

Avertissement : notes prises au vol... erreurs possibles... prudence !

Mardi 13 septembre 2011

Hôpital cantonal de Genève

Dépistage néonatal de la mucoviscidose

Prof. C. Barazzone-Argiroffo

Mais pourquoi donc nous parler des nouveaux-nés ? nous ne sommes pas concernés... et pourtant la s?ur d'une de vos patientes qui est elle-même enceinte, vient d'accoucher d'une petite fille chez laquelle le diagnostic de mucoviscidose a été posé. Que lui dire, que lui conseiller, quels sont les risques que son bébé soit atteint de la maladie... Nous sommes tous d'un silence éloquent... nous ne savons pas...car nous n'avons pas encore écouté ou lu la chronique du mardi...

En effet la mucoviscidose est la maladie héréditaire la plus fréquente en Suisse, elle touche 1/2500 naissance et 40 nouveaux-nés sont porteurs de la maladie chaque année en Suisse.

C'est une maladie qui touche l'épithélium respiratoire (bronches), digestif (pancréas) et les organes de la reproduction masculins (testicules).

C'est une affaire de caucasiens surtout, c'est-à-dire Amérique du Nord, Europe (au sens large) et Australie.

La maladie a été décrite par Fanconi en 1935 sous le nom de «fibrose kystique du pancréas».



En 1944, les symptômes sont décrits et on parle de «Mucoviscidose» (Farber)

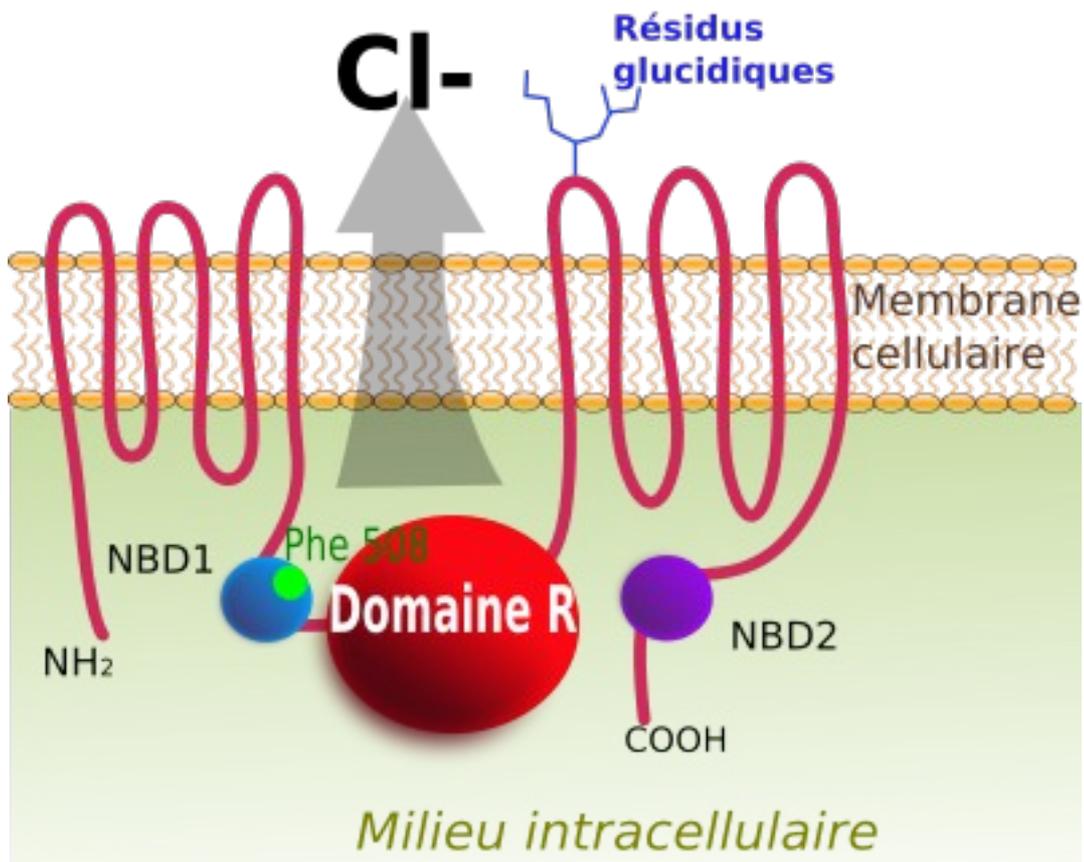
En 1953, on découvre le test à la sueur qui est le diagnostic avec sa teneur élevée en chlore (> 60mmol/l) .

