

Mucoviscidose en Valais: Diagnostic, traitement et suivi

P. Hutter, ICHV, Sion; R. Tabin, G. Délèze, Pédiatrie, CHCVs, Sion

BASES GÉNÉTIQUES DE LA MUCOVISCIDOSE

Les recherches qui ont suivi la description des composantes héréditaires de la mucoviscidose depuis les années trente ont culminé en 1989, lorsque le gène CFTR a été identifié. Cette découverte a permis de mieux comprendre les causes de la maladie à partir de la perte de la fonction du gène, chez les patients dont les deux copies de ce dernier (d'origine maternelle et paternelle) sont altérées. Le produit du gène CFTR est une protéine trans-membranaire de régulation de conductance, qui fonctionne à la fois en tant que canal d'ions Cl⁻ et en tant que régulateur d'autres voies de transport, notamment de l'absorption d'ions Na⁺. La recherche de mutations du gène CFTR est rapidement devenue un outil de diagnostic de la mucoviscidose, ce diagnostic étant parfois difficile à poser cliniquement, notamment chez les nouveaux-nés ou chez les enfants présentant des symptômes atténués. Par ailleurs, l'identification de mutations spécifiques permet d'offrir un dépistage prédictif aux parents qui, bien que ne présentant pas de symptômes de la maladie, encourent un risque de donner naissance à un enfant atteint de la maladie. Près de 1500 différentes mutations du gène CFTR ont déjà été décrites, dont les effets se transmettent toujours selon le mode autosomique récessif [3]. Ces mutations sont généralement divisées en cinq catégories, selon la gravité des manifestations cliniques qui en résultent. Bien que cette classification permette d'établir certaines corrélations «génotype-phénotype», notamment en considérant l'insuffisance d'activité pancréatique, des patients portant une même combinaison de deux mutations ne développent pas nécessairement les mêmes symptômes. Ces observations soulignent l'influence importante qu'exercent sur le cours de la maladie d'autres gènes dit «modificateurs» (dont certains sont déjà connus), ainsi que des facteurs de l'environnement.

En Europe du nord, environ une personne sur 25 dans la population générale est porteuse hétérozygote d'une mutation du gène CFTR, susceptible de donner naissance à un enfant atteint. Suivant son mode de transmission récessive, la maladie ne se déclare donc pas chez les porteurs d'un seul gène altéré, du fait que la deuxième copie normale du gène suffit à assurer la fonction de conductance à un niveau suffisant. La maladie n'apparaît que chez les individus qui ont hérité deux exemplaires mutés du gène, l'un provenant de leur mère et l'autre provenant de leur père. De ce fait, en Europe les deux partenaires d'un couple sur 625 sont en moyenne porteurs d'une mutations CFTR, ce qui implique une incidence de la mucoviscidose à la naissance d'environ 1/2500.

La majorité des quelque 1500 mutations CFTR déjà répertoriées sont rares ou très rares et correspondent à une véritable signature familiale privée, tandis que quelques-unes des mutations sont largement répandues dans la population générale, puisqu'on les retrouve dans de nombreuses familles, dans la plupart des régions du monde. La plus fréquente de ces mutations (F508del) est particulièrement abondante dans l'hémisphère nord, où elle correspond à près de 70% de l'ensemble des mutations que l'on y rencontre. Les généticiens ont pu démontrer que cette mutation a une origine très ancienne, puisqu'elle est survenue chez un de nos lointains ancêtres il y a plus de 30'000 ans, avant de se propager jusqu'à nous-mêmes. La raison de ce «succès de colonisation» de quelques-unes mutations CFTR, dites fondatrices, tient très vraisemblablement à un avantage sélectif que ces mutations confèrent aux hommes et aux femmes qui les portent à l'état hétérozygote. Des effets protecteurs contre la fièvre typhoïde, le choléra et l'asthme bronchique ont notamment été mis en évidence chez de tels porteurs hétérozygotes.

DIAGNOSTIC

Une mucoviscidose peut être suspectée sur la base de divers signes cliniques [5], dont les plus fréquents sont les symptômes respiratoires (40%), le retard staturo-pondéral (29%), la stéatorrhée (24%), l'iléus méconial (21%).

