...

Les mécanismes physiopathogéniques rendent compte des manifestations cliniques. En découlent en outre les éléments d'un traitement actuellement symptomatique. Il faut insister sur l'importance de l'infection: une colonisation bactérienne du tractus respiratoire survient très tôt dans la mucoviscidose. *Haemophilus Influenzae* et plus spécifiquement Staphylocoque doré et *Pseudomonas aeruginosa* sont une triade classique de l'affection. *Pseudomonas aeruginosa* est particulièrement redouté parce qu'en l'absence d'intervention précoce (qui suppose absolument des cultures systématiques, à intervalles réguliers), la colonisation par ce germe peut devenir rapidement chronique, irréversible et qu'elle péjore alors habituellement le pronostic.

Chez l'enfant atteint de mucoviscidose, chaque infection "banale", virale, peut favoriser la mise en place d'une colonisation bactérienne ou déclencher une « exacerbation » en rompant un équilibre fragile entre poumon colonisé et flore colonisante : une **antibiothérapie** adaptée à l'affection est l'élément clé du traitement symptomatique. Souvent continue, elle trouve ici des indications qu'elle n'a pas du tout chez l'enfant en bonne santé.

Atteinte pulmonaire		
Physiopathologie	Clinique	Traitement symptomatique
Anomalie d'un gène ↓ Anomalie d'une protéine ↓ Δ microenvironnement ionique / mucus ↓ Accumulation de mucus →	TOUX surtout matinale (parfois wheezing) →	R/ KINESITHERAPIE fluidifiants bronchodilatateurs ...
Infection et inflammation des voies aériennes → ↓ Bronchiectasies Destruction pulmonaire	Bronchorrhée (parfois déglutie) → « exacerbations » : • aggravation de la toux (ea nocturne) • diminution de l'appétit (perte de poids rapide)	R/ ANTIBIOTIQUES Vaccins (ea grippe)

D. MANIFESTATIONS EXTRA-RESPIRATOIRES

Insuffisance pancréatique exocrine (85% des patients)		
Physiopathologie	Clinique	Traitement symptomatique
Sécrétions visqueuses ↓ obstruction de canalicules excréteurs ↓ libération d'enzymes protéolytiques (autodigestion) ↓ Réaction inflammatoire ↓ Fibrose	Malabsorption avec stéatorrhée • retard de croissance (malgré un appétit parfois très vorace) • diarrhée chronique (selles fréquentes, grasses, nauséabondes) • (signes de carence en vitamines liposolubles)	R/ Enzymes pancréatiques (avec chaque repas) Alimentation hypercalorique sans restriction de graisses Supplémentation quotidienne en vitamines A, D, E, K

- Souvent présente dès la naissance, **une insuffisance pancréatique exocrine (IPE) affecte 85 % des patients**. Elle est virtuellement toujours présente lorsque le génotype est 508/508. Sa prise en charge est habituellement simple.
- Une atteinte hépatique est fréquente, mal comprise, habituellement asymptomatique. 5 à 10 % des patients évolueront vers une cirrhose biliaire et ses complications (souvent ici tardives).
- La quasi-totalité des hommes sont stériles par atrésie congénitale des canaux déférents.
- Le diabète est une complication observée surtout chez les adultes et dont l'incidence croît clairement avec l'âge (plus d'un quart des adultes avec insuffisance pancréatique exocrine deviendront diabétiques).

Complications extra-respiratoires	
1. Atteinte digestive	
- Insuffisance pancréatique exocrine (85%)	
- Iléus méconial (15-20%)	
- équivalent d'iléus méconial	
- invagination intestinale	
- cirrhose (5-10%)	
- lithiase vésiculaire	
...	
2. Diabète (à l'âge adulte surtout)	
3. « Coup de chaleur »	
4. Stérilité masculine (> 95%)	
5. Ostéoporose	
6. Arthralgies	
...	

E. PRONOSTIC

L'atteinte respiratoire conditionne presque toujours le pronostic.

Même si la qualité des centres reste trop variable, la **centralisation** de la prise en charge est aussi **essentielle** que pour les leucémies. Elle ressort d'une « médecine à part » et très multidisciplinaire. C'est pour cette raison que plusieurs modalités essentielles et fort coûteuses du traitement ne sont remboursées que dans le cadre d'un suivi par un centre de référence.

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

L'affection reste grave mais son pronostic s'est considérablement modifié au cours des dernières décades. Inférieure à 5 ans aux Etats-Unis dans les années 60, l'espérance de vie médiane y est aujourd'hui de l'ordre de 38 ans. On estime qu'elle est en réalité de l'ordre de 50 ans pour un nourrisson né en 2000 et pris tôt en charge dans un centre spécialisé de qualité. Encore ceci n'intègre-t-il pas la perspective, aujourd'hui raisonnablement entrevue, de la découverte d'un traitement curatif qui ferait échapper tous les patients dont l'état pulmonaire est encore bien préservé à la lourdeur du traitement symptomatique actuel ainsi qu'à l'insuffisance respiratoire annoncée. Dans certains centres, ces patients représentent actuellement la quasi-totalité des enfants et bon nombre de jeunes adultes.

