

Fibrose kystique atypique

Identification en milieu de soins primaires

Carrie A. Schram MD CCFP

Résumé

Objectif Passer en revue le diagnostic des patients atteints de fibrose kystique (FK) atypique.

Sources des données On a procédé à une recension exhaustive dans MEDLINE (de 1950 à la troisième semaine de mai 2009), dans MEDLINE In-Process and Other Non-Indexed Citations and Cases (de 1950 à la troisième semaine de 2009) et dans EMBASE (de 1980 à la quatrième semaine de mars 2009). On a aussi passé en revue le site web de Fibrose kystique Canada et on a consulté son plus récent rapport des inscriptions de données sur les patients.

Message principal La FK atypique est une forme moins intense du trouble de la FK, qui est associée à des mutations du gène régulateur de la conductance transmembranaire de la fibrose kystique. Au lieu d'avoir les symptômes classiques, les personnes atteintes d'une FK atypique pourraient avoir une légère dysfonction d'un seul système organique et avoir ou non des concentrations de chlorure élevées dans la sueur. La FK atypique est un trouble très diversifié affectant différents systèmes organiques à divers degrés. Les symptômes du patient peuvent aussi fluctuer avec le temps; par ailleurs, certains signes et symptômes cliniques touchant les systèmes respiratoire, gastro-intestinal, endocrinien et métabolique et génito-urinaire devraient signaler aux médecins la possibilité d'une FK. Les patients atteints d'une FK atypique ont moins d'hospitalisations durant l'enfance que ceux qui ont une FK classique et le diagnostic peut passer inaperçu pendant de nombreuses années, parfois même jusqu'à l'âge adulte.

Conclusion Même si les patients atteints d'une FK atypique ont une espérance de vie plus longue que les personnes atteintes de la forme classique, les issues à long terme pour de nombreuses personnes qui ont la forme atypique sont inconnues. Il est important de conseiller les patients à propos de la possibilité d'une manifestation future de la maladie. Renseigner les patients à propos de la FK peut les aider à comprendre leurs symptômes, à modifier leur mode de vie pour optimiser leur santé, à réduire l'incidence des complications et à recevoir au besoin du counseling sur la planification familiale.

Étant donné que 1 personne d'ascendance nord-européenne sur 25¹ est porteuse d'un gène récessif de la fibrose kystique (FK), presque tous les médecins de famille au Canada rencontreront un jour ou l'autre de tels patients. Les anomalies du régulateur de la conductance transmembranaire de la fibrose kystique (CFTR) affectent principalement les systèmes respiratoire, gastro-intestinal, endocrinien et métabolique et génito-urinaire²⁻⁵. Quoique la plupart des personnes souffrant de FK classique au Canada soient identifiées au moyen d'un dépistage néonatal ou de symptômes durant la petite enfance, les formes atypiques de la FK sont de plus en plus reconnues chez des enfants plus âgés et des adultes. À l'encontre de la FK classique, la FK atypique peut n'affecter qu'un seul système organique^{3,6,7} et les symptômes peuvent n'apparaître qu'à la fin de l'enfance, à

POINTS SAILLANTS La fibrose kystique (FK) touche environ un Canadien sur 2 500; l'incidence de la FK atypique est inconnue et controversée. La proportion des porteurs de mutations au gène régulateur de la conductance transmembranaire de la fibrose kystique s'élève jusqu'à 1 sur 25. La FK atypique n'est pas rare et ceux qui en sont atteints peuvent avoir des concentrations normales de chlorure dans la sueur. La FK atypique peut toucher les systèmes organiques respiratoire, gastro-intestinal, endocrinien et métabolique et génito-urinaire. On procède au diagnostic de la fibrose kystique par dépistage néonatal ou, si elle est soupçonnée cliniquement, par un test de dosage du chlorure dans la sueur avec ou sans analyse génétique. Les patients atteints de FK atypique peuvent ou non avoir des concentrations élevées de chlorure dans la sueur; les tests de sudation, les tests de la différence de potentiel nasal et les analyses génétiques en combinaison peuvent contribuer à confirmer ou à exclure un diagnostic. Lorsqu'on diagnostique un cas index, on devrait offrir un dépistage de ce trouble aux membres de la famille. Avec un traitement approprié, les patients chez qui on diagnostique la FK souffrent d'une morbidité aiguë et à long terme et d'une mortalité moins grandes et peuvent, le cas échéant, recevoir du counseling en planification familiale.

