



La mucoviscidose, un paradigme pour la médecine actuelle

Rev Med Suisse 2011 ; 7 : 802-7

J.-M. Tschopp

Pr Jean-Marie Tschopp
Centre valaisan de pneumologie
Département de médecine interne
CHCVs
3963 Montana
jean-marie.tschopp@hopitalvs.ch

Cystic fibrosis, a paradigm for modern medicine

Cystic fibrosis is the most frequent and severe genetic disorder in caucasian children. It is a multisystemic disease progressively involving many organs. Patients' survival was poor most of them dying as children. There has been now however an important improvement of prognosis. The median survival is 38 years today.

Such a progress is related to comprehensive care based not only on scientific research but multidisciplinary clinical approach implying physicians and paramedics. Moreover pediatricians stimulated already in the 1960s patient autonomy by supporting national and international patients organisations. This approach has greatly contributed to increase the visibility of this disease and its support in our society.

Cystic fibrosis is a paradigm for improving care of chronic diseases in medicine.

La mucoviscidose est la maladie génétique la plus fréquente et la plus sévère touchant les enfants de race blanche. Elle touche l'ensemble de l'organisme avec développement de multiples comorbidités. Son pronostic peut être sévère. Cette maladie est aujourd'hui mieux maîtrisée; la survie médiane actuelle des patients atteint environ 38 ans.

Ces résultats remarquables sont dus à une approche associant travaux de recherches scientifiques et tâtonnements cliniques multidisciplinaires. De plus, dès 1960, les pédiatres ont stimulé l'autonomie de ces patients, soutenant le développement d'organisations de patients aux niveaux national et international, ce qui a augmenté la visibilité de la mucoviscidose et son soutien dans notre société.

Il y a là un paradigme pour la prise en charge des maladies chroniques.

INTRODUCTION

Il ne se passe pas de jour sans que l'on ne remette en question la médecine actuelle¹ avec, très souvent, des propositions pour améliorer ses performances basées fréquemment, hélas, sur

des critères uniquement économiques. Depuis deux décennies, il y a une foison d'ouvrages sur la qualité de la médecine, sur le fonctionnement du corps médical.²⁻⁴ Plus récemment, des voix s'élèvent pour insister sur la mise en évidence du sens des valeurs, comme rappelé dans un récent éditorial.⁵

Les défis actuels de la médecine sont de deux ordres: croissance importante des coûts, due à l'augmentation des prestations techniques, accroissement jamais égalé dans l'histoire humaine de la longévité de la population occidentale, avec comme corollaire, une augmentation importante de la population vieillissante.⁶ Cette amélioration de l'espérance de vie nous oblige à faire face à un problème de taille, la prise en charge de maladies chroniques de plus en plus fréquentes. Souvent, par euphémisme, on préfère parler de maladies de longue durée. Fausse pudeur verbale, le mot chronique impliquant en soi la «non-guérison» de l'affection.⁷

Les praticiens le savent: ce sont majoritairement les personnes au-delà de 50 ans qui constituent le tout-venant de leur consultation de médecine générale. Avoir présenté un infarctus, une attaque cérébrale, une décompensation diabétique ou de BPCO, constitue un événement aigu qui ne peut, cependant, que s'inscrire dans la durée. L'épisode aigu est le révélateur d'une pathologie de vieillissement ou de dégénérescence nécessitant, en plus de la prise en charge aiguë, une *stratégie de prise en charge au long cours du malade*.

La mucoviscidose frappe le patient à la naissance dans la majorité des cas. Le malade et sa famille sont alors contraints de développer des mécanismes d'adaptation. Il en va de leur survie. Ces patients ont un parcours de vie avec de nombreuses comorbidités, vu que la majorité des malades atteint l'âge adulte.

Du modèle développé pour améliorer la prise en charge de la mucoviscidose, nous avons beaucoup à apprendre aussi bien des pédiatres que des malades eux-mêmes. Déjà, à la fin des années 60, ces médecins ont développé une approche globale et pluridisciplinaire du patient permettant de concilier approches



scientifiques et réponses aux besoins de ces malades, en créant des *équipes intégrées* associant infirmières, physiothérapeutes et travailleurs sociaux.

L'espérance de vie de la mucoviscidose n'a cessé de s'améliorer. Nous allons ici tenter de jeter un regard sur l'évolution spectaculaire de la mucoviscidose au cours du XX^e siècle, pour en tirer quelques enseignements pour la médecine de notre XXI^e siècle débutant.

