

# MUCOVISCIDOSE – À PROPOS DES FORMES DIAGNOSTIQUÉES À L'ÂGE ADULTE

O. Lebecque<sup>1</sup>, T. Lecl<sup>2</sup>, P. Lebecque<sup>3</sup>

**Un diagnostic de mucoviscidose à l'âge adulte concerne habituellement des patients qui ne présentent pas d'insuffisance pancréatique. Il peut s'agir soit de formes typiques méconnues et l'atteinte pulmonaire est alors souvent avancée, soit de formes atypiques avec taux de chlorures intermédiaires et atteinte pulmonaire plus légère, quoique variable. Dans ce dernier groupe, le diagnostic n'est pas simple, avec pour outils principaux une étude génétique exhaustive et la mesure du potentiel nasal. Dans tous les cas, l'enjeu est important pour le patient, à la fois en termes économiques et de pronostic.**

## INTRODUCTION

La mucoviscidose est la maladie héréditaire grave la plus fréquente dans les populations d'origine caucasienne. Elle est transmise selon un mode autosomique récessif et affecte chez nous près d'un nouveau-né sur 3.000. Le gène concerné (gène *CFTR*) est situé sur le bras long du chromosome 7. Dans 15 à 20 % des cas, le diagnostic est posé à la naissance, devant un tableau d'obstruction digestive (ileus méconial). Le plus souvent basé sur une combinaison de dosage de la trypsiniémie et d'analyse génétique, un dépistage néonatal est aujourd'hui recommandé dans les pays médicalisés mais tarde à se mettre en place en Belgique. L'objectif est une prise en charge spécialisée avant l'âge de 2 mois (1). Sans cet outil, l'âge médian au diagnostic des 174 nouveaux patients répertoriés dans le Registre Belge de la mucoviscidose entre 2006 et 2010 est de 7 mois. Le plus souvent, le diagnostic des formes typiques de mucoviscidose est soupçonné devant des symptômes respiratoires aspécifiques (toux devenant chronique, « bronchites asthmatiformes » ...) et des signes de malabsorption (selles grasses et diarrhéiques, hypotrophie ...) puis confirmé par le test à la sueur qui révèle des taux de chlorures supérieurs à 60 mmol/L. Le tableau I récapitule les principales indications du test à la sueur. Environ 15 % des patients ne présentent pas d'insuffisance pancréatique exocrine à la naissance et le diagnostic est alors

plus difficile. C'est presque toujours la présence d'au moins une mutation de classe IV ou V du gène *CFTR* qui peut conférer le maintien du statut de suffisance pancréatique. Les mutations de ces classes autorisent la synthèse d'une protéine *CFTR* qui atteint bien la membrane du pôle apical des cellules épithéliales mais y est peu fonctionnelle. Les plus fréquentes de ces mutations sont mentionnées dans le tableau II (2,3). En Belgique, les mutations R117H, A455E et 2789+5G->A sont identifiées chez respectivement 2.2 %, 1.8 % et 1.8 % des patients (4). Dans environ 8 % des cas, la mucoviscidose n'est diagnostiquée qu'à l'âge adulte. Il peut alors s'agir de formes atypiques dont le diagnostic est plus délicat et peut devoir être étayé par des mesures électro-physiologiques. L'objet de cet article est de rappeler les caractéristiques et enjeux de ces situations particulières en les illustrant à partir de deux cas cliniques.

## CAS CLINIQUES

### ► Premier cas clinique

Un diagnostic de mucoviscidose est soupçonné par le pneumologue suivant un jeune homme de 24 ans dont une cousine est atteinte de cette affection (F508del/ 2133AA->G). Le patient présente une bronchorrhée qu'il juge socialement invalidante depuis 2 ans, malgré une antibiothérapie devenue fréquente (6 mois sur la dernière année). Il est eutrophique (76 kg, 181 cm) et n'a pas d'autres plaintes que les symptômes respiratoires. Son auscultation pulmonaire est normale. Un CT-scan thoracique a documenté la présence de broncheectasies au niveau surtout du lobe inférieur droit. Le dernier VEMS correspond à 93 % de la valeur prédite (pr). Le taux de chlorure dans la sueur semble normal (16 mmol/L) mais la méthode utilisée est suboptimale. Le patient est porteur d'une copie de la mutation de loin la plus fréquente du gène *CFTR* (F508del). Un staphylocoque doré est isolé à partir des expectorations. À la prise en charge, le bilan complémentaire révèle un taux sérique légèrement augmenté de lipase et la présence à l'échographie d'une lithiase vésiculaire asymptomatique.

**MOTS-CLEFS** ► Mucoviscidose, maladie rare, diagnostic tardif, mucoviscidose atypique, atrésie bilatérale des canaux déférents.

**TABLEAU I : Principales indications du test à la sueur**

<b>Respiratoires</b>
Toux chronique Infections pulmonaires récidivantes Bronchectasies « Bronchiolite traînante » « Asthme atypique » Atélectasie Hémoptysie Pneumonie à Staphylocoque doré Pseudomonas dans des expectorations Aspergilliose broncho-pulmonaire allergique ...
<b>Digestives</b>
Diarrhée chronique avec malabsorption Ileus méconial Prolapsus rectal Cirrhose Ictère prolongé du nourrisson Pancréatite récidivante ...
<b>Autres</b>
Retard de croissance Polypose nasale Stérilité masculine par atrésie des déférents (ABCD) Histoire familiale « Baiser salé » Déshydratation hypotonique avec alcalose métabolique Pansinusite tenace ...