Sur le plan respiratoire, les manifestations cliniques les plus fréquentes sont les suivantes: bronchiolite, asthme, colonisation du tractus respiratoire par *Pseudomonas aeruginosa*, pneumonie staphylococcique, polypose nasale, toux chronique productive, sinusite, hippocratisme digital.

Sur le plan digestif, il faudra suspecter une mucoviscidose lors de survenue de prolapsus rectal, d'insuffisance pancréatique, d'obstruction intestinale distale, d'oedèmes avec hypoprotéïnémie. Un ictère cholestatique prolongé chez le nourrisson ou l'apparition d'une cirrhose biliaire (± hypertension portale) doivent également faire suspecter ce diagnostic.

Sur le plan urogénital, une absence de canal déférent, une stérilité masculine ou féminine doivent également faire suspecter ce diagnostic.

Plusieurs pays ont introduit un dépistage néonatal. En général, celui-ci se fait par dosage de la try-

sine immunoréactive dans le sang (test de Guthrie), suivi s'il est positif, par une recherche des mutations les plus fréquentes (20 à 30). Si une mutation est découverte, un test à la sueur sera effectué pour confirmer le diagnostic (positif dans moins de 10% des cas).

Pour confirmer un diagnostic de mucoviscidose un test à la sueur, doit être effectué. Celui-ci repose sur le principe du dosage du chlore dans la sueur, dont la sécrétion est stimulée par l'administration préalable de pilocarpine. Le rapport Cl⁻/Na⁺ doit être > 1. Les valeurs normales du chlore sont inférieures à 40 mEq/l de chlore dans la sueur. Une valeur supérieure à 60 mEq/l chez l'enfant et à 80 mEq/l chez l'adulte est pathologique et doit être confirmée par un second test à la sueur. Les valeurs intermédiaires sont douteuses.

Le test à la sueur peut être faussement négatif lors d'oedèmes ou de malnutrition; il peut être faussement positif dans les affections suivantes: insuffisance surrénalienne, pseudohypoadalostérisme, hypothyroïdie, hypoparathyroïdisme, diabète insipide, glyco-génose de type 1, dysplasie ectodermique, eczéma atopique, mucopolysaccharidose, fucosidose, pancréatite, malnutrition, syndrome de Mauriac, cholestase familiale, hypogammaglobulinémie, administration de prostaglandine E1.

Nous utilisons à Sion en pédiatrie depuis deux ans un test automatisé, qui peut déjà être utilisé chez le nourrisson, le Nanoduct® [4]. Ce test récolte la sueur dans un capillaire et mesure directement la conductivité de celle-ci, c'est-à-dire la somme des anions (chlore, bicarbonate, lactate) qu'elle contient. L'examen nécessite 3 µl de sueur et le test dure environ 30 min. La valeur est exprimée en mmol et doit être < 60 mmol, avec une zone douteuse comprise entre 60 et 80 mmol et un résultat pathologique > 80 mmol. Nous avons effectué jusqu'ici 50 tests chez 43 enfants. 8 tests étaient positifs (5 enfants): 1 mucoviscidose connue, 2 nouveaux cas. Nous avons observé 2 faux-

