

Le pronostic

P. Lebecque

- ✓ La mucoviscidose est une maladie grave dont le pronostic vital s'est cependant amélioré de manière spectaculaire au cours des dernières décennies. Aux Etats-Unis, la durée de vie médiane est ainsi passée de moins d'un an vers 1950 à 32 ans en 1998.
- ✓ Cette évolution se poursuit. Elle est largement imputée à la mise en place d'un suivi régulier, spécifique et aux progrès d'un traitement symptomatique, quotidien, encombrant et coûteux.
- ✓ Dans ce contexte, le rôle des centres spécialisés est considéré comme crucial.
- ✓ L'expression de la maladie peut être fort variable et un pronostic individuel précis reste le plus souvent impossible. Contre toute attente, les progrès de la génétique ne nous en ont jusqu'ici pas réellement livré les clefs.
- ✓ A moyen terme, la découverte d'un traitement « fondamental » de la maladie devrait modifier radicalement le pronostic de ceux dont l'état respiratoire aura pu être préservé jusque là.

MISE EN GARDE

Le problème du pronostic de la maladie est crucial pour les patients et leur famille, comme pour tous les intervenants. Il ne peut être éludé.

Il n'est pourtant presque jamais évoqué qu'en termes crus et frustes de « durée moyenne d'espérance de vie ». Ce point de repère est brutal. Il présente l'intérêt d'être issu d'un calcul et de permettre des comparaisons dans le temps pour peu que les méthodes employées soient similaires. Plusieurs limitations importantes de cette approche doivent être soulignées d'emblée (tableau 7.1) :

- A l'exception de projections parfois tentées, de telles données sont par nature « dépassées » (d'au moins 5 ans) au moment de leur publication : elles sont le fruit d'observations faites durant plusieurs années sur un groupe de taille suffisante.
- Par ailleurs, elles ne renseignent guère sur la qualité de vie (cf infra), si difficile à cerner mais a priori au moins aussi importante.
- Surtout, elles n'ont *le plus souvent pas de sens à un niveau individuel* tant la sévérité de la maladie peut être variable et imprévisible, y compris

parmi les patients présentant les mêmes mutations.

Ceci reste vrai pour la quasi-totalité des facteurs de pronostic discutés plus bas et doit toujours rester en mémoire à la lecture de ce chapitre.

Exemple : le pronostic des filles est dans la plupart des séries (mais pas toutes) discrètement moins favorable que celui des garçons (cf infra). Cette légère différence est mise en évidence par des statistiques mais elle est dénuée de toute valeur prédictive péjorative pour un enfant donné.

Tableau 7.1 *Limitations de la discussion du pronostic en termes d'espérance de vie*

1. Caractère habituellement rétrospectif des données
2. Aspect fruste, quantitatif
3. **Absence de portée individuelle**
4. Absence de prise en compte de la perspective de découverte d'un traitement fondamental de la maladie

- Il est en outre essentiel de noter que l'amélioration considérable du pronostic au cours des 30 dernières années n'est liée qu'à une meilleure compréhension de la maladie, un suivi plus approprié et aux progrès d'un traitement à ce jour purement symptomatique : on tente par exemple de limiter les conséquences d'une infection pulmonaire débutante par la prescription précoce d'une antibiothérapie adaptée.

Or actuellement se profile réellement, à moyen terme - mais dans un délai qu'il n'est pas possible de préciser aujourd'hui - la possibilité de mise en oeuvre d'un traitement fondamental de la maladie : une approche qui visera à corriger à la base les anomalies cellulaires propres à la maladie et qui finissent par déboucher sur des symptômes (thérapie génique et/ou manipulations pharmacologiques, cf ch. 10). Ne bénéficieront pleinement de ce progrès que ceux dont la fonction respiratoire aura pu être préservée jusque là. Pour ces patients, les perspectives de pronostic devraient alors s'améliorer radicalement.

