

MUCOVISCIDOSE

La mucoviscidose ou fibrose kystique du pancréas est **une des maladies génétiques les plus fréquentes (1/2500 naissances environ)** avec des variations selon les régions. Elle résulte d'une anomalie du transport trans-épithélial du chlore et de l'eau. Touchant le système exocrine, elle est caractérisée par un mucus abondant et visqueux et une sueur salée. L'expressivité de l'affection est variable, tant sur les plans pulmonaire que pancréatique. La forme classique reste sévère à terme malgré les progrès de la prise en charge, essentiellement en raison de l'atteinte respiratoire.

CIRCONSTANCES DU DIAGNOSTIC

- **En période prénatale**, le diagnostic peut être évoqué devant une hyperéchogénicité intestinale qui, bien que non spécifique, doit conduire à la recherche d'une mucoviscidose.
- **Chez un nouveau-né à terme, 10 à 20 %** des mucoviscidoses sont révélées par un iléus méconial pouvant être compliqué de péritonite parfois calcifiée, d'un volvulus ou d'une atésie iléale.
- **Plus de 80 %** des mucoviscidoses se révèlent **chez le nourrisson** avant l'âge de 1 an par une diarrhée grasse et fétide (stéatorrhée), un prolapsus rectal, un retard staturo-pondéral, des bronchites à répétition, des pneumopathies, des rhinosinusites chroniques et, plus rarement, une atteinte hépatobiliaire (ictère rétionnel, voire cirrhose biliaire).
- **10 à 20 %** des mucoviscidoses sont diagnostiquées plus tard, **chez l'enfant, l'adolescent ou l'adulte**. Les tableaux cliniques sont très variés, allant de la forme paucisymptomatique à une atteinte pancréatique sévère ou à une insuffisance hépatique.
- **La stérilité** est habituelle chez l'homme par atésie des canaux déférents; les femmes sont habituellement fertiles.

EVOLUTION

- **Elle est très variable** d'un patient à l'autre allant de formes rapidement létales à des formes paucisymptomatiques.
- **L'espérance de vie** est actuellement **supérieure à 30 ans** pour les patients bénéficiant d'une prise en charge adaptée dans des centres spécialisés.
- **Le pronostic** est étroitement lié à **l'atteinte respiratoire** dont le traitement, purement symptomatique, a transformé le pronostic. Ce pronostic est meilleur si le diagnostic et la mise en route du traitement sont précoces.
- **L'évolution à long terme** se fait par poussées conditionnées habituellement par des surinfections virales, mycosiques ou bactériennes (staphylocoque doré, *Haemophilus influenzae* et pyocyanique), toux de plus en plus fréquente, productive, crachats abondants, dyspnée permanente, cyanose, épuisement, encombrement respiratoire avec fièvre et parfois hémoptysies, dénutrition et amyotrophie, cœur pulmonaire chronique, hypercapnie et hypoxie cérébrale. Le pronostic individuel est difficile à établir ; il dépend de la date d'apparition des signes fonctionnels respiratoires (bronchorrhée) et de la présence de signes radiologiques permanents.

DIAGNOSTIC POSITIF

- **En période néonatale**, les avantages d'un dépistage systématique sont le traitement précoce des atteintes pulmonaire et pancréatique et la possibilité de donner un conseil génétique approprié aux parents :
La mesure de la trypsine immunoréactive dans le sang est la méthode utilisée actuellement : son taux est toujours très élevé ($> 900 \mu\text{g/l}$) chez les enfants atteints, même s'ils sont prématurés. Le taux de faux négatifs est de 10 %, de faux positifs de 1 à 2 % et **une confirmation par un test à la sueur est indispensable**. Après 6 mois, ce test n'a plus de valeur (faux négatifs ++).
- **Le test à la sueur** :
Il doit être pratiqué au moindre doute dans **un laboratoire de référence**.
Une augmentation du chlore au delà de 60 mEq/l est pathologique.
Des valeurs inférieures à 40 mEq/l sont normales.
En cas de valeurs intermédiaires, le test à la sueur doit être répété.
Des contrôles sont nécessaires après l'âge de 1 mois quand le test est fait au cours du premier mois de vie.
Deux ou trois tests concordants permettent d'affirmer le diagnostic.
- Une fois le diagnostic clinique établi, une recherche en biologie moléculaire doit être réalisée afin de **caractériser les mutations responsables**.

ENQUETE GENETIQUE

- **Maladie autosomique récessive**, sa fréquence en France et dans les populations européennes est d'environ 1/2500 naissances et 1 individu sur 25 est porteur sain.
- **La pénétrance** de l'affection est habituellement complète chez les homozygotes avec mutations sévères; néanmoins, **la sévérité est variable**: il existe des formes sans insuffisance pancréatique et des formes respiratoires frustes chez des patients adultes avec test à la sueur normal. Cette expressivité variable dépend de plusieurs facteurs encore mal déterminés (nature des mutations, gènes modificateurs, ...).
- **Le gène est localisé en 7q31**. Il code pour la protéine transmembranaire CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) qui est un canal chlore établissant un équilibre hydroélectrolytique de part et d'autre de la membrane. **Les mutations sont presque toujours des mutations ponctuelles** à l'origine d'une perte de fonction. **Plus de 1000 mutations différentes** sont actuellement connues. Certaines sont prédominantes ou relativement fréquentes, variant d'une population à l'autre. Il faut impérativement s'enquérir de l'origine géographique des couples (+++). En France, **la mutation $\Delta\text{F} 508$** (délétion du codon phénylalanine à la position 508) est prédominante (événement fondateur unique): 70 % des allèles mutés sont représentés par la mutation $\Delta\text{F} 508$; **sept mutations dépassent le seuil de 1 %** en France et les autres mutations sont très rares.
- **Des tests PCR** (kits) permettent de rechercher **les 29 mutations** les plus fréquentes en France.