**TABLEAU II**

**Principales mutations de classe IV ou V et leurs conséquences sur la préservation de la fonction pancréatique exocrine (PS) et le taux de chlorure dans la sueur chez les patients inclus dans la base de données CFTR2, en mai 2013 (3)**

<b>Mutation</b>	<b>nombre de patients porteurs de la mutation (%)</b>	<b>% de patients PS parmi ceux porteurs de la mutation</b>	<b>Taux de chlorure sudoral moyen parmi ceux porteurs de la mutation</b>
* R117H	726 (1.8 %)	73 %	60 mmol/L
3849+10kbC->T	461 (1.15 %)	65 %	66 mmol/L
2789+5G->A	492 (1.23 %)	58 %	96 mmol/L
* D1152H	184 (0.46 %)	68 %	47 mmol/L
R347P	204 (0.51 %)	44 %	99 mmol/L
* 5T	115 (0.29 %)	73 %	52 mmol/L
R334W	141 (0.35 %)	56 %	96 mmol/L
L206W	82 (0.2 %)	83 %	72 mmol/L
A455E	120 (0.3 %)	45 %	83 mmol/L
P67L	53 (0.13 %)	72 %	60 mmol/L
* Mutations actuellement considérées comme «parfois causales» de la mucoviscidose			

Le taux de chlorure est intermédiaire (30 mmol/L). La mesure du potentiel nasal révèle deux signes en faveur du diagnostic de mucoviscidose, soit une valeur de base trop négative (-40 mV) et une réduction marquée de sécrétion de chlorure. Le séquençage du gène *CFTR* permet l'identification d'une seconde mutation (R810G). La mise en route d'un traitement sur mesure améliore spectaculairement la qualité de vie en tarissant la bronchorrhée. Parallèlement, le VEMS augmente rapidement de 35 %. Avec presque 10 ans de recul, il se stabilise aux alentours de 140 % de la valeur prédite (Fig. 1a).

### ► Second cas clinique

Une jeune femme de 36 ans, enceinte de 32 semaines (FIV - première grossesse) est admise en urgence pour détresse respiratoire. Elle est oxygénodépendante et épuisée par une toux incoercible. Elle n'a pas pris de poids depuis le début de sa grossesse. L'anamnèse révèle une histoire de bronchorrhée chronique remontant à l'enfance. Un pneumologue la suit occasionnellement depuis l'âge de 29 ans et a documenté à ce moment l'existence de bronchectasies diffuses (CT-scan thoracique), un VEMS correspondant à 57 % pr, la présence répétée de *Pseudomonas aeruginosa* dans les expectorations. Un mois plus tôt, il a hospitalisé la patiente pour antibiothérapie intraveineuse dans un contexte de dyspnée. À l'issue de ce traitement et à trois mois du terme, le VEMS correspondait à seulement 31 % pr. À l'admission, la patiente pèse 65 kg (+0.8 SD) pour une taille de 177 cm (+ 2.2 SD). L'indice de masse corporelle est de 20.7 (-0.5 SD). Un hippocratisme digital est noté. La bronchorrhée est majeure. Des crépitations sont audibles aux deux bases pulmonaires. Sous suppléments d'O<sub>2</sub> (4 L/minute), la PaCO<sub>2</sub> est de 31 mm Hg et la PaO<sub>2</sub> de 66 mm Hg. Un diagnostic de mucoviscidose est évoqué d'emblée sur base de l'histoire et de l'image radiologique du thorax

(impactions mucoïdes prédominant aux sommets) et confirmé sans délai (taux de chlorure dans la sueur : 107 mmol/L). Le traitement est alors optimisé, avec recours notamment au Pulmozyme® et à des doses plus élevées d'antibiotiques intraveineux nécessaires dans la mucoviscidose en raison d'une clearance accélérée. Le génotype (F508del/3272-26A->G) est rapidement disponible. Après plusieurs semaines où le pronostic vital est apparu engagé, 51 jours d'antibiothérapie intraveineuse et l'administration pendant plus d'un mois de suppléments d'O<sub>2</sub>, la patiente donne le jour par voie basse, à terme et dans de bonnes conditions, à une petite fille qui pèse 2.960 g et dont le test à la sueur est normal. Trois mois plus tard et sous traitement classique de mucoviscidose, le VEMS de la maman est de l'ordre de 40 % pr (Fig. 1b).

### EXPÉRIENCE DU CENTRE DE RÉFÉRENCE

À Saint-Luc, un diagnostic de mucoviscidose a été posé à l'âge adulte chez 19 patients (11M/8F). Dans dix cas, le taux de chlorure est inférieur à 60 mmol/L mais le potentiel nasal est anormal. Le tableau III récapitule les caractéristiques principales de ces patients et laisse entrevoir la complexité des situations. Parmi ces dix-neuf patients, cinq (dont trois avec un test à la sueur positif) n'ont aucun symptôme respiratoire et ne présentent pas d'évidence de bronchectasies au CT-scan thoracique. Ces cinq sujets ont tous été référés par la clinique d'andrologie, avec pour seule plainte une infertilité masculine liée à une atrésie bilatérale des canaux déférents (ABCD). Ils ont reçu un conseil génétique et ont été rassurés sur le fait qu'ils n'étaient pas réellement menacés par l'atteinte respiratoire qui fait la gravité de la mucoviscidose. Ils ont été informés de la possibilité d'une aide rapide au Centre de Référence en cas d'apparition de symptomatologie respiratoire tenace ou abdominale aiguë récurrente. Bien qu'il reste possible qu'avec le temps se développe chez eux une atteinte respiratoire, elle