Un des enjeux actuels est donc d'amener jusque là, dans les meilleures conditions, le plus de patients possible et en particulier chaque nouveau patient. Ce dernier point ne semble pas utopique.

Le tableau 7.2 récapitule les caractéristiques et données récentes d'un groupe de 21 patients parmi les 120 suivis au centre de référence des Cliniques Universitaires Saint-Luc en 2000.

Tableau 7.2

Evolution d'une jeune cohorte représentative

a. caractéristiques

n	21 (10M/11F)
Age moyen (\pm SD)	11.3 ans (\pm 3.3)
extrêmes : 5.7 ans - 17.6 ans	
Age médian au diagnostic	5 mois
Durée moyenne du suivi (\pm SD)	9.5 ans (\pm 3.4)
Δ F508/ Δ F508	12/21
Suffisance du pancréas exocrine	2/21

b. données récentes

CVF moyenne *	100 % préd.
VEMS moyen *	91 % préd.
Poids (% de l' idéal pour la taille)	99.2
Pc moyen pour le poids	P29
Pc moyen pour la taille	P33
Colonisation par <i>Ps. aeruginosa</i>	1 (?) / 21
Hospitalisation l'année précédente	2/21

* en % de la valeur prédite selon Knudson.

Ces patients constituent une jeune cohorte représentative. Ils répondent aux critères suivants : a) capacité d'effectuer une manoeuvre spirométrique b) diagnostic posé à l'âge pédiatrique c) délai entre diagnostic et prise en charge inférieur à 1 mois d) absence de colonisation chronique par *Pseudomonas aeruginosa* au moment du diagnostic e) durée du suivi \geq 1 an.

Onze patients sur 21 sont aujourd'hui âgés de plus de 12 ans. Globalement, la taille est discrètement inférieure à la moyenne mais elle reste chez tous dans les limites de la normale. Le poids est en moyenne absolument normal pour la taille et dans tous les cas supérieur à 85 % du poids idéal pour la taille. La CVF et le VEMS sont en moyenne normaux. Un seul patient est à l'évidence colonisé chroniquement par *Pseudomonas aeruginosa* et cette colonisation est intervenue lors d'une interruption du suivi pendant presque un an. Seulement 2 patients ont dû être hospitalisés au cours des 12 mois précédents dont l'un pendant 3 jours et pour une raison indépendante de la mucoviscidose. De telles données sont encourageantes : elles reflètent l'efficacité habituelle du traitement astreignant qui peut actuellement être proposé.

UN PRONOSTIC QUI S'AMELIORE CONSIDERABLEMENT

- La mucoviscidose reste une maladie grave, qui limite l'espérance de vie. Dans plus de 90 % des cas, l'atteinte pulmonaire est à l'origine d'un décès prématuré.

- De manière progressive, le pronostic de la maladie s'est considérablement amélioré depuis 40 ans en Europe occidentale, comme en Amérique du Nord ou en Australie. Il y a presque 10 ans déjà, un travail basé sur des données épidémiologiques et un modèle mathématique faisait conclure à une espérance de vie de l'ordre de 40 ans pour les enfants nés au Royaume-Uni et pris en charge dès le diagnostic par un centre spécialisé. Dans plusieurs pays, l'espérance de vie médiane actuelle (calculée à partir de données rétrospectives) a dépassé 30 ans. Aux Etats-Unis, elle était de moins d'un an en 1940, 10 ans en 1960, 26.6 ans en 1988, 32.3 ans en 1998. Comme précisé plus haut, ce chiffre a fort peu de sens pour un patient donné. Mais son évolution spectaculaire au cours des dernières décades est évidemment encourageante.

La proportion croissante de patients âgés d'au moins 18 ans dans un pays reflète aussi les progrès en cours.

Elle était aux Etats-Unis de 8% en 1969, 33% en 1990, 37 % en 1998.

