

# Ce n'est pas une mucoviscidose: Mauvaise nouvelle?

Isabelle Fajac  
Hôpital Cochin, Paris, France

12<sup>èmes</sup> Journées Scientifiques de la  
Société Française de la Mucoviscidose  
Paris – 31 mars 2017



# Ce n'est pas une mucoviscidose...

... et c'est une mauvaise nouvelle!  
Pour le patient et/ou pour le médecin?

Deux circonstances:

- ✓ Annulation d'un diagnostic de mucoviscidose
- ✓ Les symptômes ressemblent mais ce n'est pas une mucoviscidose

# Annulation d'un diagnostic de mucoviscidose: est-ce fréquent?

- ✓ 1990 dans Registre américain CFF: 17.767 patients: 0.5%
- ✓ 2007-2016 dans Registre français: 6.000 patients: 0.1 - 0.3%

Chez la plupart de ces patients: test de la sueur intermédiaire et pas de mutation *CFTR* retrouvée ou 1 mutation de gravité modérée

# Annulation d'un diagnostic de mucoviscidose

## *Diagnostic initial:*

- ✓ 1970-1994: 18 enfants
- ✓ Diagnostic fait durant la 1<sup>ère</sup> année de vie
- ✓ Retard pondéral, selles anormales, symptômes respiratoires, [Cl<sup>-</sup>] sueur: 50-70 mmol/L
- ✓ Tous traités par enzymes pancréatiques, vitamines et antibiotiques

## *Suivi dans un nouveau centre spécialisé:*

- ✓ Période depuis le diagnostic: 3-12 ans
- ✓ Aucun symptôme durant les 3-12 dernières années
- ✓ Pas d'insuffisance pancréatique
- ✓ Radio thorax normale, scanner sinus normal et pas de *P. aeruginosa*
- ✓ Pour tous: [Cl<sup>-</sup>] sueur < 50 mmol/L, pas de mutation *CFTR* (quand étudié)
  - **Pas d'argument pour une mucoviscidose qui doit être "dé-diagnostiquée"**

# Annulation d'un diagnostic de mucovscidose: Réponses inattendues à une bonne nouvelle

Diagnostic de normalité

Grande incrédulité et suspicion

Demande de réassurance par des tests répétés  
Résistance à arrêter les traitements

Impression de cure miraculeuse, frustration, colère (surtout envers le nouveau médecin!)  
Jusqu'à 4 ans pour renoncer au diagnostic et arrêter les traitements

Enfant finalement perçu comme bien portant, mais vulnérable

# Annulation d'un diagnostic de mucoviscidose: Pourquoi est-ce une mauvaise nouvelle?

Les diagnostics médicaux définissent une image de soi et sont enracinés dans la personnalité: les étiquettes sont collantes et les enlever est compliqué!

Un nouveau "soi" doit être construit et cela prend du temps.

## ***Recommandations:***

- ✓ Visites régulières répétées pour le suivi de la "mucoviscidose"
- ✓ Arrêt progressif des traitements
- ✓ Répéter les tests pour reconfirmer leur normalité après l'arrêt des traitements
- ✓ Permettre discussions et expressions de la colère à l'encontre du corps médical
- ✓ Temps pour que crédibilité et confiance envers le nouveau médecin se développent

# Test de la sueur: qualité, qualité, qualité!

Un examen bien connu, facile et standardisé...  
...avec beaucoup de possibilités d'erreurs techniques!

- ✓ Guidelines nationales et internationales +++
- ✓ Deux tests de la sueur
- ✓ Laboratoire expérimenté: au moins 150 tests par an
- ✓  $[Cl^-] > 160$  mmol/L n'est pas physiologiquement possible
- ✓ Résultat intermédiaire (30-59 mmol/): répéter le test de la sueur, étude complète du gene *CFTR*, évaluation dans un centre spécialisé

# Evaluation circonspecte des "mutations" *CFTR*

- ✓ Rôle majeur des laboratoires de génétique spécialisés pour évaluer la responsabilité dans la maladie des variants *CFTR* identifiés
- ✓ Après étude extensive du gène *CFTR*, l'absence de 2 mutations connues pour être responsables de la maladie n'exclut pas la mucoviscidose si les symptômes cliniques et les tests physiologiques sont évocateurs
- ✓ Mais: les patients avec des mutations à conséquence variable doivent être évalués dans des centres spécialisés