Cet article a fait l'objet d'une révision par des pairs.
Can Fam Physician 2012;58:e699-704

Cet article donne droit à des crédits Mainpro-M1.
Pour obtenir des crédits, allez à www.cfp.ca et cliquez sur le lien Mainpro.



The English version of this article is available at www.cfp.ca on the table of contents for the December 2012 issue on page 1341.

l'adolescence ou à l'âge adulte^{3,6,7}. Lorsque les symptômes se manifestent effectivement, la plupart des personnes atteintes de FK atypique demandent des conseils et des soins à leur médecin de famille. Il importe tout particulièrement que les médecins de famille identifient les patients qui ont une FK atypique parce qu'une demande de consultation et des traitements appropriés peuvent considérablement améliorer leur qualité et leur espérance de vie. De plus, l'identification des membres de la famille et le counseling à propos de ce trouble récessif commun sont importants pour détecter des cas additionnels et en tenir compte dans la planification de la reproduction.

Cas

Une femme de 43 ans de race blanche (M^{me} M.) s'était présentée déjà avec une toux productive chronique, un sifflement occasionnel et des infections des voies respiratoires inférieures récurrentes. Elle avait fumé un paquet de cigarettes par semaine pendant plus de 20 ans et avait été exposée à la fumée secondaire depuis l'enfance. Ses antécédents médicaux concordent avec l'asthme, la sinusite chronique, une septorhinoplastie, des allergies environnementales et l'infertilité. Sept ans auparavant, M^{me} M. avait consulté un pneumologue après une visite à l'urgence en raison de douleurs thoraciques pleurétiques, d'une production d'expectoration et d'une hémoptysie. Les résultats de la bronchoscopie avaient révélé la présence de *Staphylococcus aureus*, d'*Haemophilus influenzae* et une croissance à la lumière d'*Escherichia coli*. Une étude par tomographie assistée par ordinateur avait confirmé une bronchectasie aux 2 lobes supérieurs. On lui a diagnostiqué une pneumonie et ses symptômes ont disparu après une antibiothérapie.

Elle se présente cette fois pour un examen médical complet. En ce moment, la clinique qu'elle fréquente effectue une étude examinant la fonction pulmonaire des personnes de plus de 40 ans ayant des antécédents de tabagisme. M^{me} M. accepte d'y participer. Elle subit une spirométrie, des tests de réversibilité, de volume pulmonaire et de diffusion. On découvre une hyperinflation et une obstruction considérable des voies aériennes, une capacité normale de diffusion et aucun changement dans l'obstruction après l'utilisation d'un bronchodilatateur. Compte tenu de ces constatations, le pneumologue principalement responsable de l'étude évalue M^{me} M. et observe une respiration sifflante, un temps expiratoire forcé accru et un hippocratisme digital.

Les diagnostics différentiels incluent le syndrome des cils immobiles et la FK. La patiente passe un scan par tomographie des sinus et du thorax ainsi qu'un test de sudation, effectués au Hospital for

Sick Children à Toronto, en Ontario. Les résultats du test de chlorure dans la sueur et des analyses génétiques subséquentes pour dépister la FK sont positifs. Les antécédents familiaux de sinusites récurrentes chez le père de M^{me} M. sont concordants, mais il n'y a pas eu d'autres manifestations notoires.

Sources des données

On a procédé à une recension exhaustive dans MEDLINE (de 1950 à la troisième semaine de mai 2009), dans MEDLINE In-Process and Other Non-Indexed Citations and Cases (de 1950 à la troisième semaine de 2009) et dans EMBASE (de 1980 à la quatrième semaine de mars 2009) pour cerner autant d'articles que possible se penchant sur des cas de FK atypique, de FK diagnostiquée à l'âge adulte et de diagnostics de FK posés en pratique familiale. On a aussi passé en revue le site web de Fibrose kystique Canada et on a consulté le plus récent rapport des inscriptions de données sur les patients.