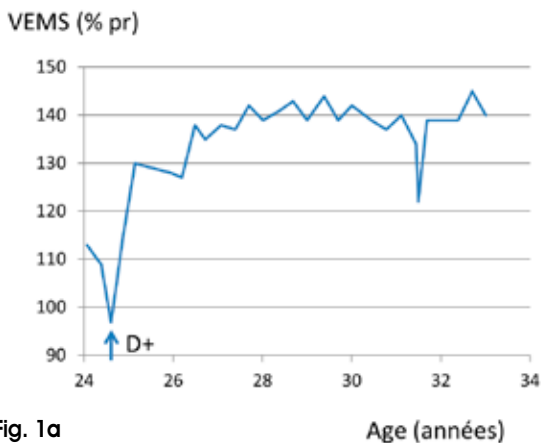


Fig. 1a

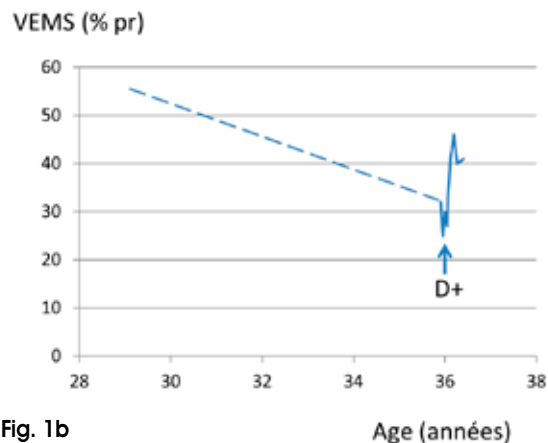


Fig. 1b

Figure 1 ► Evolution du VEMS chez deux patients diagnostiqués à l'âge adulte.

**TABEAU III – Caractéristiques de 19 patients diagnostiqués à l'âge adulte**

	Age au D+ (années)	VEMS au D+ (% pr)	Ps a au D+	[Cl-] sudoral (mmol/L)	2 mutations CFTR	Potentiel nasal anormal
<b>[Cl-] ≥ 60 mmol/L (n=9, 5M/4F)</b>						
ABCD isolée (n=3)	40 (23-51)	106 (105-107)	0/3	75 (69-80)	2/3	1/2
Bronchectasies	34 (19-51)	61 (39-75)	3/6	87 (69-118)	6/6	
<b>[Cl-] &lt; 60 mmol/L (n=10, 6M/4F)</b>						
ABCD isolée (n=2)	31 (28,33)	112 (111,112)	0/2	38 (37,40)	2/2	2/2
Bronchectasies (n=8)	28 (22-35)	81 (36-104)	3/8	47 (30-56)	5/8	8/8
Les données sont présentées en valeur moyennes (valeurs extrêmes) ou sous forme de proportions de fréquences. D+ : diagnostic ; % pr : pourcentage de la valeur prédite ; Ps a : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dans les expectorations ; ABCD : atrésie bilatérale congénitale des déférents						

devrait être aisément contrôlable. De manière pragmatique et avec le souci d'éviter surmédicalisation et stigmatisation, le choix a été fait de ne pas leur proposer d'emblée de suivi régulier.

Quatorze patients (6M/8F) présentaient des symptômes respiratoires tenaces liés à la présence de bronchectasies. Un seul de ces patients est référé par la clinique d'infertilité masculine. Un seul également est insuffisant pancréatique exocrine et il s'agit de l'unique patient homozygote pour la mutation F508del. L'âge médian au diagnostic est de 28 ans (19-51). Un *Pseudomonas aeruginosa* est présent à la première culture d'expectorations chez six patients (43 %). Polypose nasale (n=2), diabète (n=2), pancréatites récidivantes (n=2), aspergilliose broncho-pulmonaire allergique (n=1), infection par mycobactérie atypique (n=1) et lithiase vésiculaire (asymptomatique) concernent un total de sept patients tandis qu'une histoire familiale de mucoviscidose typique dans la fratrie (avec décès prématuré) est retrouvée chez deux patientes. Avant le diagnostic, une patiente a été traitée pendant plusieurs années pour une tuberculose non documentée. Elle fait partie d'une fratrie de trois sœurs dont le taux de chlorure est intermédiaire, le potentiel nasal anormal et chez qui une seule mutation (F508del) a pu être identifiée. Dans tous les cas, un traitement taillé sur mesure a été proposé, ainsi qu'un suivi régulier. Le VEMS initial moyen de ces quatorze patients porteurs de bronchectasies était de 72 ± 20 % pr (36-104). Avec un recul moyen de 10 ans, il s'est amélioré de 22 % (88 ± 25 % pr ; p<0.002).

## DISCUSSION

Les deux cas cliniques illustrent bien le contexte singulier de ces diagnostics tardifs. Il peut s'agir soit de

formes frustes de la maladie, « atypiques » mais parfois invalidantes, soit de formes souvent plus sévères, « typiques » mais négligées. Dans les deux cas, le fonctionnement du pancréas exocrine est habituellement préservé (présence d'au moins une mutation de classe IV ou V).