# Cela ressemble à une mucoviscidose, mais ce n'est pas une mucoviscidose: mauvaise nouvelle?

Perspective d'un médecin d'adultes  
De 1997 à 2016, au centre de Diagnostic CFTR,  
Département de Physiologie, Hôpital Cochin, Paris

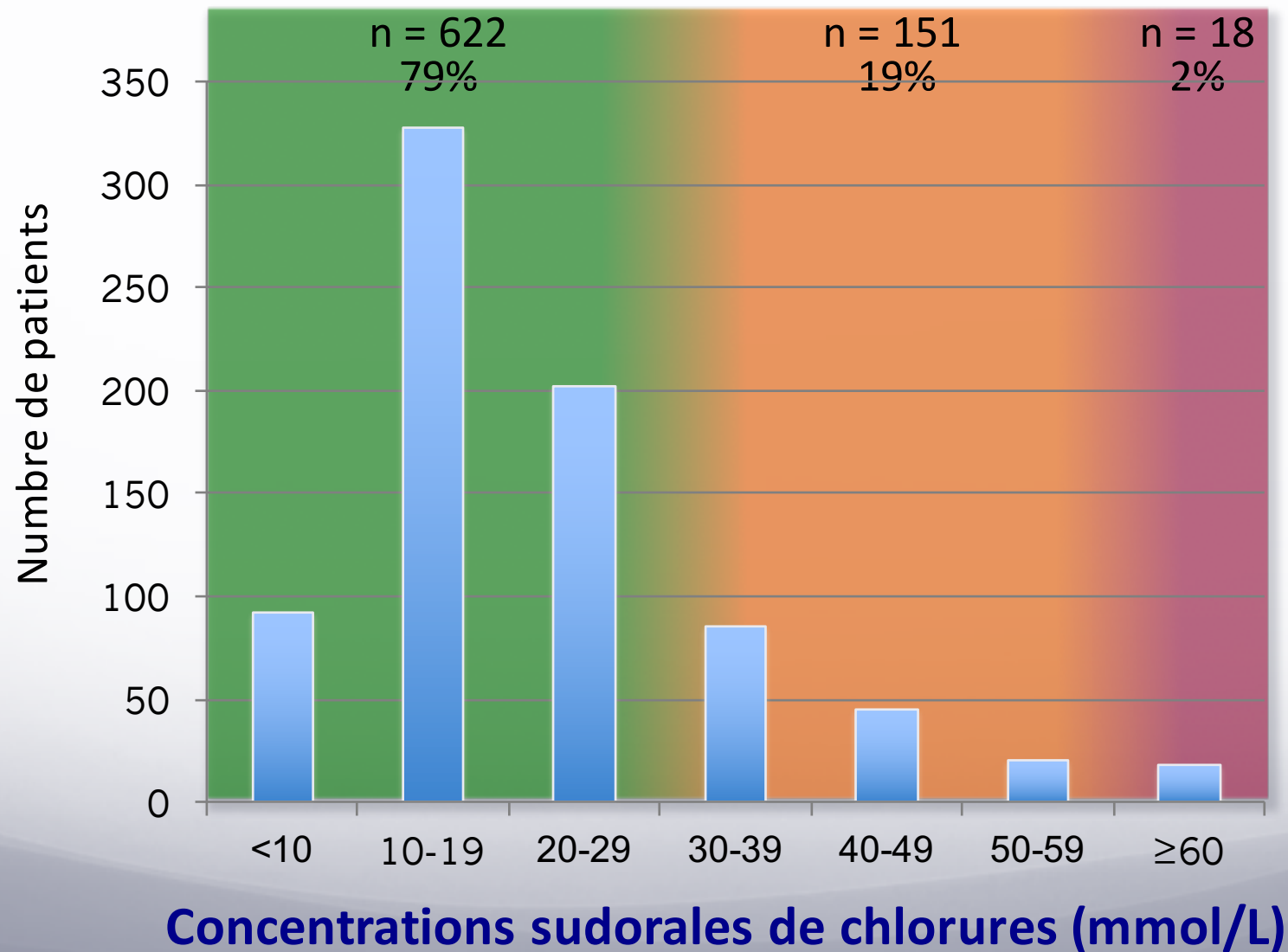
Symptômes compatibles	n
Dilatations des bronches diffuse	791
Rhinite ou sinusite chronique	29
Pancreatite ou symptômes digestifs	19
CBAVD	49
Divers	75