Dans l'ensemble, la recherche initiale a produit 908 titres et résumés qui ont fait l'objet d'un examen lorsqu'ils étaient accessibles; 127 répondaient aux critères d'inclusion préliminaires. On a pu obtenir les textes intégraux de 119 articles et ils ont été évalués attentivement, ainsi que le rapport des inscriptions de données sur les patients de Fibrose kystique Canada, en fonction de critères de qualité, de pertinence, d'originalité et d'importance pour la pratique des soins primaires au Canada. Dans cette étude, on a examiné 38 articles, incluant le site web de Fibrose kystique Canada et le rapport des inscriptions de données sur les patients (www.cysticfibrosis.ca/fr/aboutCysticFibrosis/NBS.php). Il s'agissait d'articles de synthèse sur la FK, la FK atypique ou la FK diagnostiquée à l'âge adulte^{1,2,5-8}, de 2 études de recherche primaire sur le diagnostic de la FK^{9,10}, de 1 article de synthèse sur le diagnostic⁴, de 1 exposé de lignes directrices consensuelles sur le diagnostic¹¹, de 1 article de synthèse portant sur les effets dermatologiques de la FK¹², de 1 étude de recherche primaire sur la sinusite atypique¹³, de 1 étude de recherche primaire sur la bronchectasie et l'infection pulmonaire¹⁴, de 3 études de recherche primaire sur la fertilité dans les cas de FK¹⁵⁻¹⁷, de 3 études épidémiologiques¹⁸⁻²⁰, de 2 études qualitatives sur les effets du diagnostic sur les patients^{21,22}, d'études de cas chez l'adolescent et l'adulte en fonction de leur caractère inédit²³⁻³⁶ et de 3 synthèses exhaustives de bases de données et de dossiers^{3,37,38}.

Message principal

La fibrose kystique est un trouble autosomique récessif, caractérisé par le transport déficient du chlorure à travers la membrane apicale des cellules causé par des mutations au gène CFTR⁸. C'est le trouble récessif le plus commun chez les populations d'ascendance nord-européenne et l'incidence des porteurs varie entre 1 sur

25 à 1 sur 28¹. Quoique ce soit moins courant, la FK se retrouve dans presque toutes les ethnies⁴. Par conséquent, les médecins de famille au Canada se trouveront certainement en présence de patients porteurs des mutations génétiques causant la FK, dont certains pourraient être atteints d'une forme atypique de ce trouble. En 2000, on estime que l'incidence de la FK chez les nouveau-nés était de 1 sur 3 600¹⁸.

Typiquement, la FK est une maladie infantile caractérisée par des maladies pulmonaires chroniques, la sinusite, la polypose nasale, l'insuffisance pancréatique causant de la diarrhée et de la malnutrition, l'iléus méconial, un prolapsus rectal et des concentrations de sodium et de chlorure élevées dans la sueur^{3,5,7}. Depuis les années 1960, on reconnaît l'existence d'une forme moins grave de la FK²⁴; elle passe souvent inaperçue jusqu'à l'adolescence ou l'âge adulte^{2,24}. Les personnes qui ont des symptômes bénins ou atypiques de la FK posent aux cliniciens des difficultés sur le plan diagnostique et peuvent souffrir d'une morbidité substantielle si elles ne reçoivent pas un diagnostic et des traitements appropriés.

Qu'est-ce que la FK atypique? La FK atypique est une forme moins intense de la FK classique qui résulte de mutations au gène CFTR. Les personnes atteintes de FK atypique ont habituellement 1 mutation grave et une mutation moins courante²⁵ ou une anomalie des répétitions du trinuéclotide sur leur autre gène CFTR²⁶. Au lieu d'avoir les symptômes habituels, les personnes atteintes de FK atypique peuvent avoir une dysfonction dans 1 seul système organique et d'une bien moins grande intensité que celles qui ont 2 mutations sévères^{3,4,6,14}. Elles peuvent ou non avoir des concentrations élevées de chlorure dans la sueur^{3,14}. Par conséquent, ces personnes ont souvent moins d'hospitalisations durant l'enfance que celles atteintes de la FK classique²¹ et le problème peut demeurer non diagnostiqué pendant de nombreuses années, parfois même jusqu'à l'âge adulte^{3,4,6,14}. On a posé le diagnostic chez des personnes aussi âgées que 70 ans²⁷. Avec le temps, les personnes ayant une FK atypique peuvent développer d'autres symptômes²³ ou découvrir que d'autres problèmes de santé préexistants sont des symptômes de la FK qui n'ont pas été identifiés en tant que tels³⁰.