### ► Caractéristiques des formes de mucoviscidose diagnostiquées à l'âge adulte

À l'échelle du Registre nord-américain, les formes diagnostiquées à l'âge adulte se différencient de celles diagnostiquées avant l'âge de 12 ans par 1) une moindre proportion de patients homozygotes pour la mutation F508del (17 % vs. 58 %), 2) la rareté relative d'une insuffisance pancréatique associée (45 % vs. 89 %), 3) un taux de chlorure dans la sueur en moyenne plus bas (et inférieur à 60 mmol/L dans au moins 25 % des cas), 4) la fréquence plus élevée au moment du diagnostic d'un *Pseudomonas aeruginosa* dans les expectorations (51 % vs. 27 %) (5). Toutes de classe IV ou V, les principales mutations retrouvées en excès lorsque le diagnostic est posé après 18 ans sont D1152H (x30), R334W (x8), R117H (x6), L206W (x5.5), 3849+10kbC->T (x4.9), R347H (x4.5), 2789+5G->A (x3.9). Des données instructives sont apportées par une étude menée au Colorado (6) où les auteurs ont comparé deux groupes de patients ayant survécu jusque l'âge d'au moins 40 ans et diagnostiqués soit avant l'âge de 10 ans (n=41), soit après celui de 18 ans (n=109). Dans le groupe diagnostiqué plus tardivement, la présence d'au moins une mutation de classe IV ou V est presque toujours documentée (95 % des cas) et l'insuffisance pancréatique exocrine est inhabituelle (12 %). Le VEMS moyen à 40 ans est un peu plus élevé (58 % pr vs. 50 %) mais la vitesse de déclin du VEMS est simi-

laire dans les deux groupes et l'atteinte respiratoire y constitue aussi souvent la cause de décès. Ces deux dernières observations suggèrent un caractère évolutif, bien que tardif, de l'atteinte respiratoire liée à ces mutations « moins sévères » (y compris dans l'expérience de ces auteurs pour l'allèle 5T de l'intron 8). Elles s'expliquent certainement en grande partie par une prise en charge très perfectible : la fonction respiratoire des patients diagnostiqués tardivement et suivis dans un centre s'améliore durablement mais de nombreux patients de ce groupe ne bénéficient pas d'un tel suivi et un tiers d'entre eux ne sont pas même répertoriés dans le registre national.

### ► Limitations des algorithmes actuels – l'exemple de l'atrésie des déférents

Aucun des algorithmes actuels de diagnostic de la mucoviscidose ne s'applique parfaitement à la totalité des situations cliniques. La terminologie reste assez confuse (mucoviscidose typique ou non, classique ou non, « *CFTR* dysfunction », « *CFTR*-related » ...) (7-14), parfois même discordante (15). Elle laisse toujours persister une petite zone grise et le passage avec le temps de quelques patients d'une catégorie à une autre ne peut être exclu. Le jugement du clinicien reste donc essentiel. Ce point peut être illustré à partir de l'ABCD qui est présente – mais de mieux en mieux contournable – chez plus de 95 % des hommes atteints de mucoviscidose. La population recrutée par le biais d'une clinique d'androgologie est différente. L'ABCD y est à l'origine d'environ 2 % des infertilités masculines. Dans près de la moitié des cas, deux mutations putatives du gène *CFTR* peuvent être mises en évidence, dans un autre quart une seule. Le variant 5T de l'intron 8 est le plus souvent impliqué. Le spectre et la fréquence relative des mutations *CFTR* diffèrent dans cette population et dans les cliniques de mucoviscidose (16,17). En particulier, la mutation F508del est sous-représentée (mais reste fréquente) alors que le variant 5T, R117H et D1152H sont représentés en excès. Lorsque deux mutations putatives situées en trans sont identifiées, il est fréquent que le patient ne présente pas de symptomatologie significative pulmonaire ni digestive, quoique leur survenue à un âge plus tardif ne puisse être formellement exclue. Le taux de chlorure dans la sueur est souvent intermédiaire mais il peut être supérieur à 60 mmol/L. Une évaluation attentive est justifiée mais si elle est normale, il reste pragmatique – en termes de traitement comme de pronostic – de considérer ces situations comme distinctes de la mucoviscidose.

### ► Diagnostic tardif de formes typiques

Le diagnostic des formes « typiques » est habituellement simple et ses implications claires (suivi régulier spécialisé et traitement approprié). Cependant, parmi nos neuf patients de ce groupe, trois ne présentent

aucune autre plainte que l'infertilité masculine qui a permis de les identifier. Ils sont âgés de 51, 41 et 23 ans. Leur CT-scan thoracique est normal, comme leur VEMS (compris entre 105 et 107 % pr). L'un d'entre eux est porteur du génotype F508del/T117H ; 7T (cf. infra). Il est souvent proposé que ces patients soient l'objet d'un suivi annuel mais nous avons opté pour une simple politique de la porte ouverte.