Globalement, le fait d'être porteur d'au moins une mutation de classe IV ou V est plutôt favorable mais à un niveau individuel, un pronostic précis reste presque toujours impossible.

F. PERSPECTIVES

Basés sur une compréhension beaucoup plus fine de la maladie, les **progrès d'un traitement** jusqu'ici **symptomatique** se poursuivent et restent nécessaires, y compris en ce qui a trait à l'immunosuppression des patients transplantés.

En dépit de l'amélioration spectaculaire du pronostic qu'il a permise, ce traitement symptomatique est insatisfaisant pour au moins 4 raisons :

- il est trop lourd, sans équivalent aujourd'hui à si long terme, dévorant en moyenne près de 2 heures par jour
- il est de plus en plus coûteux, hors de portée des pays peu médicalisés et en voie de poser problème sur ce plan dans les autres
- les modalités consensuelles de ce traitement ne suffisent souvent pas à prévenir le développement précoce de bronchiectasies, même chez les enfants diagnostiqués par un dépistage néonatal
- il reste inefficace chez une petite minorité de patients pris correctement en charge (rôle probable de gènes modifiants).

Il est donc nécessaire de **découvrir un traitement plus fondamental, « curatif », de la maladie pulmonaire** qui en fait la gravité. Cet enjeu est l'objet d'une recherche très intense. Les limitations du terme « curatif » doivent ici être précisées d'emblée. L'idée est d'empêcher, bien en amont de ce que tente de faire le traitement symptomatique, la cascade d'évènements qui mène de l'anomalie d'une protéine transmembranaire fonctionnant notamment comme un canal chlorure à un mucus respiratoire trop peu hydraté, qui va stagner, s'infecter, induire une réaction inflammatoire puis la destruction progressive des voies aériennes et finalement du parenchyme environnant. On conçoit qu'idéalement, il doit s'agir d'un traitement « léger », à proposer « à vie », dès le diagnostic, à des patients aux poumons indemnes qui échapperaient alors aux contraintes du traitement symptomatique. Ce traitement de fond ne guérira pas de lésions irréversibles, qu'elles siègent au niveau respiratoire (bronchiectasies sévères ...) ou à celui d'autres organes (cirrhose, diabète, insuffisance pancréatique exocrine ...). Et l'on ignore si - et dans quelle mesure - l'évolutivité redoutable des bronchiectasies établies dans la mucoviscidose pourrait être atténuée par un tel traitement.

A ce jour, les essais de thérapie génique restent décevants. La voie la plus prometteuse est celle d'une approche pharmacologique taillée sur mesure en fonction des mutations du gène CFTR dont est porteur chaque patient. Le concept est donc de contourner par une médication (ou une combinaison de médicaments) le défaut spécifique à chaque classe de mutations. Dans cette optique, il se peut que la découverte récente de l'impact spectaculaire de l'**Ivacaftor** sur plusieurs paramètres clés de patients porteurs d'au moins une copie de la mutation G551D (mutation de classe III qui est très rare en Belgique) constitue réellement un jalon.

- ✓ Transmise sur le mode autosomique récessif, la mucoviscidose affecte en Belgique à peu près un nourrisson sur 3.500. Elle est la première cause de bronchiectasies chez l'enfant.
- ✓ La maladie est complexe et multisystémique. Elle nécessite une approche spécialisée, multidisciplinaire.
- ✓ Il importe que le diagnostic soit posé précocement, avant en particulier le développement de bronchiectasies significatives et/ou une colonisation chronique par *Pseudomonas aeruginosa*.
- ✓ Le plus typiquement, ce diagnostic est évoqué devant un nourrisson qui présente des selles diarrhéiques et grasses, ne grossit pas bien, tousse trop souvent. Il est alors presque toujours confirmé par un taux de chlorure dans la sueur > 60 mmol/L.
- ✓ Environ 15% des patients ne présentent pas d'insuffisance pancréatique exocrine : le diagnostic est alors plus difficile (y penser !), parce que les symptômes respiratoires sont au départ aspécifiques (toux, « bronchites » récidivantes, « tableau d'asthme » ...) et la progression de la maladie pulmonaire est très sournoise. En cas de doute, ne pas hésiter à vérifier le test à la sueur dans un laboratoire qui en a l'expertise.
- ✓ Le pronostic est conditionné par l'atteinte respiratoire. Une prise en charge précoce dans un centre de référence de qualité l'améliore grandement et préserve au mieux les chances du patient de bénéficier à moyen terme d'un traitement plus fondamental de la maladie pulmonaire, raisonnablement entrevu aujourd'hui.

QUELQUES REFERENCES

- O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2009; 373:1891-1904.
- Davies JC, Alton EW, Bush A. Cystic fibrosis (clinical review). *BMJ* 2007; 335: 1255-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2137053/pdf/bmj-335-7632-cr-01255.pdf>
(accès libre)
- Cuthbert AW. New horizons in the treatment of cystic fibrosis
Br J Pharmacol. 2011;163:173-183.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3085876>
(accès libre)
- Lebecque P. The prognosis of cystic fibrosis – A clinician's perspective.
In : Sriramulu D. Editor. Cystic Fibrosis – renewed hopes through research. Intech 2012.
www.intechopen.com/books/cystic-fibrosis-renewed-hopes-through-research
(accès libre)