Quels signes ou symptômes devraient me faire soupçonner une FK atypique chez mes patients? La FK atypique est un trouble très diversifié qui affecte différents systèmes organiques à divers degrés. Les symptômes que ressentent les patients peuvent aussi fluctuer avec le temps; cependant, certains signes et symptômes cliniques touchant les systèmes respiratoire, gastro-intestinal, endocrinien et métabolique et génito-urinaire devraient alerter les médecins à la possibilité

d'une FK.

Le système respiratoire est celui que les médecins associent principalement à la FK. Dans la FK classique, les patients souffrent d'infections chroniques et récurrentes des sinus et des voies respiratoires, de polypose nasale, de bronchectasie, d'hippocratisme et de symptômes d'une obstruction respiratoire progressive qui commence durant l'enfance^{2,7}. Dans la FK atypique, les symptômes respiratoires sont souvent moins graves et peuvent ne faire leur apparition qu'à l'âge adulte, mais comportent quand même des pneumonies récurrentes, une obstruction progressive possiblement identifiée comme de l'asthme ou une maladie pulmonaire obstructive chronique, des sinusites chroniques ou une polypose nasale^{2,13,14,20,37}.

L'un des signes les plus précoces de la FK est l'iléus méconial durant la petite enfance et des antécédents de ce problème devraient toujours alerter le clinicien à la possibilité d'un tel diagnostic². Parmi les autres manifestations gastro-intestinales de la FK classique, on peut mentionner une insuffisance pancréatique exocrine causant une stéatorrhée, une carence en vitamines liposolubles, de la difficulté à prendre du poids^{2,38}, une cirrhose, une hypertension portale et un prolapsus rectal²⁸. Par ailleurs, dans la FK atypique, les effets gastro-intestinaux peuvent être subtils et inclure une constipation ou une diarrhée chronique^{28,37} et une pancréatite chronique ou récurrente avec des symptômes respiratoires légers ou absents^{29,30,34}.

Les effets endocriniens et métaboliques de la FK chevauchent les manifestations gastro-intestinales en raison de la dysfonction pancréatique. La dysfonction pancréatique endocrinienne peut être la principale présentation de la FK³¹. De plus, les personnes ayant une FK peuvent aussi présenter des anomalies dans les électrolytes, principalement de l'hypochlorémie, de l'hypokaliémie et de l'alcalose métabolique, qui se produisent le plus souvent dans le contexte d'une déshydratation ou d'une insolation^{25,32,36}.

Les manifestations génito-urinaires de la FK concernent principalement la fertilité et passent souvent inaperçues jusqu'à ce que la personne cherche à concevoir. Chez les hommes, la suspicion d'une FK pourrait être déclenchée par une constatation d'azoospermie à l'analyse du sperme en raison d'une absence congénitale bilatérale des canaux déférents^{1,2,6,23,35}; cette anomalie est présente dans environ 97 % à 98 % des hommes atteints de la FK classique³⁵. Les femmes atteintes de FK sont habituellement fertiles, mais ont tendance à avoir plus de difficultés à concevoir que les autres femmes. C'est le plus souvent attribuable à l'épaississement du mucus cervical^{16,17}, quoiqu'il y ait aussi certaines données scientifiques à l'effet qu'il y aurait un cycle ovarien anormal et une réserve ovarienne réduite¹⁵. Parmi les autres effets moins courants, on peut mentionner une

dermatite secondaire à des déficiences nutritionnelles, des rides aqueuses précoces et une angiite¹². On trouve au **Tableau 1** un résumé des systèmes touchés par la FK atypique et des symptômes afférents.

