

REVUE GÉNÉRALE

LA CONCEPTION ACTUELLE DE LA FIBROSE KYSTIQUE DU PANCRÉAS

Luc CHICOINE¹

La fibrose kystique du pancréas est une maladie de description relativement récente (Fanconi, 1936) et déjà les travaux récents nous obligent à changer beaucoup de nos concepts sur son hérédité, sa fréquence, sa pathogénie, son diagnostic et son traitement. En effet, outre le pancréas et les glandes bronchiques, il est maintenant admis qu'il y a dans cette maladie atteinte de plusieurs autres glandes. Celles dont l'atteinte est maintenant prouvée sont: le pancréas, les glandes bronchiques, le foie, les glandes salivaires et sudoripares, et certaines glandes à mucus des tractus digestifs et urinaires, dont les principales sont les glandes stomacales et les glandes de Brunner du duodénum. Toutes ces glandes ont en commun d'être exocrines et sous l'influence de l'acétylcholine. Ce concept de maladie généralisée a été introduit par Farber (21).

LE PANCRÉAS

L'atteinte pancréatique a été démontrée beaucoup avant les autres. On sait en effet depuis longtemps qu'une déficience pancréatique totale ou grave donne lieu au syndrome cœliaque et, chez le nouveau-né, à l'iléus méconial. Les dernières années nous ont appris que la maladie peut exister en présence d'une fonction pancréatique normale ou légèrement atteinte (5, 6, 14). Chez ces malades, qui représentent 10% des cas, il n'y a pas de syndrome cœliaque et les fonctions digestives semblent ou sont normales. L'iléus méconial est la cause d'environ 15% des obstructions intestinales du nouveau-né (7) et il survient dans 10% des cas de fibrose kystique (6). Les enfants présentant un iléus méconial ont tous une achylie complète car cette achylie est la cause du blocage intestinal (7). Cette complication maintenant corrigible par la chirurgie est grave mais n'implique pas nécessairement un pronostic plus grave pour la maladie, une fois l'iléus guéri.

La séquence des événements au pancréas est bien connue. La sécrétion pancréatique épaisse bloque les canaux excréteurs de la glande, ce qui amène une dilatation des canaux et des acinis puis une dégénérescence et une fibrose de la glande sans atteinte des îlots de Langherans. Cette évolution peut débiter très tôt (*in utero*) ou tard et évoluer lentement ou rapidement, mais une fois installée elle est progressive et irréversible. La cause de la plus grande viscosité du suc pancréatique est inconnue.

Le diagnostic de l'insuffisance pancréatique se fait par la démonstration de l'absence ou de la diminution des enzymes pancréatiques. La meilleure méthode et la seule sûre est certes le tubage duodénal qui permet l'étude de la viscosité du liquide duodénal et de sa teneur en enzymes, surtout en trypsine. D'autres analyses, comme la recherche des graisses et des amidons dans les selles et les tests d'excrétion et d'absorption de diverses substances, ne sont nullement spécifiques et ne servent qu'à attirer l'attention sur la fonction digestive. Le test de digestion de la gélatine (Shwachman) est utile s'il est fait à différentes dilutions, mais il ne faut pas s'y fier aveuglément car il peut être positif dans plusieurs cas de fibrose kystique du pancréas et négatif chez des individus normaux. Un test négatif à de basses dilutions de façon répétée est fortement suggestif (12, 18).

LES POUMONS

Les lésions pulmonaires de la fibrose kystique du pancréas sont plus importantes que les lésions pancréatiques parce qu'elles sont la cause directe ou indirecte de 90% des décès par cette maladie. De plus, l'atteinte pulmonaire est plus fréquente que l'atteinte pancréatique et survient à un moment ou l'autre de la vie de presque tous ces malades, ordinairement avant 6 mois. L'atteinte pulmonaire est déterminée génétiquement comme celle du pancréas et elle n'a aucune relation avec le degré d'insuffisance pancréatique. La

1. Boursier de l'hôpital Sainte-Justine, *Fellow* en pédiatrie au « Babies and Children Hospital », Cleveland.

théorie d'Anderson (20, 23) voulant que les lésions pulmonaires soient secondaires aux troubles nutritionnels et à l'hypovitaminose A est rejetée depuis qu'on a prouvé l'atteinte de multiples organes et qu'on a trouvé beaucoup de cas ayant de graves lésions pulmonaires sans insuffisance hépatique.

