

◆ Conseils de prise en charge de la mucoviscidose pour le gastroentérologue adulte

Rédacteurs : Jacques Moreau (Toulouse) Vinciane Rebours (Clichy-la-Garenne)

Maladie génétique autosomique récessive liée aux mutations du gène codant pour la protéine CFTR (canal chlorure) (chromosome 7). L'incidence en France varie de 1/2500 à 1/10000. La prévalence est de l'ordre de 6000 malades et de 2 millions de porteurs hétérozygotes sains. Le sex-ratio est proche de 1, en revanche, l'atteinte est souvent plus grave chez les femmes.

La mutation c.1521_1523del (F508del) est la plus fréquente et concerne 70 à 75 % des patients en France mais plus de 2000 mutations ont été décrites. Les mutations rendent partiellement compte de la variation de l'expression clinique qui dépend du type de mutation, du caractère homo ou hétérozygote, complexe ou non. Il existe une classification fonctionnelle des mutations (6 classes) peu utilisée car les répercussions fonctionnelles ne sont pas connues pour toutes les mutations. La classification utilisée en routine pour le diagnostic et le conseil génétique, est une classification dite phénotypique (classes A à D), s'appuyant sur des données épidémiologiques, cliniques, électro-physiologiques et génétiques. Les différentes classes sont : les mutations « CF » (A), associées à des formes classiques de mucoviscidose et dont l'effet délétère est supposé ou démontré ; les mutations « CFTR-RD » (B) dont l'effet délétère est supposé modéré ou mineur, non présentes seules chez les patients atteints de mucoviscidose ; les mutations à « Large spectre » (AB) trouvées à la fois chez des patients atteints de mucoviscidose (souvent modérée) et des patients atteints de forme mono-symptomatique ; les variations de séquence neutre ou sans impact clinique reconnu (C) et les variations de séquence de signification clinique inconnue (D).

Quand évoquer le diagnostic ?

Le dépistage néonatal systématique instauré depuis fin 2002, repose sur le dosage de la Trypsine (TIR) dans les 3 premiers jours de vie. S'il est anormalement élevé, il sera couplé à un test ADN.

Si le diagnostic n'a pas été fait à la naissance, il faut y penser chez l'adolescent ou l'adulte jeune devant :

- des douleurs abdominales chroniques inexpliquées,
- une dénutrition et *a fortiori* un syndrome de malabsorption avec stéathorrhée,
- des épisodes de pancréatites aiguës légères à modérées qui ne s'observent que chez les «suffisants pancréatiques » (Ex. : ΔF508/A455E env.3 %),
- une invagination intestinale aiguë et/ou un syndrome d'obstruction distale (SOID),
- un mucocèle appendiculaire (très évocateur),
- un reflux gastro-oesophagien persistant,
- des anomalies du bilan hépatique inexpliquées chez l'enfant et l'adolescent
- une ostéoporose,
- plus rarement chez l'adulte un prolapsus rectal.

Il faut rechercher des antécédents familiaux et des manifestations extra-intestinales :

- épisodes bronchitiques à répétition,
- sinusite chronique et polypose nasale,
- stérilité masculine (liée à l'agénésie des canaux déférents).

Comment faire le diagnostic ?

La mucoviscidose dans sa forme classique se caractérise par une atteinte sévère multifonctionnelle, associant des signes respiratoires, pancréatiques à type d'insuffisance pancréatique exocrine (IPE), gastro-intestinaux, et une infertilité masculine.

Les critères du diagnostic positif sont :

- une ou plusieurs caractéristiques phénotypiques, ou un antécédent familial de mucoviscidose dans la fratrie ou un résultat positif du test de dépistage néonatal,

ET la démonstration d'une anomalie liée au dysfonctionnement de la protéine CFTR, c'est-à-dire :

- un test de la sueur positif,
- ou 2 mutations identifiées du gène *CFTR*
- ou une différence de potentiel trans-épithélial nasal pathologique.

Si la plupart des patients présentent une forme multi-systémique et sévère de la maladie, il existe des présentations plus modérées ou monosymptomatiques, n'ayant pas le même pronostic. Le terme de *CFTR-related disease* (CFTR-RD) ou «pathologie liée à CFTR», désigne une nouvelle entité clinique associée à un dysfonctionnement de CFTR, sans les critères du diagnostic positif de la mucoviscidose. Cette entité comprend l'infertilité masculine par agénésie bilatérale des canaux déférents, la pancréatite chronique, la dilatation distale des bronches, ou la polypose naso-sinusienne

Remarque :

- Test de la sueur : chlore sudoral > à 80 mmol/l chez l'adulte. On exige 2 tests positifs.
- Mesure des différences de potentiel transépithélial (ddp) nasales (-53+/-1.8 mV en moyenne).
- Etude génétique : les laboratoires ne testent le plus souvent que les 33 mutations les plus fréquentes.

Prise en charge :

- Un conseil génétique et une inscription du patient dans le réseau d'un centre référent en mucoviscidose sont hautement recommandés.
- Elle doit être multidisciplinaire : pneumologue et hépato-gastroentérologue en particulier
- **Un bilan biologique complet 2 fois/an pour corriger d'éventuelles carences nutritionnelles, électrolytiques, oligoélémentaires et vitaminiques (ADEK)**
- La prescription d'un régime normolipidique
- La correction d'une IPE par des extraits pancréatiques de 25000 UI à 75000 UI par repas (à prendre AU MILIEU et en fin de repas)
- La surveillance de la glycémie et la correction d'un diabète
- Une bonne hydratation et l'utilisation de mucolytiques et de laxatifs à base de PEG pour limiter le risque de SOID. Dans les formes sévères, l'obstruction sera traitée en hospitalisation
- Un bilan hépatique : en cas d'anomalies du bilan hépatique, une échographie annuelle est préconisée et l'acide ursodésoxycholique (AUDC) peut être prescrit.