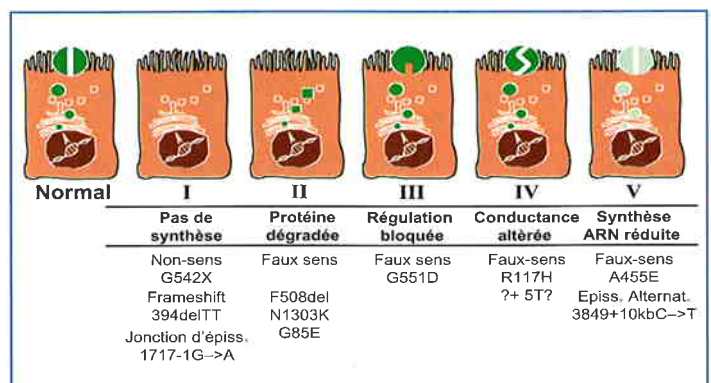


Figure 1: Conséquences de différentes mutations

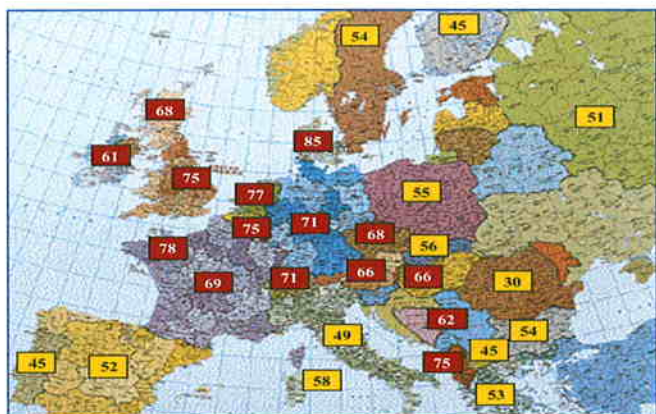


Figure 2: Distribution (%) de la mutation F508del en Europe

positifs (1 enfant avec un asthme chronique et une mutation isolée (F508del), 1 problème technique).

Depuis une quinzaine d'années, divers tests génétiques permettent de détecter rapidement les mutations les plus fréquentes du gène de la mucoviscidose. Ces analyses sont effectuées soit à partir d'une simple prise de sang, soit à partir d'un frottis buccal que l'on recueille en passant une petite brosse sur la paroi interne de la joue. Dans notre laboratoire de l'ICHV à Sion, nous analysons ainsi sélectivement 34 mutations (dont 3 sont spécifiques au canton du Valais), et qui correspondent à près de 90% de l'ensemble des mutations rencontrées dans ce canton. Vers la dixième semaine d'une grossesse à risque de déboucher sur un enfant atteint de mucoviscidose, une femme peut également avoir recours à un diagnostic prénatal, effectué à partir d'un prélèvement de villosités chorales (choriocentèse).

En résumé, les indications à une analyse du gène CFTR sont les suivantes:

- complément (confirmation) de diagnostic clinique
- caractérisation du génotype pour un conseil génétique approprié
- diagnostic prénatal
- hypofertilité/infertilité masculine

Lors de notre atelier du symposium 2006, quatre situations d'analyses du gène CFTR ont été présentées, correspondant aux questions/analyses des contrôles de qualité externes 2005 (Cystic Fibrosis European Network).

TRAITEMENT [2; 5]

Sur le plan respiratoire, il s'agit avant tout de prévenir et de traiter les infections pulmonaires. Une physiothérapie précoce est instaurée, afin d'améliorer le drainage pulmonaire. Sur le plan infectieux, l'enfant pourra être successivement colonisé par *haemophilus influenzae*, *staphylococcus aureus* et *pseudomonas aeruginosa*. Parmi les staph. aureus, la prévalence des souches MRSA augmente rapidement (actuellement 20% aux USA, 9% en France) et il importe de les identifier précocement et d'essayer de les éradiquer par une antibiothérapie (orale ou parentérale) appropriée.

Une primo-colonisation par *pseudomonas aeruginosa* implique également un essai d'éradication par une antibiothérapie ciblée.

rale ou par aérosols (tobramycine, colimycine).

Leur toxicité éventuelle sera recherchée (hépatique, rénale, auditive). Une corticothérapie orale de durée limitée est indiquée lors d'aspergillose broncho-pulmonaire allergique ou lors de non amélioration clinique et/ou fonctionnelle après une cure antibiotique de 14 jours pour exacerbation.

La rh-DNase (Pulmozyme®), administrée en aérosol, diminue la viscosité du mucus, facilite sa clairance et permet l'amélioration du VEMS. Son administration doit être suivie d'une séance de physiothérapie respiratoire. Un contrôle régulier des fonctions pulmonaires permet de suivre l'évolution de ces patients et d'adapter leur traitement. Leur péjoration sera un élément important pour l'indication à une greffe pulmonaire.