La pathogénie de la maladie pulmonaire repose aussi dans la formation de sécrétions anormalement épaisses et visqueuses. Ces sécrétions provenant des glandes à mucus de tout le tractus respiratoire provoquent un blocage bronchique et, secondairement, des infections, de l'emphysème et de l'atélectasie, des dilatations bronchiques et de la fibrose. Une infection peut initier la pathologie pulmonaire en provoquant une hypersécrétion de mucus. Chez la plupart des enfants les troubles pulmonaires débutent vers 6 mois ou avant et le tableau en est un d'infections répétées du type bronchiolite ou broncho-pneumonie. La maladie progresse et les troubles respiratoires deviennent continuels. La radiographie montre alors une broncho-pneumonie généralisée avec emphysème et bronchite chronique ou bronchiectasie. L'évolution peut être rapide ou lente et lorsqu'il y a décès celui-ci se produit par infection aiguë pulmonaire ou défaillance cardiaque (cor pulmonare).

LE FOIE

Les lésions hépatiques de la fibrose kystique du pancréas consistent en une cirrhose biliaire focale avec blocage de canalicules biliaires par une substance éosinophile de nature inconnue. 25% des cas de fibrose kystique ont ces lésions à l'autopsie mais beaucoup moins ont des troubles cliniques à cause de l'évolution lente et du caractère disséminé des lésions (6, 8, 20, 21). Chez de rares cas la maladie évolue vers l'hypertension portale. Encore ici la cause semble être un blocage par des sécrétions anormales et les lésions hépatiques sont indépendantes de la fonction pancréatique.

LES AUTRES GLANDES MUQUEUSES

Des lésions sont trouvées avec une fréquence variable à plusieurs autres glandes muqueuses de l'organisme dont celles du trac-

tus urinaire et surtout du tractus digestif. Celles qui sont atteintes de façon plus constante sont les glandes de Brunner du duodénum et la partie muqueuse des glandes salivaires (5, 18, 25). Ces lésions ne donnent aucun signe ni symptôme.

LA SALIVE

Les glandes salivaires élaborent dans la plupart des cas une sécrétion qui diffère de façon significative de la sécrétion normale. En effet, on a trouvé (11, 24) que la salive mixte avait une concentration élevée en Cl et Na et que le volume des sécrétions parotidiennes était aussi plus grand que la normale. Cette constatation a un intérêt académique et diagnostique. Cette analyse, très facile à faire, peut aider au diagnostic de la maladie mais n'est pas suffisante à elle seule dans la plupart des cas à cause du peu d'écart entre les valeurs normales et anormales. Il y a plus de superposition entre les deux groupes de valeurs qu'il y en a pour la sueur.

LA SUEUR

Une concentration anormale des électrolytes de la sueur chez les malades souffrant de fibrose kystique du pancréas a été découverte par di Sant'Agnese en 1953 (2, 3). Ce même auteur a prouvé que cette anomalie n'était pas due aux facteurs généraux et hormonaux qui règlent les électrolytes de la sueur et que le trouble était intrinsèque à la glande. Depuis ce temps, ce chercheur et quelques autres (5, 6, 7, 24) ont rapporté plusieurs autres études sur le sujet et définitivement prouvé la très grande valeur de cette épreuve dans le diagnostic de la fibrose kystique du pancréas.

Di Sant'Agnese a montré qu'il y a normalement dans la sueur moins de 60 mEq, de chlore au litre (moyenne: 32) et moins de 80 mEq. de sodium (moyenne: 59). Les malades souffrant de fibrose kystique ont plus de 60 et 80 mEq. respectivement de Cl et de Na. Le potassium est aussi élevé dans cette sueur mais il y a tellement de superposition entre les valeurs normales et anormales qu'il n'a aucune valeur diagnostique. Les valeurs normales diffèrent selon la méthode de collection de la sueur et l'endroit de la collection

(25) mais quelle que soit la méthode les résultats sont comparables. La sueur ne doit cependant pas être recueillie aux endroits où sa sécrétion est surtout contrôlée par des facteurs nerveux (main, pied, région axillaire) car la concentration y est plus élevée qu'ailleurs. Dans tous les cas où le diagnostic de fibrose kystique a été prouvé à l'autopsie l'analyse de la sueur, lorsqu'elle a été faite, a montré cette concentration anormale de Cl et Na. Le même résultat a été trouvé chez 99% des cas vivants encore, les seules exceptions étant quelques cas rapportés par Schwachman (5, 24). On n'obtient pas ces résultats dans les autres maladies hépatiques, pancréatiques ou pulmonaires.