MUCOVISCIDOSE ET ÉPIDÉMIOLOGIE

La mucoviscidose est la maladie génétique la plus fréquente touchant environ une naissance sur 2000, dans la population blanche. Elle se transmet sur le mode autosomal récessif. La survie ne dépassait pas l'âge de 5 ans il y a un demi-siècle, pour atteindre actuellement une médiane de survie de plus de 35 ans. Pour cette raison, pendant une grande partie du XX^e siècle, cette maladie était considérée comme une maladie pédiatrique de très mauvais pronostic, les patients décédant, soit de malnutrition, soit d'insuffisance respiratoire, soit des deux à la fois.

Actuellement, vu l'augmentation de la survie, avec une espérance de vie à la naissance dépassant 40 ans, la population adulte est supérieure en nombre à la population pédiatrique (figure 1, vignette clinique).

HÉRÉDITÉ

Le gène de la mucoviscidose est situé sur le chromosome 7. Il a été découvert en 1989.⁸ Des mécanismes inhibiteurs et activateurs différents, selon les mutations rencontrées, vont aboutir à la production d'une protéine CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator) non fonctionnelle. Elle possède les caractéristiques d'un canal ionique; elle est située dans la membrane apicale des cellules exocrines des épithéliums de nombreux organes, que ce soit le poumon, les glandes sous-muqueuses du pancréas, l'intestin proximal, les glandes salivaires, l'épididyme et les canaux déférents, les canaux hépatiques de la vésicule biliaire, voire même les tubes collecteurs du rein.⁹ En d'autres termes, au cours de la mucoviscidose, les dysfonctions de la protéine CFTR induisent un défaut de sécrétion des ions chlorures avec pour conséquence la production de mucus déshydraté favorisant de nombreux dysfonctionnements systémiques.

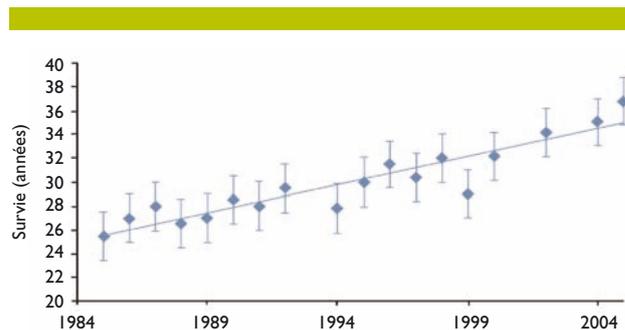


Figure 1. Survie actuelle médiane de la mucoviscidose (Adapté des données de la Cystic Fibrosis Foundation, 2002).

Vignette clinique

Nadine 42 ans, 42 ans avec sa maladie

- Naissance: iléus méconial. Diagnostic de mucoviscidose (test à la sueur fortement positif)
- 12 ans: baisse de la courbe de poids et de croissance. Stéatorrhée malgré la prise d'enzymes pancréatiques et d'une substitution multivitaminique
- 14 ans: diabète exigeant un traitement insulinique. Dyspnée à l'effort. VEMS à 50% de la valeur normale
- 16 ans: pneumothorax droit. Expectorations purulentes nécessitant deux séances de physiothérapie quotidiennes. Traitement par inhalation quotidienne de DNase (Pulmozyme). Cultures positives pour staphylocoque doré. Nombreux traitements antibiotiques ambulatoires
- 18 ans: péjoration importante des fonctions pulmonaires (VEMS = 37%). Découverte de *Pseudomonas aeruginosa* dans les expectorations nécessitant un traitement bisannuel d'antibiotiques intraveineux
- 19 ans: maturité classique
- 23 ans: diplôme d'interprète. La patiente travaille à 100% en faisant des travaux de traduction à domicile. A 32 ans, elle gravit le Bishorn (4150 m) avec des collègues mucoviscidosiques et un bon encadrement médical
- Dès 2001, elle s'administre elle-même deux fois par an des antibiotiques intraveineux à domicile

DYSFONCTION DU CFTR: MANIFESTATIONS CLINIQUES DE LA MUCOVISCIDOSE

Les manifestations cliniques sont nombreuses et constituent en soi une maladie systémique, accompagnée de très nombreuses comorbidités (tableau 1).

Manifestations respiratoires

L'atteinte respiratoire est quasi constante et conditionne le pronostic. On assiste à de nombreuses poussées de surinfections bronchiques, accompagnées d'une aggravation de la symptomatologie respiratoire et de l'état général.