En 1985, le gène mutant est localisé sur le chromosome 7 ainsi que la protéine manquante : la [protéine CFTR](#) (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator).

Cette mutation se transmet selon le mode mendélien récessif classique, c'est-à-dire que si chaque parent est porteur sain, 25% des enfants vont avoir deux allèles sains donc être sain, 50% vont avoir un allèle sain et un allèle malade donc être porteur sain, et 25% vont avoir 2 allèles malades et avoir la maladie.

Il semble qu'un individu sur 25 (1/25) soit un porteur sain donc que le risque que 2 porteurs sains se rencontrent est de $(1/25) \times (1/25)$ ensuite en divisant ce chiffre par 4 on devrait aboutir à 1/2500 malades si j'ai bien compris (j'ai pas vérifié...) mais c'est vrai que c'est beaucoup 1/25...

Donc revenons au gène CFTR qui est une protéine transmembranaire (en rouge) et qui fonctionne comme un canal chlore (le point vert c'est le site le mutation F508, la plus fréquente).



Donc il y a trop de sel dans le mucus, il est trop épais, ça fait des bouchons, ça s'infecte dans les poumons et ça fait des occlusions intestinales plus bas, sans parler de la malabsorption/maldigestion (enzymes pancréatiques inopérantes) et de la difficulté à prendre du poids.

Même si 90% des mucoviscidose est diagnostiqué dans l'enfance, il y en a quand même 10% qui est diagnostiqué à l'âge adulte.

En 1940, un enfant atteint de cette maladie arrivait à peine à la 1^{ère} année de vie, mais depuis la supplémentation en enzymes pancréatiques (1960), l'antibiothérapie intensive (1980), les aérosols antibiotiques (1990), les patients atteignent l'âge de 40 ans...

Le diagnostic repose sur 2 tests à la sueur pathologiques ($Cl^- > 60 \text{ mmol/l}$) ou par la détection de 2 mutations connues du gène CFTR.

Mais attention, il y a plein de mutations différentes plus ou moins rares, et il y a des formes frustes appelées les CFTR related disorders qui sont des mucoviscidoses moins sévères que les autres et qui peuvent se manifester par une bronchite chronique, une polypose nasosinusienne, sans insuffisance pancréatique.

Il y a aussi des hommes qui ont une azoospermie et une absence de canal déférent et qui n'ont qu'une mutation...

Maintenant qu'en est il du dépistage anténatal ?

On ne le fait pas car la tâche est impossible... Il y a plus de 1000 mutations connues à ce jour, il faudrait faire une amniocentèse ou une choriocentèse à toutes les mères... ça ne va pas... de plus il semble que la corrélation entre génotype et phénotype ne soit pas bonne.

Donc on s'intéresse au dépistage néonatal, c'est-à-dire que comme il y a déjà le test de Guthrie pour la phénylcétonurie (et d'autres), on en a rajouté un depuis janvier 2011.

Cela se fait déjà en France, en Allemagne et en Autriche (pour ne parler que de nos voisins).

Qu'est-ce qu'on mesure ?

D'une part, la TIR qui est la trypsine immunoréactive qui passe dans le sang lorsque les canaux excrétoires du pancréas sont bouchés ainsi que les 7 mutations les plus fréquentes en Suisse.

Avec ces 2 tests, on devrait dépister plus de 95% des malades en Suisse.

Est-ce que ça sert à quelque chose de diagnostiquer une mucoviscidose à 15 jours de vie plutôt que d'attendre les 1ers symptômes à un an ?

Du point de vue nutritionnel, oui, c'est mieux, une étude l'a prouvé.

Du point de vue des fonctions pulmonaires, de l'espérance de vie, de la mortalité, des fonctions cognitives, du psychisme... on ne sait pas encore... il faudra le prouver... On ne sait pas non plus si pour les familles c'est mieux ou pas...

On nous donne 2 exemples...

Le 1^{er} est l'histoire d'un petit garçon né le 28.12.2010 et dont le dépistage montre un taux de TIR trop élevé et dont le test à la sueur confirme l'existence d'une mucoviscidose.

Ce nouveau-né va être rapidement pris en charge de façon multidisciplinaire, il sera malgré tout en-dessous de sa courbe de croissance (-1,5DS) à 8 mois et aura déjà des staph dorés et de l'hémophilus dans ses poumons avec des encombrements récurrents, mais malgré tout, on peut penser que son diagnostic précoce va lui être plutôt favorable.

Un 2e cas d'un garçon né le 7.1.2011 a lui aussi un TIR trop élevé, mais son test à la sueur est normal. Il est probable qu'il est un porteur sain et qu'il va présenter un CFTR related disorder.