### ► Diagnostic des formes atypiques

Le diagnostic des formes « atypiques » de mucoviscidose (5, 18-24) est plus difficile. Si on fait abstraction des situations équivoques sur lesquelles débouchent certains programmes de dépistage néonatal, ces formes atypiques de mucoviscidose ne représentent sans doute que moins de 3 % du total des cas mais elles sont plus souvent reconnues que par le passé. Le taux de chlorure dans la sueur est presque toujours intermédiaire (compris entre 30 et 59 mmol/L). Très exceptionnellement, il peut être normal (<30 mmol/L) et l'une des deux mutations est alors le plus souvent D1152H, 3849+10kbC->T ou R117H. Le diagnostic fait intervenir un ou deux outils supplémentaires : une étude électrophysiologique – essentiellement à ce jour celle du potentiel nasal – et/ou l'étude exhaustive du gène *CFTR*. L'étude du potentiel nasal (25-27) est non-invasive et cet examen fournit la seule évaluation *in vivo* de la fonction *CFTR* au niveau de l'épithélium respiratoire. Ses limitations tiennent au caractère délicat du test dont l'expertise est peu disponible et à l'existence d'une « zone grise » qui peut parfois laisser subsister un doute (20-23). Néanmoins, une sécrétion de chlorure normale plaide résolument contre un diagnostic de mucoviscidose. Les patients ne présentent que rarement une insuffisance pancréatique exocrine et ils sont toujours porteurs d'au moins une mutation de classe IV ou V. Le tableau IV reprend les plus fréquentes de ces mutations dans ce contexte. Plus de 1800 mutations putatives du gène *CFTR* ont été rapportées, dont la très grande majorité n'ont été décrites que chez moins de dix patients. Il en reste à découvrir : le promoteur et les introns du gène *CFTR* sont notamment peu explorés. Certaines de ces mutations putatives ne sont en réalité que des variantes de la normale (polymorphismes). Il y a seulement cinq ans et par manque de données, le consensus nord-américain ne proposait encore qu'une liste de 23 mutations associées « à coup sûr » à la mucoviscidose, dont R117H (cf infra) (10). En cours de développement, le projet *CFTR2* (3) ambitionne, à partir d'une base de données cliniques de quelque 40.000 patients européens ou nord-américains mais également au besoin de techniques *in vitro*, d'investiguer la signification de nombreuses autres mutations putatives. À ce jour, cent soixante mutations ont été étudiées dans le cadre de ce projet. Cent vingt-cinq d'entre elles (78 %) sont maintenant considérées comme causales de mucoviscidose, quinze (dont R117H et

<b>TABLEAU IV</b> <b>Principales mutations de classe IV ou V</b> <b>retrouvées dans les formes atypiques</b> <b>de mucoviscidose</b>	
Mutation	Référence(s)
3849+10kbC->T	28
* D1152H	29,30
* R117H ; 7T plus souvent que 5T	31-33
A455E	34,35
L206W	36
* 5T; TG 11 ou 12	37-39
3272-26A→G	40
* R1070W	
R117C	33
* S977F	
S945L	
* Mutations actuellement considérées comme «parfois causales» de la mucoviscidose	

D1152H) comme *parfois* causales, six (dont S1235R) comme non causales. Dans quatorze cas, la signification n'a pas pu être précisée. Pour ne rien simplifier, certaines des mutations considérées comme causales sont parfois associées à des taux de chlorures intermédiaires ... La plupart des situations cliniques ambiguës tiennent à la variabilité du phénotype respiratoire associé à un génotype *CFTR* donné. Dans la mucoviscidose et s'agissant de l'atteinte pulmonaire qui fait presque toujours la gravité de la maladie, on sait que les patients porteurs de deux mutations de classe I, II ou III ont en moyenne un taux de chlorure sudoral d'environ 20 mmol/L plus élevé que les autres et que globalement leur pronostic est moins favorable (41). Mais cette notion n'a guère d'utilité à un niveau individuel parce que d'autres facteurs modulent l'impact du génotype *CFTR* : facteurs génétiques (gènes modifiants) ou facteurs extrinsèques (qualité du traitement surtout, environnement ...). Appliqués à des génotypes moins sévères, ces facteurs débouchent sur un spectre clinique encore plus large qui peut aller d'une atteinte respiratoire marquée parfois même accompagnée d'une insuffisance pancréatique à un état asymptomatique à l'âge adulte.

#### ► De l'ambiguïté de certains génotypes – l'exemple de la mutation R117H

Ce que l'on connaît sait aujourd'hui de la mutation R117H illustre bien cette complexité. R117H est une mutation faux-sens de classe IV (trouble de conductance). Elle a été particulièrement étudiée en France (31,32) où parmi 5.245 adultes en bonne santé et sans histoire familiale de mucoviscidose, elle est