Sur le plan nutritionnel: La dénutrition est très fréquente lors de mucoviscidose, aussi bien au moment du diagnostic que lors de son évolution. Elle est due à la diminution des ingesta (anorexie, troubles digestifs (reflux gastro-oesophagien, constipation, douleurs abdominales), régimes restrictifs), à l'augmentation des pertes (insuffisance pancréatique exocrine, malabsorption de protéines, lipides, vitamines liposolubles, B12, zinc) et à l'augmentation de la dépense énergétique. Une association étroite a été démontrée entre l'état nutritionnel, la fonction pulmonaire et la mortalité. Il importe de suivre la croissance de ces patients et de mesurer régulièrement leur BMI. L'insuffisance pancréatique exocrine est compensée par des enzymes, que l'on titre sur la base du contenu en lipase des préparations (nourrisson: 2000-4000 UL/120 ml de lait, enfant: 1000 UL/kg /repas, 500 UL/kg/collation, max 100'000 UL/j; adolescent et adulte: max 250'000 UL/j (10 gélules à 25'000 UL/j), un surdosage pouvant entraîner des sténoses coliques. Des suppléments nutritifs sont prescrits, avec administration adaptée (suppléments oraux, apports par sonde ou PEG). Un diabète survient fréquemment (50% à 30 ans), avec une présentation silencieuse. Il est systématiquement recherché (hyperglycémie provoquée par voie orale) dès l'âge de 15 ans ou dès 10 ans en cas de retard pondéral ou troubles respiratoires inexplicables.

Des contrôles réguliers permettront d'identifier rapidement les exacerbations infectieuses (infections broncho-pulmonaires). Les antibiotiques, choisis d'après les antibiogrammes des germes identifiés, seront administrés à doses élevées en raison d'une mauvaise pénétration locale et d'une clairance augmentée. Ils seront administrés par voie orale ou parentérale.

Complication hépatiques: Elles atteignent 15-20% des patients (cirrhose biliaire focale, cirrhose macronodulaire multilobulaire, stéatose) et se manifestent par une hépatomégalie et des signes d'hypertension portale pouvant nécessiter une ligature de varices oesophagiennes. En cas d'atteinte hépatique, on administre de l'acide ursodésoxycholique (20 mg/kg/j) en prenant soin d'éviter l'administration de médicaments hépatotoxiques.

CONCLUSIONS

Alors qu'en 1974, la médiane lors du décès était de 8 ans, celle-ci s'élevait en 1994 à 21 ans. L'amélioration considérable du pronostic n'est pas vraiment liée à des découvertes fondamentales, mais plutôt à un meilleur engagement des moyens à disposition et à quelques progrès thérapeutiques: l'engagement meilleur résulte de l'abandon d'un certain «fatalisme» au profit d'une prise en charge très active dès le diagnostic posé, avec une approche multidisciplinaire. Ceci implique en particulier un diagnostic précoce (allant jusqu'au dépistage néonatal) [1], l'utilisation de meilleures enzymes pancréatiques, un dépistage et un traitement précoces de la colonisation à *pseudomonas*, l'administration de cures cycliques parentérales pour traiter l'infection à *pseudomonas*, l'administration de support et d'interventions nutritionnelles et un dépistage précoce avec traitement d'autres atteintes éventuelles (aspergillose broncho-pulmonaire, atteinte hépatique, diabète...). Par ailleurs, il a été démontré que le dépistage de mutations CFTR chez les futures mères résulte en une diminution de l'incidence de la maladie à la naissance [6].

RÉFÉRENCES

- [1] Hui Chuan J. Lai et al: The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening: evidence from the united states cystic fibrosis foundation registry data. *J. Pediatr.* 2005;147:857-863
- [2] C. Marguet et al : Conférence de consensus. Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose. 2002. www.anaes.fr rubrique «publications».
- [3] P.B. Davis: Cystic fibrosis. *Pediatrics in review.* 2001;22:257-264
- [4] J. Barben, R. Amman, A Metlagel, M.H. Schöni: Conductivity determined by a nex sweat analyzer compared with chloride concentrations for the diagnosis of cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005;146:183-188
- [5] A. Bush et al. Cystic Fibrosis in the 21st Century (Progress in Respiratory Research) 2006 ISBN: 3805579608
- [6] A.R. Gregg, J.L. Simpson. Genetic screening for cystic fibrosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2002 Jun;29:329-340