En Belgique, elle atteignait 38.2% en 1999.

FACTEURS DE PRONOSTIC

• Faute sans doute d'une distinction première (parfois difficile, voire arbitraire) entre facteurs « fondamentaux » et facteurs « témoins », la littérature médicale concernant les facteurs de pronostic de la mucoviscidose peut apparaître assez confuse.

Tableau 7.3

Facteurs « de base » vs facteurs « témoins »

A. FACTEURS INFLUENCANT D'EMBLEE LE PRONOSTIC DE MANIERE PLUS FAVORABLE

1. Suivi dans un centre spécialisé	+++
2. Milieu socio-économique non défavorisé	+++
3. Présence (rare) d'une mutation (réellement) « légère » du gène CFTR	+++
4. Constellation favorable de variants de gènes « modifiants »	?
5. Absence d'exposition au tabagisme ...	+
6. Absence de manifestations pulmonaires au moment du diagnostic *	(+)
7. (Sexe masculin)	(+)

B. FACTEURS « TEMOINS » D'UNE EVOLUTION PLUS FAVORABLE

1. Fonction respiratoire bien préservée pour l'âge	+++
2. Absence de <i>Burkholderia Cepacia</i>	++
3. Absence de colonisation chronique par <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+
4. Hypogammaglobulinémie relative	+
5. Absence de lésion pulmonaire systématisée persistante	+
6. Bon état nutritionnel	+
7. Absence de survenue de complication sérieuse, respiratoire ou autre	+

* hors screening, diagnostic anténatal et iléus méconial

Les premiers devraient permettre « au départ » une première appréciation globale du pronostic. Ils sont soit génétiques, soit environnementaux - au sens large. Les seconds témoignent, avec un certain recul par rapport au diagnostic, d'une évolution plus favorable. Ils sont en réalité néanmoins pour la plupart les enjeux de stratégies actives.

Il n'est pas exclu que certains d'entre eux aient également en partie en tout cas une base génétique (ou environnementale) actuellement mal appréhendée. Le tableau 7.3 propose une classification en ces termes et tente une pondération de l'importance des différents facteurs. Certains d'entre eux feront plus loin l'objet d'un bref commentaire.

• Pragmatiquement, la manière la plus cohérente d'aborder le problème du pronostic de la mucoviscidose est probablement celle proposée dans un article de revue par Mc Lusky et *al.*

Ces auteurs distinguent a) des facteurs influençant le pronostic global de la maladie b) des facteurs pouvant influencer l'évolution de la maladie chez un patient donné c) des facteurs de mauvais pronostic à plus court terme chez un patient donné.

S'inspirant de cette classification, les tableaux 7.4, 7.5 et 7.6 résument les facteurs les plus souvent retenus et en tempèrent l'importance par une appréciation parfois moins documentée qu'on ne l'avance.

• Le rôle des *centres de référence* dans une prise en charge optimale du traitement et des complications est aujourd'hui considéré comme essentiel : une prise en charge centralisée influence favorablement le pronostic (cf ch. 25). Dans certains pays à la pointe de la prise en charge de la mucoviscidose (Canada, pays scandinaves, Australie, USA ...), cette approche s'est imposée depuis plus de 20 ans.

Tableau 7.4

Facteurs impliqués dans l'amélioration globale des chiffres de survie

1. Progrès d'un traitement symptomatique	
- suivi dans un centre spécialisé	+++
- antibiothérapie plus cohérente	++
- attention accrue à l'état nutritionnel	+
2. Meilleure reconnaissance de formes moins sévères	+
3. Screening néonatal	?

• Les modalités de l'*antibiothérapie* dans la mucoviscidose sont discutées ailleurs (ch.14). Elles sont parfois controversées mais il n'est pas douteux que des stratégies protectrices et plus cohérentes aient joué un rôle important dans l'amélioration de la survie.