Comment diagnostique-t-on la FK? On procède systématiquement au dépistage de la fibrose kystique à la naissance en Alberta, en Ontario, en Saskatchewan, en Colombie-Britannique et au Manitoba (www.cysticfibrosis.ca/fr/aboutCysticFibrosis/NBS.php). Quoique le dépistage puisse identifier un nombre considérable de nouveau-nés atteints de FK, il n'y avait pas de dépistage au Canada avant 2007 et cette réalité, combinée à des taux élevés d'immigration et à l'absence d'un programme de dépistage naturel, veut dire que la plupart des personnes au pays n'ont pas subi de dépistage de ce problème. De plus, il est possible que des nouveau-nés ayant reçu des résultats de dépistage de la FK négatifs développent des symptômes plus tard. Le diagnostic ne devrait pas être écarté simplement en raison de résultats négatifs antérieurs au dépistage de la FK⁴.

L'identification des cas exige un fort degré de suspicion de la présence du problème et les personnes atteintes de FK peuvent être diagnostiquées de l'une de 3 façons: 1) dépistage néonatal, 2) suspicion clinique fondée sur les symptômes ou 3) dépistage chez les membres de la famille d'une personne qui a reçu un diagnostic, y compris par un éventuel dépistage prénatal. Lorsqu'ils en soupçonnent la présence, les médecins devraient commencer par un test de sudation pour vérifier les concentrations de chlorure à un centre de consultation pour la FK, suivi d'une analyse génétique ou d'un test de la différence de potentiel nasal (NPD) au besoin pour préciser le diagnostic²⁰. Les résultats du test de sudation chez les adultes sont considérés positifs lorsque la concentration de chlorure est plus élevée ou égale à 60 mmol/l^{4,11}. À une concentration de 70 mmol/l ou plus, la sensibilité et la spécificité du test approchent toutes 2 les 100 %¹⁰. Des taux de chlorure qui se situent entre 40 et 59 mmol/l sont considérés intermédiaires, et à des valeurs de 39 mmol/l ou moins, la FK est impro-

vable¹¹. Des tests de suivi et répétés allant de 6 à 12 mois d'intervalle sont appropriés jusqu'à ce qu'un diagnostic définitif soit posé¹¹.

Bien que la majorité des personnes atteintes de FK aient des résultats positifs au test de sudation, il y a des cas, particulièrement avec la FK atypique, dans lesquels des personnes qui ont 2 mutations génétiques révélatrices du trouble ont des résultats négatifs au test de dosage du chlorure dans la sueur^{6,14,20}. Chez les patients qui ont une FK atypique, les résultats au test NPD peuvent être positifs et révélateurs de la présence de la FK ou encore avoir des valeurs qui se situent entre celles des personnes qui n'ont pas la FK et celles des personnes qui en sont atteintes⁹.

À l'heure actuelle, on a identifié plus de 1 500 mutations CFTR, mais la plupart d'entre elles ne sont pas associées à la maladie¹¹. On a cerné 23 gènes considérés comme conférant une dysfonction substantielle pour produire une FK et 2 d'entre eux sont identifiables chez environ 85 % des personnes atteintes de ce trouble¹¹. Ceci veut dire que l'analyse génétique pourrait ne pas permettre un diagnostic définitif chez environ 15 % des patients ayant une FK¹¹. Par conséquent, la mesure de la concentration de chlorure dans la sueur, le test de la NPD et l'analyse génétique combinés tous ensemble peuvent être utiles pour aider à confirmer ou à exclure un diagnostic dans certains cas²⁰. On trouve au **Tableau 2** un résumé de ces outils de diagnostic.

Quels sont les avantages et les implications du diagnostic pour mes patients? Il est important de diagnostiquer la FK pour les patients ainsi que pour leur famille, mais le diagnostic n'est pas sans conséquences. Les personnes et les familles peuvent réagir différemment à l'annonce du diagnostic, allant du soulagement à avoir une explication des symptômes³⁷, jusqu'à la colère, au stress familial et à l'inquiétude concernant les conséquences économiques potentielles²². Il importe d'explorer les effets psychosociaux possibles qui peuvent se produire quand la maladie est soupçonnée et que le diagnostic est recherché à la fois pour la personne et les membres de la famille qui

Tableau 1. Systèmes touchés par la FK atypique et symptômes afférents

SYSTÈME	SYMPTÔMES
Respiratoire	Sinusite chronique, polypose nasale, maladie pulmonaire obstructive mal contrôlée, pneumonie récurrente, hippocratisme
Gastro-intestinal	Iléus méconial, prolapsus rectal, pancréatite aiguë atypique ou chronique, diarrhée, constipation, perte de poids ou faible gain pondéral, déficience nutritionnelle
Endocrinien et métabolique	Diabète, hypochlorémie, hypokaliémie, alcalose métabolique
Génito-urinaire	Azoospermie chez l'homme, fertilité réduite chez la femme
Autres	Dermatite secondaire à une insuffisance nutritionnelle, anémie inexplicée, rides aqueuses précoces

FK—fibrose kystique.