Cette constatation a aussi une importance thérapeutique car elle permet d'expliquer adéquatement pourquoi ces malades supportent mal la chaleur. En effet une perte exagérée de sodium, chlore et potassium par la sueur peut mettre leur vie en danger (1, 3, 10, 13), car le volume de celle-ci est normal.

Il faut se rappeler qu'un taux élevé de Cl et de Na dans la sueur peut se rencontrer dans d'autres conditions, comme l'insuffisance surrénalienne et pituitaire et la néphrose (15, 16, 17, 19), mais ces maladies sont faciles à différencier de la fibrose kystique du pancréas par d'autres moyens.

Une sueur anormale a été aussi trouvée chez environ le quart des membres de la famille de ces malades. Certains souffraient de maladie pulmonaire chronique, d'autres étaient complètement asymptomatiques. Ceci change beaucoup notre conception de l'hérédité dans

cette maladie et montre que les glandes sudoripares peuvent être touchées seules.

NOTRE EXPÉRIENCE SUR L'ANALYSE DE LA SUEUR

À cause d'une absence totale de rapport sur ce sujet dans la littérature médicale canadienne nous croyons d'intérêt de faire part de notre expérience sur ce test au Babies and Childrens Hospital.

Nous avons fait 105 analyses de sueur en 8 mois chez 14 malades souffrant de fibrose kystique et 79 sujets normaux, convalescents ou souffrant d'autres maladies. 4 malades ont eu deux analyses et quelques cas contrôles en ont eu plus d'une, ce qui donne un total de 18 tests pathologiques et 87 normaux. La plupart de ces analyses ont été faites pour fins de diagnostic sur des enfants de diarrhée ou de pathologie pulmonaire.

La méthode employée est très simple et à la disposition de tous les hôpitaux pouvant déterminer le Cl et le Na. L'enfant est placé dans une chambre chaude (85 à 90 degrés) et enveloppé de couvertures. Auparavant un papier filtre lavé et pesé a été placé sur le dos de l'enfant et le papier a été couvert d'un récipient de plastique. Lorsque la sueur est visible dans le dos (30 à 60 minutes) le papier est enlevé, pesé et dilué dans une quantité connue d'eau distillée. La solution obtenue est ensuite filtrée et analysée pour le chlore par la méthode de Scharles et pour le sodium et potassium par le photomètre à flamme.

Voici les résultats obtenus; en mEq. au litre:

I — FIBROSE KYSTIQUE (18 ANALYSES)

	<i>Valeurs extrêmes</i>	<i>Valeur moyenne</i>	<i>Déviati on standard</i>
Cl	65.7 à 189.1	119.9	± 30.9
Na	75.0 à 198.8	128.5	± 22.6
K	4.5 à 27.3	13.5	± 6.2

II — CONTROLES (87 ANALYSES)

	<i>Valeurs extrêmes</i>	<i>Valeur moyenne</i>	<i>Déviati on standard</i>
Cl	5.3 à 58.2	19.7	± 10.3
Na	7.0 à 66.5	22.1	± 11.7
K	2.1 à 29.3	11.5	± 6.4

Les différences entre les deux groupes sont statistiquement significatives ($p < .001$) pour le Cl et le Na, mais pas pour le K ($p < .2$).

Les mêmes résultats sont représentés sous autres formes dans les deux tableaux. Le tableau I, qui donne les valeurs moyennes \pm