apparue comme étant la deuxième mutation putative du gène *CFTR* la plus fréquente (n=30, 0.3 %, 1/175), derrière F508del (n=111, 1.1 %, 1/48). Ces données permettaient d'estimer à 3650 le nombre de sujets porteurs du génotype F508del/R117H dans ce pays, à un moment où le registre national de la mucoviscidose, bien établi, y recensait 5140 patients et où n'y figuraient que 121 patients porteurs de ce génotype. Par ailleurs, alors qu'un quart seulement des nourrissons présentant ce génotype ont une trypsiniémie néonatale élevée, une proportion démesurée de patients identifiés avec ce génotype (33 fois plus) l'étaient par le biais du dépistage néonatal. Il s'agissait habituellement de nourrissons asymptomatiques dont le taux de chlorure dans la sueur était souvent intermédiaire (46%) ou normal. Les patients identifiés sur une base clinique sont dans la grande majorité de sexe masculin (90 %), et c'est le plus souvent (75 % des cas) seulement un problème d'infertilité qui a mené au diagnostic. Près du tiers de ces patients présentent un taux de chlorures dans la sueur supérieur à 60 mmol/L mais le taux de chlorures n'est pas corrélé au tableau clinique : il n'est pas plus bas chez la moitié des patients dont la symptomatologie se résume à une infertilité masculine. En réalité, les auteurs français ont bien montré que le risque d'atteinte respiratoire sévère lié à ce génotype était fort faible, l'estimant à moins d'1 % à l'âge adulte (31). Parmi 166 patients hétérozygotes composites porteurs de R117H identifiés sur base clinique, le risque de voir se développer des bronchectasies franches à l'âge de 30 ans a été estimé à 6 % (32). De telles données ont amené à mettre en question l'inclusion dans leur pays de la mutation R117H dans le panel de celles recherchées dans le cadre du dépistage néonatal où son identification rend, à elle seule, compte de la moitié des cas équivoques posant des problèmes non résolus de suivi (motivation, coût, utilité, anxiété générée ...) (31). Dans l'expression phénotypique de la mutation R117H, il faut souligner l'influence du variant polythymidique 5T de l'intron 8 (IVS8-5T) situé sur le même allèle. Par rapport au variant 9T, les variants 7T et surtout 5T sont associés à une réduction quantitative de la synthèse de la protéine *CFTR*. 7T est de loin l'allèle le plus fréquent (86 %) dans les populations caucasiennes (9T : 7 %, 5T : 5 %) (42). Le variant 5T est lui-même considéré comme une mutation *CFTR* à effet variable et à pénétrance fort faible. Le déficit en protéine *CFTR* qu'il entraîne est modulé par l'allèle d'un autre polymorphisme (TG) également situé au niveau de l'intron 8. Dans l'ordre, ce déficit est plus marqué en présence de l'allèle TG13 (rare dans les populations caucasiennes) que TG12 puis TG11 (de loin l'allèle le plus fréquent) (38,39). Observée une fois sur cinq, la combinaison délétère la plus fréquente est donc 5T,TG12 (39). En France, la mutation R117H est presque toujours associée (en cis) à l'allèle 7T (31,32). Il est à noter que même dans ce cas de figure, une atteinte respiratoire précoce a pu être rapportée (43), comme aussi une atteinte res-

piratoire marquée mais vraiment tardive (44). Dans certains pays, anglo-saxons notamment, la combinaison R117H ;T5 est plus souvent rapportée (33). Le génotype F508del/R117H ;T5 est plus régulièrement associé à un tableau de mucoviscidose avec préservation habituelle de la fonction du pancréas exocrine. Le taux de chlorure reste variable, peut-être plus souvent supérieur à 60 mmol/L.

### ► Enjeux du diagnostic

L'atteinte respiratoire conditionne presque toujours le pronostic de la mucoviscidose et les bronchectasies en sont une manifestation précoce (45). De manière pragmatique, nous avons choisi de ne proposer d'emblée une prise en charge régulière qu'aux patients porteurs de telles lésions plutôt que de nous baser sur des algorithmes qui ont leurs limites. L'enjeu du diagnostic et d'une prise en charge spécialisée rejoint alors celui des formes les plus sévères de mucoviscidose et concerne avant tout le pronostic et la qualité de vie (46-48). Une récupération fonctionnelle significative est presque toujours possible (6), grâce notamment à la prescription de médicaments efficaces mais très coûteuses, dont le remboursement n'est accepté en

Belgique que dans le cadre d'un suivi par un Centre de Référence (antibiotiques inhalés, Pulmozyme® ...). Un suivi spécialisé favorise en outre la reconnaissance précoce de multiples complications possibles et leur prise en charge optimale (infertilité masculine aujourd'hui le plus souvent contournable, poussées de pancréatite aiguë, aspergilliose broncho-pulmonaire allergique, polyposse nasale ...).

## CONCLUSIONS

Les formes de mucoviscidose diagnostiquées à l'âge adulte sont soit des formes typiques (avec un test à la sueur positif) méconnues, soit des formes atypiques. Dans les deux cas, la fonction du pancréas exocrine est habituellement préservée, ce qui complique le diagnostic. Dans le second cas, le taux de chlorure est inférieur à 60 mmol/L et le recours à d'autres outils diagnostiques est nécessaire (étude exhaustive du gène et/ou étude du potentiel nasal surtout). Le pronostic et la qualité de vie des patients atteints de mucoviscidose porteurs de bronchectasies est grandement amélioré par la prise en charge dans un Centre spécialisé.