Tableau 2. Investigations diagnostiques pour identifier la FK

TEST	RÉSULTATS POSITIFS DE LA PRÉSENCE DE FK	AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS DU TEST	
		AVANTAGES	INCONVÉNIENTS
Concentrations de chlore dans le test de sudation	≥ 60 mmol/l: indicatifs de FK ≤ 39 mmol/l: improbabilité de FK 40-59 mmol/l considérés intermédiaires	Une concentration élevée de chlore au test de sudation est fortement indicatrice d'une FK	Il est possible d'avoir la FK et des concentrations intermédiaires ou faibles de chlore dans la sueur; des concentrations intermédiaires sont courantes dans la FK atypique et exigent des tests de sudation répétés, d'autres tests de la NPD ou une analyse génétique
NPD	≥ 30 mV indicatifs de FK Une réaction pertinente à une perfusion sans chlore avec de l'isoprotérénol peut aider à exclure la FK	Peut ajouter de la force à un diagnostic d'une FK atypique ou aider à exclure une FK	Ne sont pas concluants à eux seuls pour le diagnostic en raison du chevauchement entre les valeurs normales et les valeurs dans la FK
Analyse génétique	Présence de 2 mutations génétiques au CFTR connues comme étant à l'origine de la maladie dans l'arrangement <i>trans</i> sur 2 chromosomes séparés (l'arrangement <i>cis</i> sur le même chromosome n'est pas associé à la maladie)	L'identification de 2 mutations connues au CFTR donne de la force au diagnostic	Jusqu'à 15 % des personnes atteintes de FK ont des mutations génétiques au CFTR rares ou non identifiées


FK—fibrose kystique, CFTR—régulateur de la conductance transmembranaire de la fibrose kystique, NPD—différence de potentiel nasal.

pourraient être affectés ou porteurs de la maladie. En définitive, la façon dont une personne en vient à recevoir ce diagnostic a des répercussions considérables sur sa réaction émotionnelle à cette annonce et sa conformité aux ordonnances médicales²¹.

Des délais dans le diagnostic peuvent se traduire par une morbidité substantielle et des hospitalisations qui pourraient autrement être évitées³⁸. Il est important de reconnaître qu'il existe d'excellents traitements pour les divers symptômes de la FK, y compris la physiothérapie respiratoire, l'antibiothérapie, la modification de l'alimentation et le remplacement des enzymes pancréatiques. Avec ces interventions, l'évolution de la maladie peut être favorablement modifiée^{20,26,37}. De plus, un suivi étroit par des spécialistes peut aider à identifier les complications et les exacerbations sans délai et permettre des traitements appropriés éprouvés comme étant efficaces dans les cas de FK pour réduire la morbidité et la mortalité. Quoique les personnes qui reçoivent un diagnostic de FK atypique aient une plus longue espérance de vie que celles atteintes de la forme classique³, les résultats à long terme pour de nombreuses personnes ayant une FK atypique demeurent inconnus³⁵, et il est important de conseiller les patients au sujet de la possibilité de manifestations futures de la maladie. Enfin, l'éducation concernant la FK peut aider les patients à comprendre leurs symptômes, à modifier leur mode de vie pour optimiser leur santé, à réduire l'incidence des complications et à recevoir, au besoin, du counseling en planification familiale^{13,29}. Il importe de ne pas oublier qu'il y a de

larges variations de phénotypes de la FK entre les personnes et les membres de la famille, même avec le même génotype^{33,34}. L'individualisation du diagnostic, du traitement et du pronostic est donc essentielle pour répondre le mieux aux besoins particuliers du patient.