CONSEIL GENETIQUE

- **Le risque est de 25% pour la descendance des couples hétérozygotes.**
- **La probabilité d'être hétérozygote est de 2/3 pour les frères et sœurs d'un sujet atteint.** La recherche de mutation est possible chez eux pour préciser leur statut et est facilitée par l'identification préalable des mutations en cause chez le malade. **Cette étude est surtout importante dans le cadre d'un projet parental** et elle doit être complétée, si le frère ou la sœur d'un patient est porteur, par la recherche de mutations chez le conjoint.
- Le risque pour la descendance d'un patient atteint de mucoviscidose dépend du statut du conjoint: s'il n'est porteur d'aucune mutation, le risque est très faible (mutation rare non détectée chez le conjoint du patient); s'il est hétérozygote, le risque est de 50%.
- Comme il existe toujours une **stérilité masculine** (par atrésie bilatérale des canaux déférents), le couple doit le plus souvent recourir à une **assistance médicale à la procréation**.
- **Un diagnostic prénatal ou pré-implantatoire** peut être envisagé si le couple a un risque de 50 ou 25%.

DIAGNOSTIC PRENATAL

- **Il est proposé aux couples hétérozygotes par biopsie de villosités choriales à 12 semaines d'aménorrhée** pour étude de l'ADN fœtal avec recherche des mutations si celles-ci ont été préalablement identifiées et/ou analyse indirecte familiale (avec étude antérieure de la famille qui doit être informative) avec les polymorphismes intragéniques si la/les mutations n'ont pas été identifiées.
- **Si le diagnostic prénatal par biologie moléculaire est impossible** (mutations non connues, absence d'informativité par une analyse familiale indirecte), une **amniocentèse** peut être réalisée à **18 semaines pour dosage des isoenzymes de la phosphatase alcaline dans le liquide amniotique**. Un taux normal permet d'éliminer une mucoviscidose. Un taux effondré peut correspondre à une mucoviscidose, mais aussi à une autre pathologie (faux positif) telle qu'une trisomie 21, une affection virale, ... Dans cette situation, **un caryotype doit donc toujours être effectué**.
- **La découverte d'une hyperéchogénicité intestinale** en l'absence d'antécédents familiaux de mucoviscidose doit faire rechercher cette affection dont le risque est estimé à environ 5 % :
 - . A 18 semaines, un dosage d'enzymes dans le liquide amniotique associé à une recherche de mutations peut être effectué.
 - . Après 20-22 semaines, seule la recherche de mutations est possible (le taux d'enzymes n'a plus de valeur) ; si une seule mutation est retrouvée, une recherche plus exhaustive d'une éventuelle deuxième mutation est nécessaire ; si aucune mutation n'est retrouvée, le diagnostic de fibrose kystique est peu probable mais il ne peut être exclu (origine ethnique ; exhaustivité de la recherche des mutations).

PRISE EN CHARGE

- Kinésithérapie respiratoire quotidienne ; aérosols
- Antibiothérapie en cas d'infection
- Oxygénothérapie
- Mesures d'ordre diététique (régime hypercalorique et normolipidique, vitaminothérapie)
- Extraits pancréatiques
- Une greffe pulmonaire et éventuellement hépatique peut être nécessaire.

L'ensemble du traitement doit tenter de respecter la qualité de vie de l'enfant, si possible dans sa famille, avec le secours des centres spécialisés quand les soins l'imposent.

Soutien psychologique de l'enfant et de sa famille.

Prise en charge pluridisciplinaire.

DEPISTAGE NEONATAL

- **Un dépistage néonatal** de la mucoviscidose a été mis en place en 2002 en France basé sur le **dosage de la trypsine immunoréactive sur une goutte de sang séché** (conjointement avec les dépistages systématiques de phénylcétonurie, d'hypothyroïdie et d'hyperplasie congénitale des surrénales).
- **Le but de ce dépistage est :**
 - . **un diagnostic précoce** qui doit permettre une **prise en charge thérapeutique très précoce** et une meilleure espérance de vie.
 - . **une détection des couples à risque** (conseil génétique pour une grossesse ultérieure).
- **Les nouveau-nés avec un taux élevé** (0,5 à 1% des naissances) **sont testés pour les mutations les plus fréquentes.**

L'enfant qui a deux mutations est atteint. L'enfant qui n'en a aucune a une probabilité faible d'être atteint ; celui qui en a une peut soit être atteint (deuxième mutation non détectée), soit être hétérozygote (suivi ++ ; inquiétude des parents ++).

Les enfants avec deux mutations ou une seule auront un test à la sueur et une prise en charge s'ils sont atteints. Si aucune mutation n'est retrouvée, un contrôle de la trypsine est fait sur sang séché. Si le taux reste élevé, des investigations sont nécessaires dans un des « Centres de Ressources et de Compétences » de prise en charge de la mucoviscidose.