Ces malades développent fréquemment des pneumothorax et parfois des hémoptysies massives. La radiographie montre des lésions variées, avec distension thoracique, hyperclarté des champs pulmonaires, atélectasies segmentaires ou sous-segmentaires, accompagnées de nombreuses lésions kystiques, d'où le nom utilisé par les Anglo-Saxons de «cystic fibrosis».

On assiste à une péjoration des fonctions pulmonaires

Tableau 1. Dysfonctionnement de la protéine CFTR (Cystic fibrosis transmembrane regulator)

Mucus anormal

- Bronches: défaut d'absorption des ions chlorures → défaut de clairance mucociliaire → infections pulmonaires à répétition
- Pancréas: diminution des sécrétions pancréatiques → insuffisance exocrine puis endocrine
- Tube digestif: mucus épais → iléus méconial → malabsorption
- Voies biliaires: lithiase biliaire → cirrhose biliaire
- Glandes sudoripares: perte de sel → déshydratation
- Canaux déférents: atrésie des canaux → stérilité masculine, mais pas féminine



avec le temps et ce malgré les traitements antibiotiques répétés.

Le patient, d'abord infecté par des germes banals, se voit lentement colonisé par différents germes, dont le *Pseudomonas aeruginosa*, qui est un facteur de très mauvais pronostic.^{9,10} Les malades peuvent encore être infectés par des champignons, ce qui va constituer, parfois, une aspergillose broncho-pulmonaire allergique, évoluant parfois vers une aspergillose invasive.

Manifestations digestives

Les manifestations digestives sont de trois ordres, à savoir: insuffisance pancréatique exocrine ou endocrine, atteinte gastro-intestinale et atteinte hépato-biliaire.

En ce qui concerne l'insuffisance pancréatique exocrine, on la retrouve chez 80% des patients adultes; elle est actuellement bien contrôlée par une supplémentation en extraits pancréatiques. Cependant, les patients peuvent développer des pancréatites aiguës. L'extension de la fibrose du pancréas aux îlots de Langerhans peut être responsable d'un diabète. A l'âge adulte, ce diabète se retrouve chez environ un tiers des patients.

Pour l'atteinte gastro-intestinale, on sait qu'environ un patient sur six développe un iléus méconial à la naissance ou, plus tard, un iléus stercoral qu'on appelle aussi syndrome d'obstruction intestinale distale (SOID). Il ne faut pas oublier l'existence de cette affection devant un patient présentant des douleurs abdominales, de façon à éviter une intervention chirurgicale intempestive. L'atteinte hépato-biliaire peut exister chez ces patients avec développement, parfois, d'une cirrhose.

Ces atteintes digestives multiples sont responsables de troubles nutritionnels dus essentiellement à la mauvaise digestion des graisses alimentaires, mais aussi à l'augmentation des besoins énergétiques, due à l'inflammation chronique.¹¹

Autres manifestations de la maladie

Ces patients présentent souvent des rhinopharyngites et des sinusites chroniques.

Du point de vue des manifestations génitales, les hommes sont stériles dans la majorité des cas, en raison d'une azoospermie obstructive par atrésie des canaux déférents des vésicules séminales. Il n'y a pas d'anomalie au niveau de l'appareil génital féminin. Cependant, les femmes avec mucoviscidose présentent une fertilité diminuée, mais elles peuvent envisager une grossesse.

TRAITEMENT DE LA MUCOVISCIDOSE

La mucoviscidose est une maladie multisystémique accompagnée de ce fait de très nombreuses comorbidités. Cette maladie était considérée comme toujours mortelle dans la petite enfance. Les pédiatres auraient pu rester les bras ballants et se contenter d'accompagner les jeunes enfants atteints de mucoviscidose vers une issue fatale rapide. Curieusement, il en a été tout autrement alors que le défi d'aider ces enfants à survivre au-delà de quelques années pouvait paraître insurmontable. Dès 1940, on a assisté à une lutte pour améliorer progressivement la survie de ces malades (tableau 2). Les pédiatres ne se sont pas contentés

Tableau 2. Histoire de la mucoviscidose: quelques repères

1940

- Découverte des antibiotiques

1950

- Test à la sueur
- Drainage postural
- Iléus méconial
- Cirrhose hépatique

1960

- Développement de programmes de prise en charge globale
- Mise sur pied d'organisations contre la mucoviscidose aux niveaux national et international

1970

- Mise en évidence du rôle important de l'affection à *Pseudomonas* et de la nutrition en inventant des enzymes résistant à l'acidité gastrique

1982

- Physiothérapie
- Combinaison d'antibiotiques (carbénicilline + aminoside)
- Début de la transplantation pulmonaire
- Prise en charge plus agressive au niveau nutritionnel

1989

- Identification du gène

2010

- Premier médicament corrigeant le défaut génétique et administrable per os

uniquement d'affiner le diagnostic de la mucoviscidose. Ils ont développé des stratégies toujours plus efficaces contre les complications rencontrées.