Conclusion

La FK atypique n'est pas communément considérée comme un diagnostic différentiel en pratique familiale, mais la plupart des médecins de famille au Canada verront 2 à 3 cas de FK durant leur carrière (présumant une population de patients de 1 800 et une variabilité de patients de 5 % par année). La FK atypique peut se présenter comme des symptômes chroniques du système respiratoire, gastro-intestinal, endocrinien et métabolique ou génito-urinaire. Comprendre la FK et identifier les cas atypiques importent parce que le diagnostic et les traitements peuvent améliorer considérablement la qualité et l'espérance de vie des personnes affectées et de leur famille. 

D^{re} Schram est médecin de famille au Women's College Hospital à Toronto, en Ontario, et chargée de cours à la University of Toronto.

Intérêts concurrents

Aucun déclaré

Correspondance

D^{re} Carrie A. Schram, 805 College St, Apt 309, Toronto, ON M6G 1C9; téléphone 647 808-0235; courriel carrie.schram@wchospital.ca.

Références

- Quinzii C, Castellani C. The cystic fibrosis transmembrane regulator gene and male infertility. *J Endocrinol Invest* 2000;23(10):684-9.
- Paranjape SM, Zeitlin PL. Atypical cystic fibrosis and CFTR-related diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008;35(3):116-23.