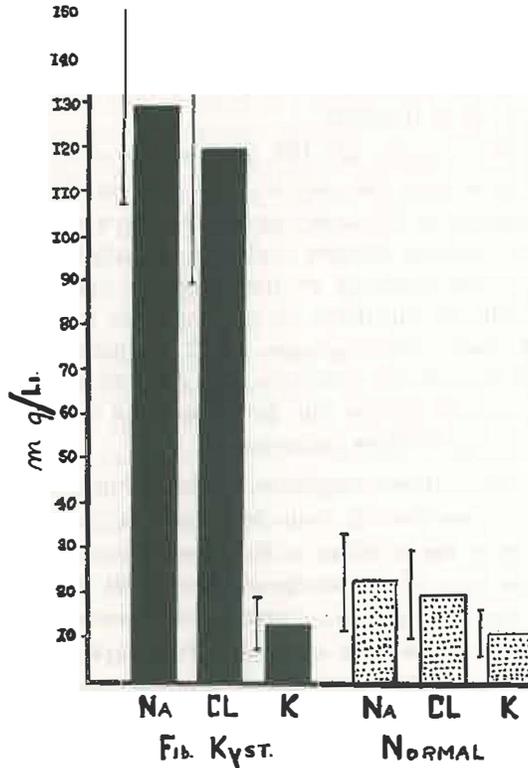


TABLEAU I

une déviation standard, montre la grande différence qui existe entre les deux groupes. Le tableau 2 donne la distribution des valeurs obtenues. Il est à remarquer qu'il n'y a pas de chevauchement entre les valeurs normales et celles obtenues chez les malades souffrant de fibrose kystique du pancréas, ce qui rend le diagnostic très sûr et facile.

L'âge de ces malades s'échelonne de 6 mois à 12 ans; 12 sont de race blanche et 2 de race noire; 7 sont du sexe féminin et 7 du sexe masculin. 11 de ces malades présentaient au moment de l'analyse des signes cliniques et de laboratoire d'atteintes pulmonaires et pancréatiques. 2 malades, âgés de 3 et 12 ans, ne présentaient que des signes d'infection respiratoire sans insuffisance pancréatique et 1 malade, âgé de 8 ans, n'avait qu'une atteinte pancréatique sans troubles respiratoires. Deux

de ces malades sont des frères, et par l'histoire on relève quatre autres frères ou sœurs décédés de la même maladie chez les treize autres cas. Huit membres asymptomatiques des familles de trois malades ont été étudiés sans autre résultat qu'un père ayant une sueur à la limite supérieure de la normale.

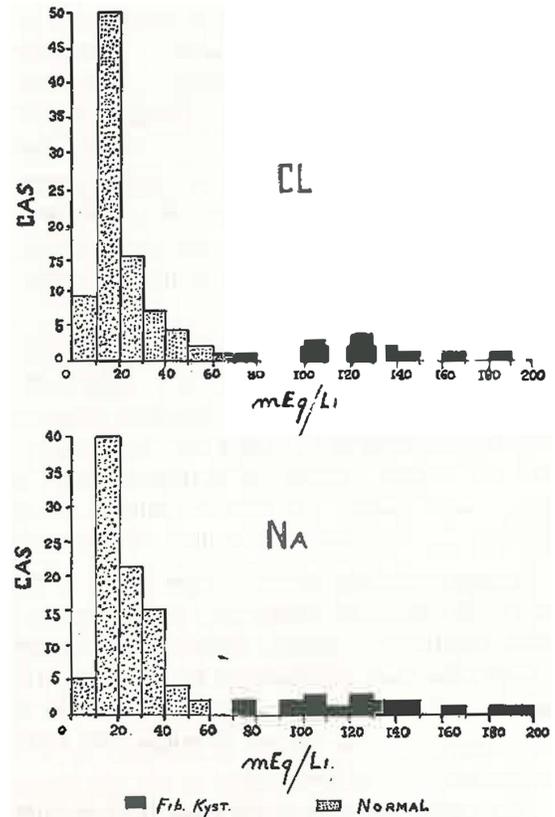


TABLEAU 2

En résumé, on peut dire que la fibrose kystique du pancréas est une maladie héréditaire qui atteint plusieurs et peut-être toutes les glandes exocrines de l'organisme. L'étiologie en est encore inconnue et la seule théorie qui puisse expliquer l'atteinte des différents organes est celle qui suppose un déséquilibre du système nerveux sympathique. Les glandes qui donnent le plus souvent des symptômes sont les glandes sudoripares et bronchiques, le pancréas et le foie. Il y a gradation dans l'atteinte de chaque glande car celle-ci peut être absente, grave ou légère. Le pronostic dépend presque entièrement de l'état pulmonaire. Le meilleur moyen de faire le diagnostic est de doser les électrolytes de la sueur.

Il est important aussi de s'assurer s'il y a atteinte hépatique, pancréatique ou pulmonaire.