## RÉFÉRENCES

1. Sims EJ, Clark A, McCormick J, Mehta G, Connett G, Mehta A; United Kingdom Cystic Fibrosis Database Steering Committee. Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. *Pediatrics* 2007; 119(1): 19-28.
2. Ooi CY, Durie PR. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in pancreatitis. *J Cyst Fibros* 2012; 11(5): 355-362.
3. <http://www.CFTR2.org/>
4. Registre Belge de la Mucoviscidose, 2010; Annual Data Report, Belgium, 2012.
5. Keating CL, Liu X, Dimango EA. Classic respiratory disease but atypical diagnostic testing distinguishes adult presentation of cystic fibrosis. *Chest* 2010; 137(5): 1157-1163.
6. Nick JA, Chacon CS, Brayshaw SJ, Jones MC, Barboa CM, St Clair CG *et al.* Effects of gender and age at diagnosis on disease progression in long-term survivors of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(5): 614-626.
7. Groman JD, Karczeski B, Sheridan M, Robinson TE, Fallin MD, Cutting GR. Phenotypic and genetic characterization of patients with features of "nonclassic" forms of cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005; 146(5): 675-680.
8. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J *et al.* ; Diagnostic Working Group. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006 ; 61(7):627-635.
9. Goubau C, Wilschanski M, Skalická V, Lebecque P, Southern KW, Sermet I *et al.* Phenotypic characterisation of patients with intermediate sweat chloride values: towards validation of the European diagnostic algorithm for cystic fibrosis. *Thorax* 2009 ; 64(8):683-691.
10. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, *et al.*; Cystic Fibrosis Foundation. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr* 2008; 153(2):S4-S14.
11. Ren CL, Desai H, Platt M, Dixon M. Clinical outcomes in infants with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) related metabolic syndrome. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46(11): 1079-1084.
12. Borowitz D, Parad RB, Sharp JK, Sabadosa KA, Robinson KA, Rock MJ *et al.* Cystic Fibrosis Foundation practice guidelines for the management of infants with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome during the first two years of life and beyond. *J Pediatr* 2009; 155(6): S106-116.
13. Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, Derichs N, Dodge J, Girodon E *et al.* Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. *J Cyst Fibros* 2011; 10: S86-102.

14. Castellani C, Cuppens H, Macek M Jr, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P *et al.* Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros* 2008; 7(3):179-196.
15. Ooi CY, Dupuis A, Ellis L, Jarvi K, Martin S, Gonska T *et al.* Comparing the American and European diagnostic guidelines for cystic fibrosis: same disease, different language? *Thorax* 2012; 67(7): 618-624.
16. Claustres M, Guittard C, Bozon D, Chevalier F, Verlingue C, Ferec C *et al.* Spectrum of *CFTR* mutations in cystic fibrosis and in congenital absence of the vas deferens in France. *Hum Mutat* 2000; 16(2):143-156.
17. Claustres M. Molecular pathology of the *CFTR* locus in male infertility. *Reprod Biomed Online* 2005; 10(1): 14-41.
18. Gilljam M, Ellis L, Corey M, Zielenski J, Durie P, Tullis DE. Clinical manifestations of cystic fibrosis among patients with diagnosis in adulthood. *Chest*. 2004; 126(4):1215-1224.
19. Ziedalski TM, Kao PN, Henig NR, Jacobs SS, Ruoss SJ. Prospective analysis of cystic fibrosis transmembrane regulator mutations in adults with bronchiectasis or pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. *Chest* 2006; 130(4):995-1002.
20. Wilschanski M, Dupuis A, Ellis L, Jarvi K, Zielenski J, Tullis E *et al.* Mutations in the cystic fibrosis transmembrane regulator gene and in vivo transepithelial potentials. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(7): 787-94.
21. Goubau C, Wilschanski M, Skalická V, Lebecque P, Southern KW, Sermet I *et al.* Phenotypic characterisation of patients with intermediate sweat chloride values: towards validation of the European diagnostic algorithm for cystic fibrosis. *Thorax* 2009; 64(8):683-691.
22. Bienvenu T, Sermet-Gaudelus I, Burgel PR, Hubert D, Crestani B, Bassinet L *et al.* Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator channel dysfunction in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(10): 1078-1084.
23. Middleton PG, House HH. Measurement of airway ion transport assists the diagnosis of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45(8):789-795.
24. Southern KW. Cystic fibrosis and formes frustes of *CFTR*-related disease. *Respiration* 2007; 74(3): 241-251.
25. Knowles M, Gatz J, Boucher R. Increased bioelectric potential difference across respiratory epithelia in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1981; 305: 1489-1495.
26. Rowe SM, Clancy JP, Wilschanski M. Nasal potential difference measurements to assess *CFTR* ion channel activity. In: *Amaral MD, Kunzelmann K. Editors. Cystic fibrosis, methods in molecular biology.* Springer LLC 2011.
27. De Boeck K, Derichs N, Fajac I, de Jonge H, Bronsveld I, Sermet I *et al.* New clinical diagnostic procedures for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros* 2011; 10 Suppl 2: S53-66.
28. Duguépérout I, De Braekeleer M. The *CFTR* 3849+10kbC->T and 2789+5G->A alleles are associated with a mild CF phenotype. *Eur Respir J* 2005; 25(3): 468-73.
29. Burgel PR, Fajac I, Hubert D, Grenet D, Stremmler N, Roussey M *et al.* Non-classic cystic fibrosis associated with D1152H *CFTR* mutation. *Clin Genet* 2010; 77(4): 355-364.
30. Mussaffi H, Prais D, Mei-Zahav M, Blau H. Cystic fibrosis mutations with widely variable phenotype: the D1152H example. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41(3): 250-254.
31. Thauvin-Robinet C, Munck A, Huet F, Génin E, Bellis G, Gautier E *et al.* ; Collaborating Working Group on R117H, Girodon E. The very low penetrance of cystic fibrosis for the R117H mutation: a reappraisal for genetic counselling and newborn screening. *J Med Genet* 2009; 46(11): 752-758.
32. Thauvin-Robinet C, Munck A, Huet F, de Becdelièvre A, Jimenez C, Lalau G *et al.* collaborating working group on p.Arg117His. *CFTR* p.Arg117His associated with CBAVD and other *CFTR*-related disorders. *J Med Genet* 2013; 50(4): 220-227.
33. Massie RJ, Poplawski N, Wilcken B, Goldblatt J, Byrnes C, Robertson C. Intron-8 polythymidine sequence in Australasian individuals with CF mutations R117H and R117C. *Eur Respir J* 2001; 17(6): 1195-200.
34. De Braekeleer M, Allard C, Leblanc JP, Simard F, Aubin G. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis patients compound heterozygous for the A455E mutation. *Hum Genet* 1997; 101(2): 208-211.
35. Gan KH, Veeze HJ, van den Ouweland AM, Halley DJ, Scheffer H, van der Hout A *et al.* A cystic fibrosis mutation associated with mild lung disease. *N Engl J Med* 1995; 333(2): 95-99.
36. Rozen R, Ferreira-Rajabi L, Robb L, Colman N. L206W mutation of the cystic fibrosis gene, relatively frequent in French Canadians, is associated with atypical presentations of cystic fibrosis. *Am J Med Genet* 1995; 57(3):437-439.
37. Kerem E, Rave-Harel N, Augarten A, Madgar I, Nissim-Rafinia M, Yahav Y *et al.* A cystic fibrosis transmembrane conductance regulator splice variant with partial penetrance associated with variable cystic fibrosis presentations. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 155(6): 1914-1920.
38. Cuppens H, Lin W, Jaspers M, Costes B, Teng H, Vankeerberghen A *et al.* Polyvariant mutant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator genes. The polymorphic (Tg)m locus explains the partial penetrance of the T5 polymorphism as a disease mutation. *J Clin Invest* 1998; 101(2): 487-496.
39. Groman JD, Hefferon TW, Casals T, Bassas L, Estivill X, Des Georges M *et al.* Variation in a repeat sequence determines whether a common variant of the cystic fibrosis trans-