3. Gan KH, Geus WP, Bakker W, Lamers CB, Heijerman HG. Genetic and clinical features of patients with cystic fibrosis diagnosed after the age of 16. *Thorax* 1995;50(12):1301-4.
4. Voter KZ, Ren CL. Diagnosis of cystic fibrosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008;35(3):100-6.
5. Brusilow SW. Cystic fibrosis in adults. *Annu Rev Med* 1970;21:99-104.
6. Kerem E. Atypical CF and CF related diseases. *Paediatr Respir Rev* 2006;7(Suppl 1):S144-6. Cyberpub. du 5 juin 2006.
7. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J et collab. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006;61(7):627-35. Cyberpub. du 29 décembre.
8. Quinton PM. Cystic fibrosis: lessons from the sweat gland. *Physiology (Bethesda)* 2007;22:212-25.
9. Wilschanski M, Famini H, Strauss-Liviatan N, Rivlin J, Blau H, Bibi H et collab. Nasal potential difference measurements in patients with atypical cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2001;17(6):1208-15.
10. Hall SK, Stableforth DE, Green A. Sweat sodium and chloride concentrations—essential criteria for the diagnosis of cystic fibrosis in adults. *Ann Clin Biochem* 1990;27(Pt 4):318-20.
11. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR et collab. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr* 2008;153(2):S4-14.
12. Bernstein ML, McCusker MM, Grant-Kels JM. Cutaneous manifestations of cystic fibrosis. *Pediatr Dermatol* 2008;25(2):150-7.
13. Coste A, Girodon E, Louis S, Prulière-Escabasse V, Goossens M, Peynègre R et collab. Atypical sinusitis in adults must lead to looking for cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia. *Laryngoscope* 2004;114(5):837-43.
14. Ziedalski TM, Kao PN, Henig NR, Jacobs SS, Ruoss SJ. Prospective analysis of cystic fibrosis transmembrane regulator mutations in adults with bronchiectasis or pulmonary nontuberculous myc bacterial infection. *Chest* 2006;130(4):995-1002.
15. Hodges CA, Palmert MR, Drumm ML. Infertility in females with cystic fibrosis is multifactorial: evidence from mouse models. *Endocrinology* 2008;149(6):2790-7. Cyberpub. du 6 mars 2008.
16. Oppenheimer EA, Case AL, Esterly JR, Rothberg RM. Cervical mucus in cystic fibrosis: a possible cause of infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1970;108(4):673-4.
17. Schoyer KD, Gilbert F, Rosenwaks Z. Infertility and abnormal cervical mucus in two sisters who are compound heterozygotes for the cystic fibrosis (CF) DeltaF508 and R117H/7T mutations. *Fertil Steril* 2008;90(4):1201.e19-22. Cyberpub. du 7 septembre 2008.
18. Dupuis A, Hamilton D, Cole DE, Corey M. Cystic fibrosis birth rates in Canada: a decreasing trend since the onset of genetic testing. *J Pediatr* 2005;147(3):312-5.
19. Widerman E, Milner L, Sexauer W, Fiel S. Health status and sociodemographic characteristics of adults receiving a cystic fibrosis diagnosis after age 18 years. *Chest* 2000;118(2):427-33.
20. Hubert D, Fajac I, Bienvenu T, Desmazes-Dufeu N, Ellaffi M, Dall'ava-Santucci J et collab. Diagnosis of cystic fibrosis in adults with diffuse bronchiectasis. *J Cyst Fibros* 2004;3(1):15-22.
21. Widerman E. Pathways to adult diagnosis of CF: the impact of pre-diagnosis experience on post-diagnosis responses and needs. *Patient Educ Couns* 2004;52(1):69-77.
22. Kharrazi M, Kharrazi LD. Delayed diagnosis of cystic fibrosis and the family perspective. *J Pediatr* 2005;147(3 Suppl):S21-5.
23. Gilljam M, Björck E. Cystic fibrosis diagnosed in an elderly man. *Respiration* 2004;71(1):98-100.
24. Coates EO Jr. Characteristics of cystic fibrosis in adults: a report of seven patients. *Dis Chest* 1966;49(2):195-204.
25. Davé S, Honney S, Raymond J, Flume PA. An unusual presentation of cystic fibrosis in an adult. *Am J Kidney Dis* 2005;45(3):e41-4.
26. Alghisi F, Angioni A, Tomaiuolo AC, D'Apice MR, Bella S, Novelli G et collab. Diagnosis of atypical CF: a case-report to reflect. *J Cyst Fibros* 2008;7(4):292-4. Cyberpub. du 3 janvier 2008.
27. Van Biezen P, Overbeek SE, Hilvering C. Cystic fibrosis in a 70 year old woman. *Thorax* 1992;47(3):202-3.
28. Akl ME, Mallory G. A 16-year-old girl with cough and abdominal pain. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75(1):15-8.
29. Vanderbruggen K, De Waele K, Van Biervliet S, Van Der Cruyssen G, Robberecht E. Cystic fibrosis: an unusual cause of chronic pancreatitis. *Acta Gastroenterol Belg* 2003;66(3):260-2.
30. Masaryk TJ, Achkar E. Pancreatitis as initial presentation of cystic fibrosis in young adults. A report of two cases. *Dig Dis Sci* 1983;28(10):874-8.
31. Starkman H, Das S. Cystic fibrosis presenting as new onset diabetes mellitus in adolescent twins. *Pediatr Diabetes* 2004;5(2):99-101.
32. Augusto JF, Sayegh J, Malinge MC, Illouz F, Subra JF, Ducluzeau PH. Severe episodes of extra cellular dehydration: an atypical adult presentation of cystic fibrosis. *Clin Nephrol* 2008;69(4):302-5.
33. Mainz J, Hammer U, Rokahr C, Hubler A, Zintl F, Ballmann M. Cystic fibrosis in 65- and 67-year-old siblings. Clinical feature and nasal potential difference measurement in patients with genotypes F508del and 2789+5G→A. *Respiration* 2006;73(5):698-704. Cyberpub. du 6 juin 2006.
34. Mussaffi H, Prais D, Mei-Zahav M, Blau H. Cystic fibrosis mutations with widely variable phenotype: the D1152H example. *Pediatr Pulmonol* 2006;41(3):250-4.
35. De Rose AF, Giglio M, Gallo F, Romano L, Carmignani G. Congenital bilateral absence of the vasa deferentia and related respiratory disease. *Arch Ital Urol Androl* 2003;75(4):214-6.
36. Lotem Y, Barak A, Mussaffi H, Shohat M, Wilschanski M, Sivan Y et collab. Reaching the diagnosis of cystic fibrosis—the limits of the spectrum. *Isr Med Assoc J* 2000;2(2):94-8.
37. Gilljam M, Ellis L, Corey M, Zielenski J, Durie P, Tullis DE. Clinical manifestations of cystic fibrosis among patients with diagnosis in adulthood. *Chest* 2004;126(4):1215-24.
38. Steinrath M, Vallance HD, Davidson AG. Delays in diagnosing cystic fibrosis. Can we find ways to diagnose it earlier? *Can Fam Physician* 2008;54:877-83.