Plus important, dès 1960, ils ont développé une *approche en partenariat*, en stimulant le développement de sociétés nationales et internationales contre la mucoviscidose, aussi bien en Europe qu'aux Etats-Unis. En d'autres termes, ils ont développé une approche globale multidisciplinaire de cette maladie illustrée d'ailleurs par le rôle de leader qu'a joué le Centre de ressources et de compétence pour la mucoviscidose de Cleveland aux Etats-Unis.¹²

La prise en charge moderne des patients avec mucoviscidose s'appuie sur une équipe soignante multidisciplinaire qui fonctionne en réseau, d'une part avec d'autres services hospitaliers, d'autre part avec les médecins installés en ville. Les patients sont vus régulièrement en consultation, avec bilan annuel extensif permettant un bon suivi des complications et des cures d'antibiotiques régulières. Il y avait là, déjà en 1964, une approche moderne en réseau, basée sur trois piliers (tableau 3).

Tableau 3. Les trois piliers du traitement de la mucoviscidose

1. Le patient et sa famille en tant que partenaires
2. Prise en charge multidisciplinaire en réseau
3. Prise en charge des patients s'appuyant sur des organisations de patients nationales et internationales



PRISE EN CHARGE DE LA MUCOVISCIDOSE, UN PARADIGME POUR LA MÉDECINE ACTUELLE

Reste à répondre à la question initiale: en quoi le modèle de la prise en charge de la mucoviscidose nous offre-t-il des pistes intéressantes pour nous aider à améliorer la prise en charge des patients souffrant de maladies chroniques avec polymorbidités?

Depuis plus de 50 ans, les pédiatres ont effectué un travail de longue haleine permettant d'améliorer le pronostic des patients et les faire atteindre l'âge adulte; il y a en effet, actuellement, davantage de patients qui sont pris en charge dans des centres spécialisés pour mucoviscidose «adultes» que dans des centres spécialisés pour mucoviscidose «enfants».¹²

On pourrait objecter qu'ils avaient la tâche facile, étant donné que les parents, vivant la situation dramatique de leur jeune enfant, suivaient fidèlement les conseils donnés par les médecins. C'est oublier que ces malades, pour survivre, devaient avoir une observance thérapeutique excellente dans de multiples domaines. Ayant travaillé il y a plusieurs décennies au Brompton Hospital, j'ai pu voir, déjà à l'époque, que ces malades consacraient plus de trois heures par jour à leur traitement. Il s'agissait là d'une exigence thérapeutique que l'on rencontre rarement en médecine de l'adulte. Il y avait donc un véritable défi relevé

avec brio et avec les résultats que l'on sait. De plus, les cliniciens se sont vus confrontés dès les années 1980 à un problème difficile, à savoir comment rendre ces malades autonomes et indépendants de leurs parents, afin qu'ils continuent leur traitement avec efficacité, d'abord durant leur adolescence, puis à l'âge adulte. Il existe une littérature pédiatrique abondante, consacrée à l'observance thérapeutique.^{13,14}

Il faut être à l'écoute des patients, leur donner un feedback sur leurs résultats, les écouter avec empathie et les aider à acquérir une autonomie en dépassant les obstacles auxquels ils sont confrontés.¹⁵

CONCLUSION

La prise en charge de la mucoviscidose est l'exemple même du traitement d'une maladie chronique, le patient naissant avec sa maladie qui va, en compagnie fidèle, le suivre jusqu'à sa mort. Comme le disait un patient, «je suis aussi âgé que ma mucoviscidose».