## RÉFÉRENCES

- membrane conductance regulator gene is pathogenic or benign. *Am J Hum Genet* 2004 ; 74(1): 176-179.
40. Amaral MD, Pacheco P, Beck S, Farinha CM, Penque D, Nogueira P *et al.* Cystic fibrosis patients with the 3272-26A>G splicing mutation have milder disease than F508del homozygotes: a large European study. *J Med Genet* 2001 ; 38(11): 777-783.
  41. McKone EF, Goss CH, Aitken ML. *CFTR* genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest* 2006; 130(5): 1441-7.
  42. Nam MH, Hijikata M, Tuan LA, Lien LT, Shojima J, Horie T *et al.* Variations of the *CFTR* gene in the Hanoi-Vietnamese. *Am J Med Genet A* 2005; 136(3): 249-253.
  43. O'Sullivan BP, Zwerdling RG, Dorkin HL, Comeau AM, Parad R. Early pulmonary manifestation of cystic fibrosis in children with the DeltaF508/R117H-7T genotype. *Pediatrics* 2006 ; 118(3): 1260-1265.
  44. Peckham D, Conway SP, Morton A, Jones A, Webb K. Delayed diagnosis of cystic fibrosis associated with R117H on a background of 7T polythymidine tract at intron 8. *J Cyst Fibros* 2006; 5(1): 63-65.
  45. Stick SM, Brennan S, Murray C, Douglas T, von Ungern-Sternberg BS, Garratt LW *et al.*; Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis (AREST CF). Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. *J Pediatr* 2009; 155(5): 623-628.
  46. Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC, Carroll NR, Dodd ME, Bilton D *et al.* Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: cross sectional study. *BMJ* 1998 ; 316(7147): 1771-1775.
  47. Lebecque P, Leonard A, De Boeck K, De Baets F, Malfroot A, Casimir G, *et al.* Early referral to cystic fibrosis specialist centre impacts on respiratory outcome. *J Cyst Fibros* 2009; 8(1): 26-30.
  48. 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](http://www.intechopen.com/books/cystic-fibrosis-renewed-hopes-through-research)

## SUMMARY

Most patients receiving a cystic fibrosis (CF) diagnosis after 18 years of age suffer from pancreatic insufficiency. Some present with typical CF and advanced lung disease, while others display intermediate-range sweat chloride test values, along with variable, usually milder, lung disease, which is termed atypical CF. In this latter group, diagnosis may be tricky and require exhaustive genetic analysis, in addition to nasal potential measurements. In all cases, patients will likely benefit from diagnosis both in economic terms and in terms of prognosis.

## KEY WORDS

Cystic fibrosis, orphan disease, late diagnosis, atypical CF, congenital bilateral absence of vas deferens.

## NOTES

<sup>1</sup> Service de Radiologie, Cliniques universitaires de Mont-Godinne

<sup>2</sup> Centre de toxicologie et de pharmacologie appliquée - Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, Université catholique de Louvain

<sup>3</sup> Unité de Pneumologie pédiatrique & Mucoviscidose, Cliniques universitaires St Luc.

Correspondance :  
**PR PATRICK LEBECQUE**

Cliniques universitaires Saint-Luc  
Unité de pneumologie pédiatrique & Mucoviscidose  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles  
Email : [Patrick.Lebecque@uclouvain.be](mailto:Patrick.Lebecque@uclouvain.be)