• C'est surtout sur le plan nutritionnel - davantage que sur le plan respiratoire - qu'est actuellement étayé le bénéfice d'un *screening néonatal*. Encore ce bénéfice suppose-t-il une prise en charge rapide par

un centre spécialisé. Qu'il vaille ou non l'investissement financier nécessaire reste discuté (cf ch. 2)

- Comme pour beaucoup de maladies chroniques, les *difficultés socio-économiques* et notamment un état de pauvreté constituent un important facteur de pronostic défavorable. Ainsi, une étude réalisée en Amérique du Nord révélait que l'espérance de vie de patients nés entre 1955 et 1970 y était presque trois fois moindre s'ils ne disposaient pas d'une bonne assurance-santé. Le système de protection sociale en Belgique est heureusement bien meilleur et vient tempérer la portée de ce facteur. La qualité du support parental retentit par ailleurs sur la compliance au traitement.

Tableau 7.5 *Facteurs susceptibles d'influencer l'évolution d'un patient donné*

a. facteurs défavorables

1. Milieu socio-économique défavorisé	++
2. Colonisation par <i>Burkholderia Cepacia</i>	++
3. Colonisation chronique par <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+
4. Lésions systématisées persistantes	+
5. Diabète	+
6. Tabagisme passif (et actif ...)	+
7. Insuffisance pancréatique exocrine	(+)

b. facteurs favorables

1. Fonction respiratoire bien préservée	+++
2. Présence d'une (fort rare) mutation (réellement) « légère »	++
3. Bon état nutritionnel	+
4. Présence d'une mutation de type IV	+
5. Hypogammaglobulinémie relative	+
6. Absence de manifestations pulmonaires au moment du diagnostic *	+
7. (Sexe masculin)	(+) ?

* hors screening, diagnostic anténatal et iléus méconial

- Contre toute attente, la portée pronostique du *génotype CFTR* reste globalement modeste. Il apparaît par exemple très variable parmi de grands groupes de patients homozygotes pour la mutation $\Delta F 508$ (plus d'un patient sur 2 en Belgique). L'influence génétique reste également assez vague au travers de l'identification de mutations régulièrement associées à une préservation de la fonction pancréatique exocrine (mutations de classe IV ou V) (ch. 9 et 10). Globalement, cette préservation peut être mise en relation avec un pronostic un peu plus

favorable. Ainsi la présence d'une mutation de classe IV a-t-elle été associée à un risque clairement moindre d'atteinte hépatique et de diabète, une colonisation plus tardive par *Pseudomonas aeruginosa* et une atteinte fonctionnelle respiratoire globalement un peu moins sévère. Cette différence de pronostic reste cependant une donnée statistique. A noter que le taux de chlorures dans la sueur (en moyenne plus élevé en cas d'insuffisance pancréatique exocrine) est, quant à lui, dépourvu de portée pronostique. Quelques mutations, rares et plus souvent même exceptionnelles, semblent réellement pouvoir être associées à un pronostic plus favorable. L'accumulation de données dans les années à venir permettra de préciser ce point.

- Le rôle *d'autres facteurs génétiques* capables de moduler l'expression de gènes de la mucoviscidose apparaît très probable et constitue aujourd'hui une importante piste de recherche. La présence de certains variants de protéines parfois impliquées dans les réactions de défense de l'organisme vis-à-vis des infections serait associée à un pronostic plus favorable. Plusieurs gènes « modifiants » sont suspectés, dont ceux codant pour le récepteur β_2 -adrénergique, la protéine MBL (mannose-binding lectin), les protéines A1 et A2 du surfactant, l'alpha-1-antitrypsine, l'alpha-1-antichymotrypsine, TGF- β_1 , NOS1 ...

- La *colonisation* du tractus respiratoire par *Pseudomonas aeruginosa* (et en particulier par une forme mucoïde de ce germe) est *statistiquement* associée à une dégradation plus rapide de la fonction respiratoire et à une moindre espérance de vie. Kerem et al. ont observé chez des enfants de 7 ans colonisés par ce germe des valeurs de VEMS en moyenne de 10 % inférieures à celles d'enfants du même âge non colonisés. Certains ont émis l'hypothèse que cette colonisation pouvait être le reflet d'une atteinte « intrinsèquement plus sévère » plutôt qu'un facteur actif de dégradation. Le retentissement favorable sur le pronostic de stratégies qui visent à postposer la colonisation par ce germe plaide résolument pour un rôle pathogène en soi de *Pseudomonas aeruginosa* (cf ea expérience danoise).

- La colonisation par *Burkholderia cepacia* apparaît plus préjudiciable encore même si la présence de ce germe peut rester bien tolérée par certains patients. Elle semble également constituer un facteur de risque supplémentaire lors d'une éventuelle grossesse et pour les candidats à une transplantation pulmonaire.

- Les effets nocifs d'un *tabagisme* ambiant (et *a fortiori* actif) sur l'évolution pulmonaire sont

suggérés par plusieurs études. Fumer dans une autre pièce que celle où séjourne l'enfant est illusoire et ne le protège pas. Une aide au sevrage doit pouvoir être proposée aux parents qui sont fumeurs.

- Dans une étude souvent citée, l'évolution plus favorable observée chez les patients suivis à Toronto par rapport à ceux de Boston a pour l'essentiel été imputée à une *approche nutritionnelle* plus adéquate dans le centre canadien. Une récente publication anglo-allemande confirme l'importance pronostique du maintien d'un poids adéquat pour la taille.

- Chez l'enfant, l'existence d'une *hypogammaglobulinémie* relative a pu être associée à une fonction respiratoire mieux préservée. Inversement, un lien a été rapporté entre une évolution fonctionnelle défavorable et un taux sanguin plus élevé d'IgG anti-Pseudomonas.

- Les raisons pour lesquelles le pronostic des *garçons* apparaît dans plusieurs études discrètement plus favorable que celui des filles ne sont pas claires. Un meilleur apport calorique y contribuerait.

- Plusieurs raisons théoriques incitent à anticiper les effets délétères du *diabète associé à la mucoviscidose*, sur le plan nutritionnel par exemple comme sur celui de la résistance aux infections (cf ch. 5). Cet effet négatif n'est pas retrouvé dans toutes les études mais paraît évident à l'analyse des données du registre nord-américain.

- La difficulté d'évaluer précisément un pronostic individuel est illustrée avec acuité par celle de déterminer le moment optimal de considérer une transplantation pulmonaire chez certains patients (cf ch.19). Cette perspective n'est habituellement retenue que lorsqu'un risque de décès important est anticipé, endéans 12 à 24 mois. (tableau 7.6).

Tableau 7.6 *Facteurs associés à un risque sérieux de décès rapproché (1-2 ans) chez un patient donné*

1. VEMS <20 % prédit	++
2. VEMS <30 % prédit avec vitesse de déclin accélérée	+++
3. Hypercapnie	++
4. Oxygénodépendance	++
5. Signes cliniques de décompensation droite	++++

Reflétée par le VEMS, la sévérité de l'atteinte respiratoire caractérise logiquement les candidats à cette chirurgie. Néanmoins, des périodes de stabilité prolongées (5-10 ans par exemple) sont parfois observées chez des sujets dont l'atteinte fonctionnelle est importante. C'est pourquoi il est essentiel de prendre en compte la rapidité de la dégradation du VEMS au cours des quelques années précédentes.

- A partir des données du registre nord-américain, un modèle théorique a récemment été proposé pour tenter d'approcher le pronostic à 5 ans. Les principaux items associés à un pronostic plus pauvre sont dans l'ordre une colonisation par *Burkholderia Cepacia*, un nombre élevé d'exacerbations aiguës au cours de l'année précédente et (dans une moindre mesure) la présence d'un diabète.

A PROPOS DE LA QUALITE DE LA VIE

Chopin, Rimbaud, Modigliani, Mozart ont respectivement vécu 39, 37, 36 et 35 ans ...

Plus que la durée de la vie, sa qualité nous apparaît essentielle. Elle est fonction de la perception de chacun de pouvoir s'épanouir. Par là, elle souffre autant de définitions qu'il y a d'aspirations et de renoncements, et que ceux-ci sont ou non assumés. Globalement, il existe dans la mucoviscidose un lien attendu entre la préservation de la fonction respiratoire et la qualité de vie. L'amélioration marquée de celle-ci après une transplantation pulmonaire réussie en témoigne également. Mais ce lien n'est (heureusement) pas toujours étroit.

Les registres nationaux contiennent des données objectives mais frustes, globales, sur des paramètres comme l'accès au travail des adultes (80 % du taux observé pour une population témoin du même âge en Angleterre), la proportion de jeunes adultes vivant en couple (33 % aux Etats-Unis en 1996), le niveau d'études des adultes (au moins comparable à celui de la population générale). Encourager si possible des études supérieures paraît important, « protecteur ». Récemment, un score assez complexe a été proposé pour tenter d'appréhender de manière plus fine la qualité de la vie des adultes et des adolescents atteints de mucoviscidose. Il intègre les réponses à 80 questions relatives à de nombreux facteurs dont l'image de soi, l'activité professionnelle, la sexualité.

REFERENCES

- Corey M, Mc Laughlin F, Williams M et al. A comparison of survival, growth and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol.* 1988; 41:583-91
- Corey M, Farewell V. Determinants of mortality from cystic fibrosis in Canada, 1970-1989. *Am J Epidemiol.* 1996; 143: 1007-17.
- Curtis JR, Burke W, Kassner AW et al. Absence of health insurance is associated with decreased life expectancy in cystic fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med.* 1997;155: 1921-4.
- Gee L, Abbott J, Conway SP et al. Development of a disease specific health related quality of life measure for adults and adolescents with cystic fibrosis. *Thorax* 2000; 55:946-54.
- Henry RL, Mellis CM, Petrovic L. Mucoid *Pseudomonas aeruginosa* is a marker of poor survival in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1992; 12: 158-61.
- Hill D, Martin AJ, Davidson GP et al. . Survival of cystic fibrosis patients in South Australia. Evidence that cystic fibrosis centre care leads to better survival. *Med J Austr.* 1985; 143: 230-2
- Kerem E, Corey M, Gold R et al. Pulmonary function and clinical course in patients with cystic fibrosis after pulmonary colonization with *Pseudomonas aeruginosa*. *J Pediatr.* . 1990; 116:714-9
- Lewin LO, Byard PJ, Davis PB. Effect of *Pseudomonas cepacia* colonization on survival and pulmonary function of cystic fibrosis patients. *J Clin Epidemiol.* 1990; 43:125-31.
- Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC et al. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol.* 2001; 153: 345-52.
- ** Mac Lusky IB, Corey M, Levison H. Cystic Fibrosis : prognosis. In : *Respiratory diseases in children.* Taussig L. Ed, New-York, 1999, p 1064-1075.
- Schechter MS, Shelton BJ, Margolis PA et al. The association of socioeconomic status with outcomes in cystic fibrosis patients in the United States. *Am J Respir Crit Care Med.* . 2001; 163:1331-7.
- Sharma R, Florea VG, Bolger AP et al. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 2001 ; 56 : 746-50.
- Zemel BS, Jawad AF, Fitzsimmons S et al. Longitudinal relationship among growth, nutritional status and pulmonary function in children with cystic fibrosis : analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. *J Pediatr.* 2000; 137:374-80.
- The Cystic Fibrosis Genotype-phenotype Consortium : correlation between genotype and phenotype in cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1993; 329:1308-13
-