De maladie infantile au pronostic sombre, la majorité des patients avec mucoviscidose atteint actuellement l'âge adulte. Ce progrès étonnant est dû à de multiples facteurs: nombreux travaux de recherche, aussi bien en médecine fondamentale que dans le domaine de la recherche clini-



Figure 2. Bulletin national (à droite) et international (à gauche) des associations de patients avec mucoviscidose



que, attention soutenue aux besoins des malades et à leur vécu quotidien, que ce soit dans l'enfance, pendant la période agitée de leur adolescence, puis dans leur vie adulte. Et pourtant, il faut le reconnaître: la mucoviscidose avait un pronostic tout aussi sombre que certains cancers que l'on rencontre fréquemment actuellement.

Il y a là une dynamique médicale ignorée de la médecine interne jusqu'à tout récemment. Les organisations de patients aux niveaux national et international y ont joué un rôle majeur, non seulement de soutien aux malades et à leur famille, mais de lobbying intelligent,^{16,17} permettant de faire pression sur nos sociétés pour reconnaître cette maladie, en assurer les prestations et recueillir des fonds de recherche par des campagnes bien ciblées (figure 2).

La mucoviscidose est un paradigme pour la médecine moderne. Nous pouvons travailler en partenariat et avec succès. Le modèle de la médecine paternaliste est mort, en dehors des urgences vitales qui constituent seulement une petite partie des maladies chroniques. ■

Implications pratiques

- > La mucoviscidose est la maladie génétique la plus grave en termes de sévérité, puisqu'elle frappe les enfants dès leur plus jeune âge
- > Les pédiatres ont d'emblée développé une double lutte contre cette maladie, effectuant des travaux scientifiques réguliers d'une part, suivant au mieux ces patients dans une approche clinique globale, d'autre part
- > Cette approche globale, développée d'abord à Cleveland déjà en 1964, comportait plusieurs volets: mettre le patient et sa famille au centre, travailler en équipe pluridisciplinaire, non seulement médicale, mais aussi paramédicale, stimuler l'autonomie des patients et de leur famille en créant des organisations nationales et internationales contre la mucoviscidose, ce qui a permis d'améliorer la visibilité sociale de ces malades et le soutien politique qui en découle
- > Cette approche de pionnier constitue un paradigme pour la médecine moderne: elle a amené des progrès spectaculaires dans la prise en charge de la mucoviscidose

Bibliographie

- 1 Kleiber C. Questions de soins. Essai sur l'incitation économique à la performance dans les services de soins. Lausanne: Payot, 1989.
- 2 Wenzel RP. Assessing Quality Health Care. Perspectives for Clinicians. Baltimore: Williams & Wilkins Editor, 1992.
- 3 Organisation Mondiale de la Santé. Rapport sur la santé dans le monde. Pour un système de santé plus performant, OMS, 2000.
- 4 Schneider PB. Regards discrets et indiscrets sur le médecin. Fribourg: Masson, 1991.
- 5 Lee T. Putting the value framework to work. N Engl J Med 2010;326:2481-3.
- 6 Office Fédéral de la Statistique (OFS), Neuchâtel.
- 7 World Health Organization Regional Office for Europe, Copenhagen. Health promotion and chronic illness. Discovering a new quality of health. Kaplun Annette, Editor, WHO regional publications. European series: No. 44, 1992.
- 8 Kerem B, Rommens JM, Buchmann JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: Genetic analysis. Science 1989;245:1073-9.
- 9 * Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. Am J Respir Crit Care Med 2006;173:475-82.
- 10 Nixon GM, Armstrong DS, Carzino R, et al. Clinical outcome after early Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis. J Pediatr 2001;138:699-704.
- 11 Magoffin A, Allen JR, McCauley J, et al. Longitudinal analysis of resting energy expenditure in patients with cystic fibrosis. J Pediatr 2008;152:703.
- 12 Hodson M, Geddes D, Bush A. Cystic fibrosis. Third edition. London: Arnold, 2007.
- 13 ** Duff AJA, Lateford GJ. Motivational intervention for adherence problem in cystic fibrosis. Ped Pulmonology 2010;45:211-20.
- 14 * Tuchmann LK, Schwartz LA, Sawicky GS, Britto MT. Cystic fibrosis and transition to adult medical care. Pediatrics 2010;125:566-86.
- 15 ** Dziuban EJ, Saab-Abazeed L, Chaudhry SR, Streetman DS, Nasr SZ. Identifying barriers to treatment adherence and related attitudinal patterns in adolescents with cystic fibrosis. Ped Pulmonology 2010; 45:450-8.
- 16 www.cfch.ch
- 17 www.cff.org

* à lire
** à lire absolument