- ▶ All children and all adults up to the age of 40 presenting with bronchiectasis should have investigations for CF. [D]
- ▶ In adults, investigations should also be considered in those with: [D]
  - age at presentation >40 years and no other identified cause;
  - persistent isolation of *S aureus* in the sputum;
  - features of malabsorption;
  - male primary infertility;
  - upper lobe bronchiectasis;
  - a history of childhood steatorrhoea.
- ▶ Screening investigations should include both: [D]
  - two measurements of sweat chloride;
  - CFTR genetic mutation analysis.

Guidelines de la British Thoracic Society:  
diagnostic étiologique de dilatations des bronches

# Patients avec DDB: recherche de CF

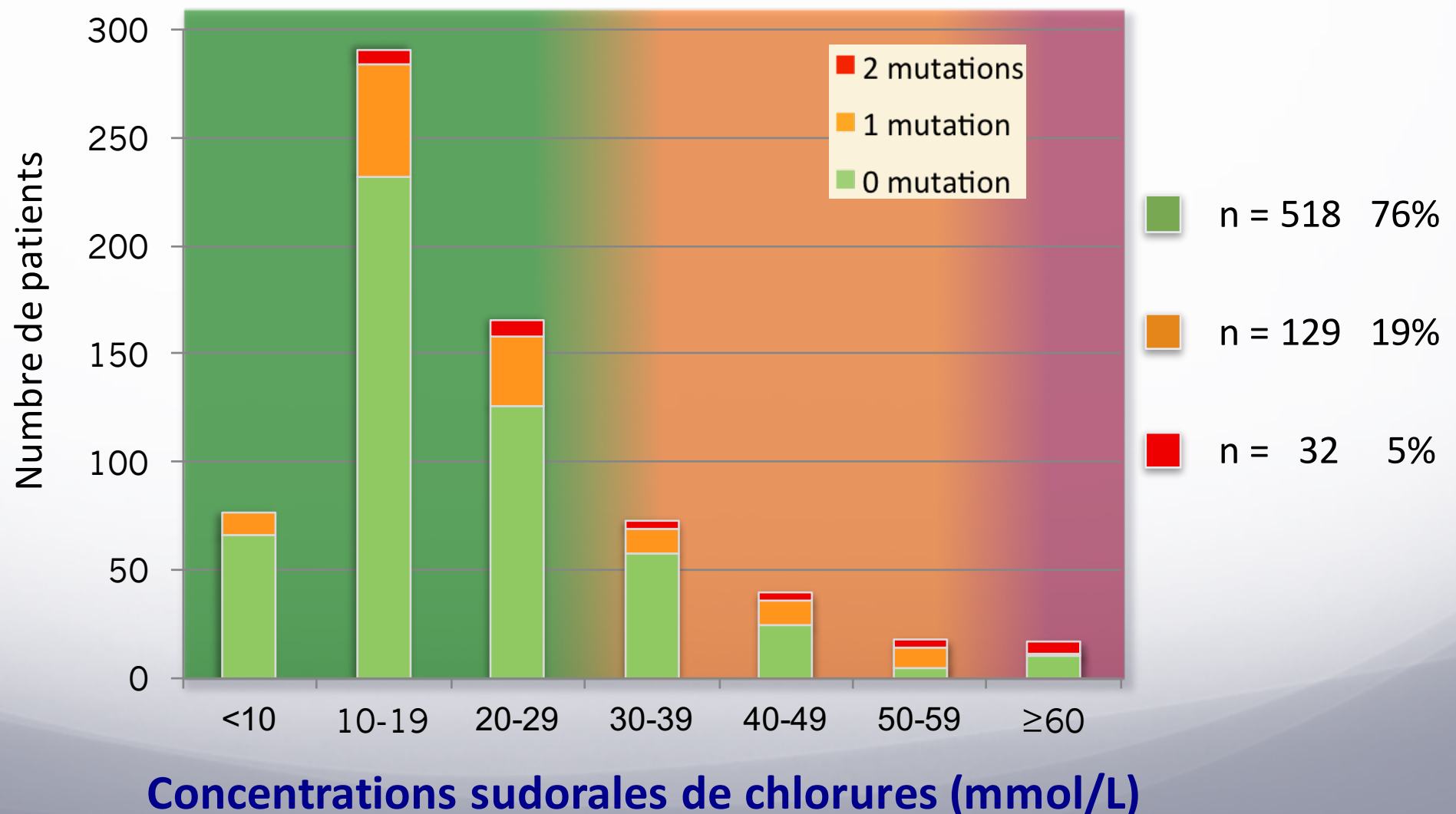
791 patients, F/M: 558/233, âge:  $51 \pm 17$  ans



# Patients avec DDB: recherche de CF

**679 patients: étude *CFTR*:** 32 (51) mutations les plus fréquentes

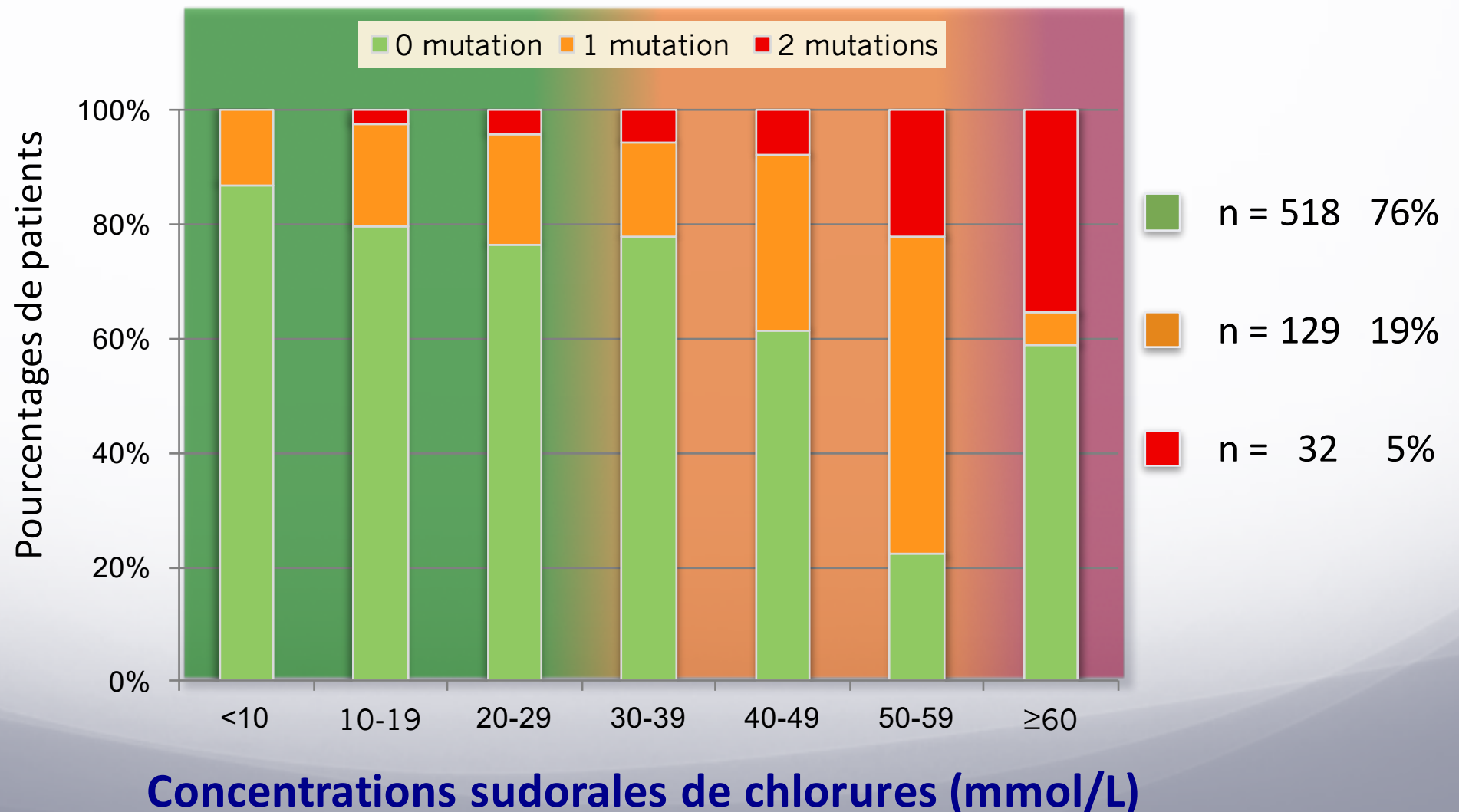
Si test de la sueur intermédiaire ou si une mutation identifiée: étude de tout le gène *CFTR*



# Patients avec DDB: recherche de CF

32 (51) mutations les plus fréquentes

Si une mutation identifiée ou test de la sueur intermédiaire: étude de tout le gène *CFTR*



# Patients avec DDB et 2 mutations *CFTR*

**32 patients (5%):** présentation classique des patients avec diagnostic de mucoviscidose à l'âge adulte (*Hubert et al, JCF 2004; 3:15-22; Nick & Nichols, Clin Chest Med 2016; 37:47-57*)

Caractéristiques	N patients
Age moyen (ans)	49 ± 19
No. de femmes	24
[Cl <sup>-</sup> ] sudoraux (mmol/L)	47(11-111)
Deux "CF-causing" mutations	5
Plus de 20 ans of symptômes	17
VEEMS (% predicted)	77 ± 37%
Colonisation à <i>P. aeruginosa</i>	6
Symptômes ORL	21
Insuffisance pancréatique	3

# Diagnostic de mucoviscidose à l'âge adulte

## Bonne ou mauvaise nouvelle?

- ✓ Diagnostic après des années de consultations pour symptômes variés
- ✓ Le pronostic n'est pas perçu comme vraiment menaçant
- ✓ Accès à un suivi standardisé basé sur des preuves
- ✓ Bénéfice possible des avancées récentes
- ✓ Alerte des membres famille et recherche des hétérozygotes

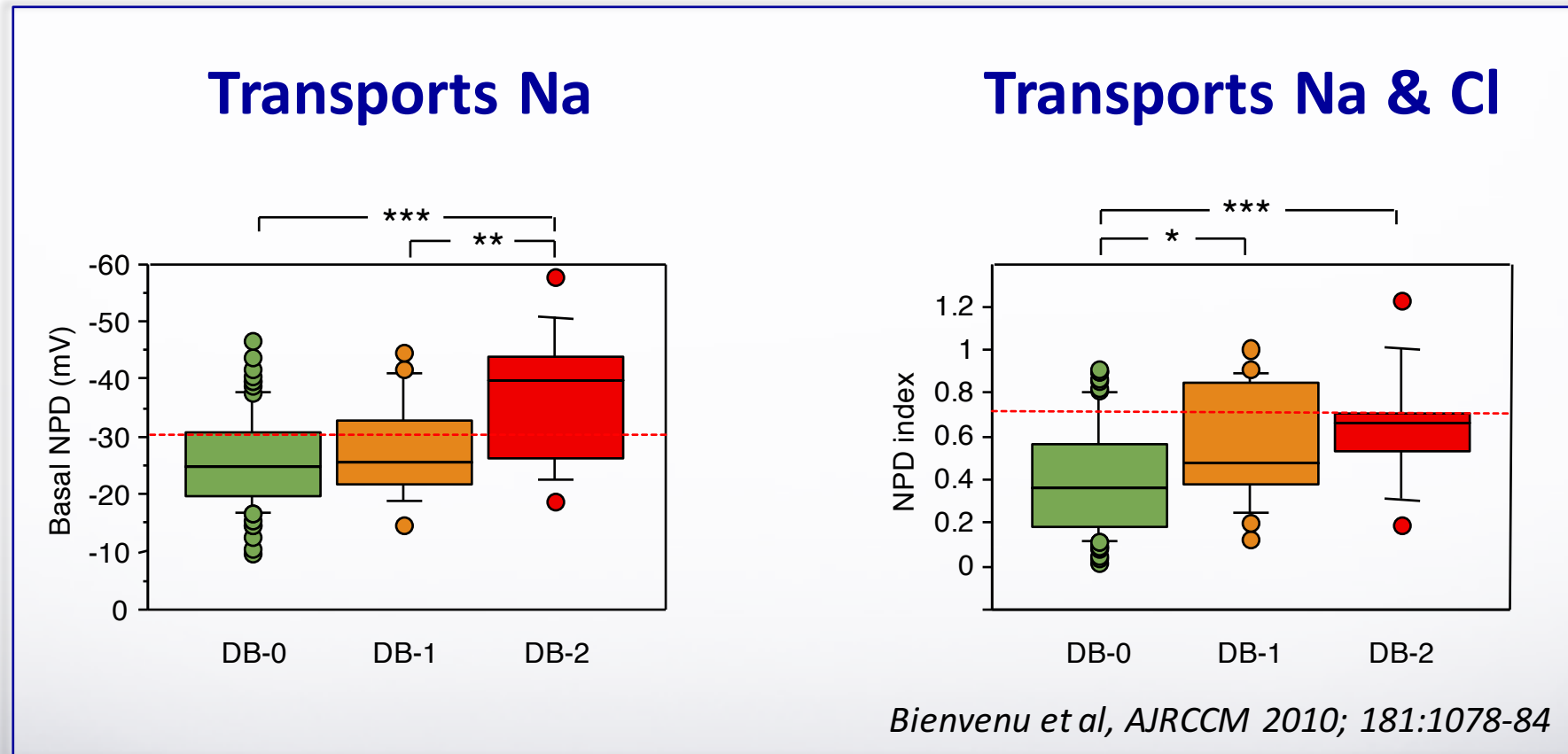
# Patients avec DDB et 1 mutation *CFTR*

- ✓ **129 patients (19%): 1 mutation *CFTR*, mais pas de diagnostic clair de mucoviscidose**
- ✓ En France: fréquence des porteurs sains: 3%
- ✓ Fréquence élevée de mutations *CFTR* dans les DDB connue depuis 1990

Chez ces patients: Anomalies des canaux ioniques: “Channelopathies”?

- ✓ Etudes fonctionnelles des transports ioniques dans différents tissus
- ✓ Recherche de mutations d'autres canaux: chances de succès?

# Fonction de CFTR appréciée par la mesure de la différence de potentiel nasal



DDB avec une seule mutation de *CFTR*: groupe très hétérogène

Intérêt de combiner différents tests fonctionnels (*Ooi et al, AnnalsATS 2014; 11:562-70*)



# Mutations du gène *ENaC*

	Age (ans)	Sexe	BMI (Kg.m <sup>-2</sup> )	VEMS (%pred)	Mutation <i>CFTR</i>	Mutation <i>ENaC<math>\alpha,\beta,\gamma</math></i>	[Cl <sup>-</sup> ] sueur (mmol/L)	DDP basale (mV)
Groupe 1	66	F	22	77	IVS8-5T	p.Ser82Cys/ p.Trp493Arg	44	- 13
	62	F	19	89	F508del	p.Ser82Cys	38	- 8
	60	F	21	93	none	p.Asn288Ser	57	- 10
	62	F	19	70	none	p.Val462Ile	23	- 8
	35	F	23	86	none	p.Pro369Thr	22	- 43
	36	F	20	90	none	p.Gly183Ser	7	- 39
Groupe 2	67	M	20	80	IVS8-5T	p.Ser82Cys	28	- 22
	24	F	19	64	none	p.Glu197Lys	11	- 17
	46	M	22	35	none	p.Glu197Lys	17	- 18
	78	F	26	91	none	p.Trp493Arg	38	- 26

# Mutations du gène *SLC26A9*

*SLC26A9*: échangeur Cl-HCO<sub>3</sub> interagissant avec CFTR et exprimé dans l'appareil respiratoire

147 patients avec DDB: 48 (7-91) ans

2 variants *SLC26A9* faux sens

## **p.Val486Ile**

- ✓ Femme, 57 ans
- ✓ Pas de mutation *CFTR*
- ✓ [Cl<sup>-</sup>] = 45 mmol/L
- ✓ DDP nasale normale
- ✓ Frère porteur sain

## **p.Arg575Trp**

- ✓ Homme, 62 ans
- ✓ F508del hétérozygote
- ✓ [Cl<sup>-</sup>] = 52 mmol/L
- ✓ DDP nasale normale
- ✓ Fille F508del bien portante

## **Etudes fonctionnelles dans oocyte:**

- ✓ Pas de conductance *SLC26A9* Cl<sup>-</sup> pour les deux variants
- ✓ p.Val486Ile: pas d'altération du courant *SLC26A9* médié par CFTR
- ✓ p.Arg575Trp: altération du courant *SLC26A9* médié par CFTR

# Patients avec DDB et 1 mutation *CFTR*

## Pas de diagnostic: mauvaise nouvelle!

- ✓ Recherche de “channelopathies”
- ✓ C'est encore une entité vague (*Sermet-Gaudelus et al, Eur Respir Mon 2011; 52:150-162*)
- ✓ Recherche rarement fructueuse
- ✓ Les patients doivent recevoir une information accessible, complète et cohérente, ce qui n'est pas très facile dans ces cas-là

# Patients avec DDB et aucune mutation *CFTR* identifiée

**518 patients (76%):** rechercher d'autres étiologies

## **Structural lung conditions**

- Williams–Campbell syndrome
- Mounier–Kuhn syndrome
- Ehlers–Danlos syndrome

## **Toxic damage to airways**

- Inhalational injury
- Aspiration secondary to neuromuscular disease
- GERD

## **Obstruction of single bronchus**

- Tumour
- Foreign body

## **Obstructive airways disease**

- Asthma
- COPD
- AAT deficiency

## **Defects of mucociliary clearance**

- Ciliary dyskinesia
  - Primary ciliary dyskinesia
  - Secondary ciliary dyskinesia
- Channelopathies
  - CFTR dysfunction
  - ENaC dysfunction

## **ABPA**

### **Immunodeficiency**

- CVID
- XLA
- CGD
- Antibody deficiency with normal Ig
- Secondary immunodeficiency
  - Haematological malignancy
  - Post-allogeneic bone marrow transplant
  - Drug-induced immunosuppression

### **Infections**

- Childhood infections
  - Tuberculosis
  - Pneumonia
  - Measles
  - Whooping cough
- Nontuberculous mycobacteria

### **Bronchiectasis in systemic diseases**

- Inflammatory bowel disease
- Connective tissue diseases
- Yellow nail syndrome

### **Idiopathic bronchiectasis**

# Cela ressemble, mais ce n'est pas une mucoviscidose: mauvais nouvelle!

- ✓ DDB idiopathiques: une maladie orpheline très hétérogène et longtemps négligée
- ✓ Délais de prise en charge qui peuvent conduire à une aggravation du pronostic
- ✓ Pas d'accès à des centres dédiés ayant une approche unifiée des soins
- ✓ La prise en charge commence à être basée sur des preuves et des essais cliniques contrôlés
- ✓ Pas de bénéfice des avancées récentes du traitement de la mucoviscidose

# Ce n'est pas une mucoviscidose: mauvaise nouvelle!

## Propos de patients adultes

### *Annulation d'un diagnostic de mucoviscidose:*

“J'entends ce que vous me dites, mais moi, je sais que j'ai la mucoviscidose”

“Je n'ai peut-être pas la mucoviscidose, mais je veux quand même être suivi au CRCM”

### *Cela ressemble, mais ce n'est pas une mucoviscidose:*

“On est au 21<sup>ème</sup> siècle, et vous ne savez pas pourquoi je tousse?”

# Remerciements

## Analyse *CFTR* et discussions

E. Girodon

T. Bienvenu

## Cliniciens

PR. Burgel, D. Dusser, I. Honoré, J. Chapron,

D. Hubert, R. Kanaan, Hôpital Cochin

B. Crestani, D. Taillé, R. Borie, Hôpital Bichat

L. Bassinet, Hôpital Créteil

LJ. Couderc, D. Grenet, E. Rivaud, Hôpital Foch

A. Faure, L. Rosencher, Paris

S. Dominique, Rouen

N. Dufeu, Marseille

R. Chiron, Montpellier