Légalement on n'a pas le droit de lui faire un test génétique sans consentement.

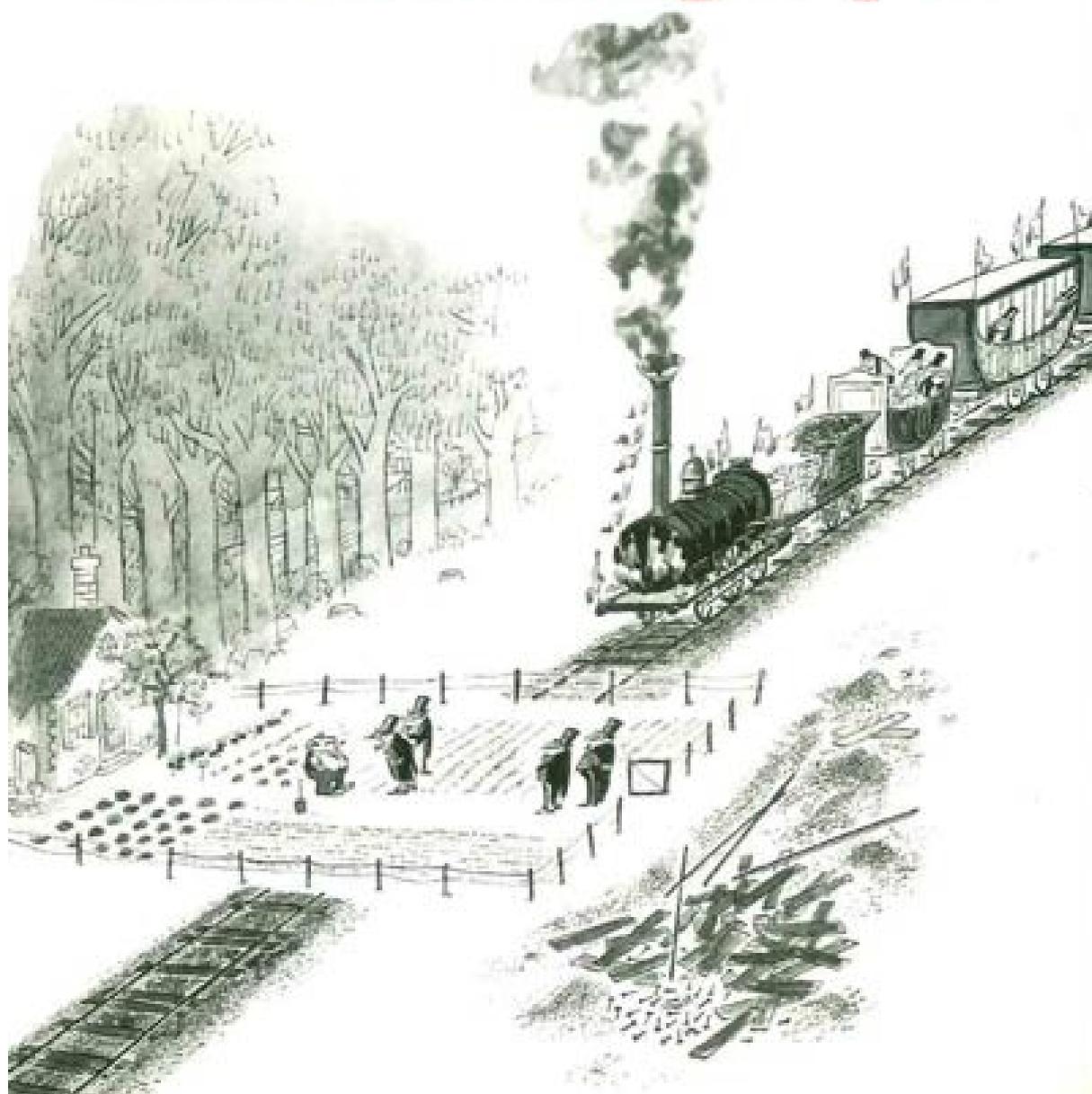
Et là se pose la question sur ce qu'il faut faire, ce qu'il faut dire, que conseiller etc... Pour le moment, rien n'est vraiment prévu...

En plus de ça pour simplifier, probablement que la plupart des porteurs sains ne sont pas diagnostiqués car ils n'ont même pas un TIR anormal.

Donc rien n'est simple, mais tout ça nous a été exposé avec grande finesse et grande clarté... merci...

Sempé

Tout se complique



Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan
ericbdh@hin.ch
transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch