

e ntre...O.R.L.

LE BIMESTRIEL DE L'ACTUALITÉ O.R.L.

MUCOVISCIDOSE, PNS ET OTITE SEROMUQUEUSE : parentés et discordances

Avec une espérance de vie moyenne de 32 ans, la mucoviscidose était jusqu'à ces dernières années presque constamment mortelle. Elle réalisait en effet une bronchopathie obstructive chronique se surinfectant régulièrement et évoluant inéluctablement vers une insuffisance respiratoire terminale. C'est dire qu'elle concernait avant tout le pneumologue.

L'ORL pour sa part en connaissait surtout ses manifestations rhino-sinusiennes, essentiellement pédiatriques.

Les résultats spectaculaires récemment obtenus par une molécule potentiatrice de la protéine CFTR, l'ivacaftor, semblent constituer une véritable avancée thérapeutique et conduisent à s'intéresser à une énigme physiopathologique, reléguée jusqu'alors au second plan par le pronostic vital de l'affection : celle de l'étonnante dissociation entre une atteinte quasi constante des sinus et l'absence presque aussi constante d'atteinte de l'oreille moyenne alors même que ces cavités, indissociables dans l'esprit de notre spécialité, partagent les mêmes caractéristiques histologiques et souvent les mêmes pathologies.

Une maladie génique

La mucoviscidose ou fibrose kystique touche en France un sujet sur 4000 en moyenne. Un tournant majeur s'est opéré il y a près de 25 ans avec l'élucidation de sa physiopathologie moléculaire et cellulaire. Il est effet établi que les mutations du gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) et les anomalies de production de la protéine qui en résultent sont responsables de l'affection respiratoire. En fait, c'est plus de 2000 mutations qui ont été identifiées à ce jour, ce qui rend de facto un screening généralisé délicat. De même est-il difficile d'établir une prédiction génotype-phénotype, c'est-à-dire un

pronostic en fonction d'une mutation donnée. D'où le rôle probable de l'environnement et du profil génétique du patient dans la sévérité de l'affection.

A l'état normal, la muqueuse pulmonaire se défend contre les agressions aériennes grâce à un mécanisme essentiel : la clairance muco-ciliaire qui élimine en quelques heures bactéries ou autres agents grâce aux propriétés antimicrobiennes de la lactoferrine et du lysozyme contenus dans le mucus et aux mouvements ciliaires, lesquels ne peuvent se faire que dans une couche liquidienne périciliaire (CLP) dont la composition est finement contrôlée par les échanges ioniques transépithéliaux.

en 2 mots

- La mucoviscidose est due à un dysfonctionnement du canal CFTR.
- Son pronostic dominé par l'insuffisance respiratoire semble transformé par l'apparition de molécules visant directement cette dysfonction.
- La polyposse nasosinusienne présente dans la moitié des cas de mucoviscidose semble également en rapport avec un dysfonctionnement du même canal.
- L'otite muqueuse, malgré les parentés entre sinus et oreille moyenne, est en revanche exceptionnelle.
- Il serait intéressant d'étudier le gène ou la protéine CFTR dans la muqueuse de l'oreille moyenne dont l'expression et donc la fonction semblent altérées par l'inflammation.

C'est dire le rôle majeur des différents canaux et pompes situés à l'apex des cellules de la muqueuse bronchique qui, par phénomènes actifs ou passifs, assurent l'homéostasie de l'interface air-liquide.

Chez le sujet sain, le canal chlore CFTR apical sécrète des ions chlorures mais possède également un rôle d'inhibition du canal sodique ENaC qui absorbe le sodium.

Dès lors un défaut de fonction du canal CFTR rend l'épithélium bronchique imperméable au chlore mais provoque également une absorption accrue de sodium suivie d'une absorption accrue d'eau ce qui déshydrate la CLP (dont la hauteur de $7\mu\text{m}$ doit être constante pour permettre le battement ciliaire). Il s'en suit une cascade de phénomènes conduisant à une symptomatologie intéressant de nombreux organes (pancréas, glandes salivaires, etc.) mais dont la plus redoutable est bronchique.

Ainsi, les mouvements ciliaires devenant inefficaces, le mucus déshydraté, épais, « gluant » s'accumule et s'agglomère en bouchons muqueux qui, par leur épaisseur, interdisent l'oxygénation des cellules de l'épithélium. Cette hypoxie muqueuse favorise une infection anaérobie, notamment à *Pseudomonas aeruginosa* et, secondairement, la formation de biofilms. Ces derniers en gênant la migration des neutrophiles et l'action des antibiotiques permettent dès lors le développement d'une infection chronique.

Un traitement étiologique

Les traitements actuels s'efforcent de lutter contre l'infection, l'inflammation, l'encombrement bronchique, les troubles de la sécrétion exocrine, mais aussi contre l'hypo-osmolarité de la CLP. Ainsi l'administration d'aérosols de solutions hypertoniques et hypermolaires, de poudre de mannitol ou d'inhibiteurs du transport de Na^+ ou du canal ENaC comme l'amiloride vise à « liquéfier » l'environnement ciliaire. Mais leur effet est de courte durée et le

bénéfice clinique limitée.

En pratique, les stratégies actuelles reposent sur la kinésithérapie respiratoire, l'aérosolthérapie, l'antibiothérapie en cures rapprochées ou au long cours avec éventuellement corticothérapie d'appoint, et un régime hypercalorique, normolipidique, polyvitaminée et supplémentée en chlorure de sodium et extraits pancréatiques. La transplantation pulmonaire est réservée aux cas avancés.

Les orientations récentes visent à corriger directement le défaut de fonction de la protéine CFTR. Tout récemment est apparue une molécule, l'Ivacaftor, capable de potentialiser la protéine, c'est-à-dire de forcer l'ouverture du canal qui devient de ce fait perméable au Cl^- . L'efficacité remarquable de cette approche génétique, puisqu'elle cible uniquement les patients porteurs de la mutation G551D, marque une nouvelle étape de la médecine dite « personnalisée ».

Pour nous ORL...

De la mucoviscidose, l'ORL connaît avant tout les manifestations rhinologiques, tout particulièrement sous la forme d'une polypose naso-sinusienne débutant dès l'enfance. Il est d'ailleurs établi que toute rhinosinusite chronique polypoïde (PNS) chez un enfant doit y faire penser. La prévalence de la polypose dans la mucoviscidose y est en effet de 50%. Et une altération de la protéine CFTR est bien présente dans les polypes.

Le problème est donc de savoir si pareille altération est également présente chez les patients porteurs d'une PNS mais non atteints de fibrose kystique et donc non porteurs de la mutation.

Des travaux récents ont de fait montré que la protéine CFTR : i) est présente et fonctionnelle dans la muqueuse nasale normale ; ii) absente ou sous-exprimée dans les polypes de patients atteints de mucoviscidose ; iii) sous-exprimée et peu fonctionnelle dans les polypes de patients qui n'en sont pas atteints et

alors associée à une altération des transports ioniques transépithéliaux; iv) enfin les médiateurs de l'inflammation comme la cytokine TGF- β 1 diminuent significativement l'expression du gène et de la protéine CFTR dans les polypes en culture de patients dont la protéine CFTR n'est pas mutée.

L'énigme

Il est donc vraisemblable que la PNS de l'adulte non atteint de mucoviscidose pourrait être liée à des facteurs environnementaux inflammatoires entraînant une dysfonction de la protéine CFTR. Il existerait donc bien des liens de parenté entre la mucoviscidose, maladie génétique congénitale, et la PNS, maladie génétique acquise !

Reste une énigme : pour quelle raison les patients mucoviscidosiques ont-ils fréquemment des manifestations rhinologiques polypeuses ou non, mais exceptionnellement des atteintes otologiques ?

Il est pourtant démontré que l'épithélium de l'oreille moyenne est le siège de transports ioniques conditionnant, comme dans la muqueuse nasale, la fluidité de la couche aqueuse périciliaire et donc la qualité de la clairance mucociliaire dont l'altération, comme dans la muqueuse nasale, provoque le ralentissement puis l'arrêt du transport du mucus vers la trompe auditive.

Comme souligné plus haut, la sévérité de la mucoviscidose, c'est-à-dire la relation génotype-phénotype, semble fonction de l'environnement et du profil génétique du patient. Ce dernier ne pouvant expliquer la différence phénotypique entre nez et oreille chez un même patient, il est possible que les facteurs inflammatoires environnementaux inhalés par le nez participent aux manifestations rhinosinusiennes de la maladie.

A l'inverse, il serait intéressant de tester l'expression du gène ou de la protéine CFTR dans la muqueuse de l'oreille moyenne chez certains patients présentant ces formes redoutables d'otite purement muqueuse à glue très épaisse et que toutes les tentatives de traitement local ou général n'arrivent pas à guérir.

L'avis de l'expert



Dr Virginie Prulière-Escabasse
MCU-PH

Service d'ORL et de Chirurgie Cervico-Faciale.
Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil
Membre de l'INSERM U955 équipe 11 « Génétique moléculaire
de la mucoviscidose »

La découverte de nouvelles thérapeutiques visant à corriger le défaut de fonction de CFTR dans la mucoviscidose a offert un nouvel espoir pour les patients. L'ivacaftor est destiné aux patients porteurs de la mutation G551 qui, malheureusement, n'est pas la plus fréquente. Son efficacité sur la fonction pulmonaire est démontrée et remarquable. De nouvelles molécules sont en cours d'étude pour la mutation $\Delta F508$. Dans leur attente, les praticiens investis dans le traitement de la mucoviscidose s'efforcent chaque jour de lutter contre la dégradation pulmonaire liée aux surinfections bronchiques.

Pour cette raison, en 2011 la Société Française de la Mucoviscidose a demandé la formation d'un groupe de travail sur la prise en charge ORL des patients du fait de travaux récents démontrant l'impact de l'infection sinusienne (i) réservoir bactérien de la bronche, pour de nombreuses souches dont le *Pseudomonas aeruginosa* (Mainz, 2009) (ii) facteur de morbi/mortalité des patients greffés pulmonaires (Hansen, 2012). Le rôle de l'ORL est donc majeur et représente un réel défi : éradiquer les bactéries présentes dans les cavités rhinosinusiennes. L'interrogatoire des patients doit être guidé par la symptomatologie. L'examen recherche une obstruction nasale, une dysosmie ou des céphalées, la rhinorrhée étant rarement rapportée par les patients du fait de la déshydratation du mucus. L'endoscopie nasale doit être systématique dès le plus jeune âge et recherche un bombement de la paroi nasale (signe de rétention maxillaire), des amas de pus deshydraté adhérents à une muqueuse nasale inflammatoire avec ou sans polypes. L'examen bactériologique des sécrétions purulentes doit être systématique afin d'adapter le traitement antibiotique avec le praticien pneumologue ou pédiatre qui suit le patient. La prévention de l'infection sinusienne passe avant tout par le lavage des fosses nasales à grand volume quotidien afin d'améliorer le drainage mucociliaire même en l'absence de sécrétions purulentes ! Les traitements antibiotiques locaux diffusés par aérosolthérapie en mode sonique avec embout nasal sont une arme thérapeutique intéressante d'autant que l'efficacité de l'aérosolthérapie antibiotique à visée bronchique a déjà été démontrée et est largement utilisée par nos confrères (Ramsey, 1993). La chirurgie rhinosinusienne visant à permettre aux traitements locaux d'accéder aux cavités sinusiennes n'a aucun effet isolément (Aanaes, 2013).

Bien qu'un défaut d'expression et de fonction de CFTR ait été retrouvé au cours de la PNS primitive, l'infection bactérienne y est exceptionnelle et doit faire rechercher un déficit immunitaire. Sur le plan histologique, la muqueuse nasosinusienne au cours de la PNS primitive est infiltrée par des polynucléaires éosinophiles alors qu'elle est à neutrophiles dans la mucoviscidose suggérant des mécanismes inflammatoires différents. Ces constatations n'expliquent pas l'absence d'atteinte otologique dans la mucoviscidose mais il serait intéressant de rechercher la présence d'une infiltration éosinophilique ou neutrophilique de la muqueuse de l'oreille moyenne des patients porteurs d'une otite muqueuse parfois d'ailleurs associée à une PNS primitive.

- Aanaes K, Buchwald DM, Hujler T, Skov M, Alanin M, Johansen HK. The effect of sinus surgery with intensive follow-up on pathogenic sinus bacteria in patients with cystic fibrosis; *Am J Rhinol Allergy* 2013 Jan;27(1):1-4.

- Hansen SK, Rau MH, Johansen HK, Ciofu O, Jelsbak L, Yang L, Folkelsdon A, Jarmer HO, Aanaes K, Von Buchwald C, Hoiby N, Molin S. Evolution and diversification of *Pseudomonas aeruginosa* in the paranasal sinuses of cystic fibrosis children have implications for chronic lung infection. *ISME J* 2012 Jan;6(1):31-45.

- Mainz JG, Naehrlich L, Schien M, Käding M, Schiller I, Mayr S, Schneider G, Wiedemann B, Wiehlmann L, Cramer N, Pfister W, Kahl BC, Beck JF, Tümmler B. Concordant genotype of upper and lower airways *P. aeruginosa* and *S. aureus* isolates in cystic fibrosis. *Thorax*. 2009 Jun;64(6):535-40.

- Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD, Gibson RL, Harwood IR, Kravitz RM, Schidlow DV, Wilmott RW, Astley SJ, McBurnie MA, et al. Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1993;328(24):1740-6.

Ouvrages à lire

RC Boucher. New concepts of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. Eur Respir J 2004; 23: 146-158.

V. Prulière-Escabasse et al. TGF- β 1 downregulates CFTR expression and function in nasal polyps of non-CF patients. Am J Physiol Lung Cell Physiol 2005; 288: L77-L83.

Accurso FJ et al. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. N Engl J Med 2010; 363: 1991-2003.

Dupuis F et al. CFTR and differentiation markers expression in non-CF and F 508 homozygous CF nasal epithelium. J Clin Invest 1995; 95: 1601-11.

Triglia JM et al. Rhinosinusal manifestations of cystic fibrosis. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac. 1993; 110: 98-102.


Herman Ph. et al. Ion transports in the middle ear epithelium. Kidney Int.(Suppl 65) 1998; S94-S97.


Un accompagnement personnalisé pour vos patients !





 entendre

La force d'un réseau,
l'implication d'un indépendant

 L'audioprothésiste Entendre est un indépendant qui s'engage personnellement et engage son équipe pour la satisfaction totale de vos patients.

 Un accueil et un accompagnement personnalisés de vos patients tout au long des différentes étapes de son appareillage.

 Des produits et des services à la pointe de la technologie et de l'innovation, proposés par un réseau national.

 Une des meilleures centrales d'achats en France, vos patients bénéficieront des meilleurs produits au meilleur prix.