Le traitement variera selon les organes atteints. S'il y a insuffisance pancréatique, une diète riche en protéines, en sucres simples et en vitamines, supplémentée de pancréatine, permettra une bonne digestion et contrôlera les signes digestifs. Ce traitement est inutile s'il n'y a pas d'insuffisance pancréatique. Malheureusement les lésions pulmonaires sont beaucoup plus difficiles à contrôler et, une fois installées, elles sont irréversibles. La plupart des auteurs conseillent de donner des antibiotiques à large spectre comme prophylaxie des infections respiratoires. Le traitement des infections graves du poumon sera le traitement habituel: oxygène, humidité, aérosols, antibiotiques à fortes doses. Le pronostic n'est pas, comme on le croyait, nécessairement fatal. Di Sant'Agnesse rapporte (6) que la moitié des 325 cas qu'il a vu depuis 15 ans sont encore vivants, dont 24 ont plus de 10 ans.

Il est évident que la maladie est mal nommée, car l'atteinte pancréatique n'est qu'une partie, souvent absente, de la maladie. Le terme mucoviscidose n'est pas meilleur car des glandes non muqueuses sont touchées (les glandes salivaires et sudoripares). En attendant une connaissance étiologique et pathogénique plus approfondie, il vaut donc aussi bien de retenir le nom de fibrose kystique du pancréas.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) W. R. KESSLER et D. H. ANDERSON: Heat prostration in fibrocystic disease of the pancreas. *Ped.*, **8**: 648, 1951.
- (2) P. A. di SANT'AGNESE, R. C. DARLING, G. A. PERERA, E. SHEA: Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. *Ped.*, **12**: 549, 1953.
- (3) P. A. di SANT'AGNESE: Sweat electrolyte disturbances associated with childhood pancreatic disease. *Am. J. Med.*, **15**: 777, 1953.
- (4) P. A. di SANT'AGNESE: Bronchial obstruction with lobar atelectasis and emphysema in cystic fibrosis of the pancreas. *Ped.*, **12**: 178, 1953.
- (5) P. A. di SANT'AGNESE: Fibrocystic disease of the pancreas with normal or partial pancreatic function. *Ped.*, **15**: 683, 1955.
- (6) P. A. di SANT'AGNESE: Fibrocystic disease of the pancreas, a generalized disease of exocrine glands. *J. A. M. A.*, **160**: 846, 1956.
- (7) H. SHWACHMAN, C. V. PRYLES, R. E. GROSS: Meconium ileus. *Arch. Dis. Child.*, **91**: 223, 1956.
- (8) W. W. ZUELZER, W. A. NEWTON: The pathogenesis of fibrocystic disease of the pancreas. *Ped.*, **4**: 53, 1949.
- (9) H. SHWACHMAN, P. R. PATTERSON, L. LAGUNA: Studies in pancreatic fibrosis. *Ped.*, **4**: 222, 1949.
- (10) J. RENDLE-SHORT: Fibrocystic disease of the pancreas presenting with acute salt depletion. *Arch. Dis. Child.*, **31**: 28, 1955.
- (11) K. McCRADY, S. P. BESSMAN: The detection of mucoviscidosis by the determination of saliva chloride. *Am. J. Dis. Child.*, **90**: 610, 1955.
- (12) D. E. JOHNSTONE, E. NETER: Studies in the laboratory diagnosis of cystic fibrosis of the pancreas. *Ped.*, **7**: 483, 1951.
- (13) S. J. HARRIS, R. L. LESTER: Importance of K in heat exhaustion in fibrocystic disease of the pancreas. *N. E. J. Med.*, **253**: 223, 1955.
- (14) G. E. GIBBS, W. L. BOSTECK, P. M. SMITH: Incomplete pancreatic deficiency in cystic fibrosis of the pancreas. *J. Ped.*, **37**: 320, 1950.
- (15) A. W. LARSEN, W. M. WALLACE: Studies of the volume and composition of sweat during diuresis in patients with nephrosis. *J. Clin. Invest.*, **30**: 680, 1951.
- (16) J. W. CONN, L. H. LOUIS, M. W. JOHNSTON, B. J. JOHNSON: The electrolyte content of thermal sweat as an index of adrenal cortical function. *J. Clin. Invest.*, **27**: 529, 1948.
- (17) W. LOCKE, N. B. TALBOT, H. S. JONES, J. WORCESTER: Studies on the combined use of measurements of sweat electrolyte composition and rate of sweating as an index of adrenal cortical activity. *J. Clin. Invest.*, **30**: 325, 1951.
- (18) M. BODIAN: *Fibrocystic disease of the pancreas*. Grune, édit., 1953.
- (19) J. W. CONN: Electrolyte composition of sweat. Clinical implications as an index of adrenal cortical function. *Arch. Int. Med.*, **83**: 416, 1949.
- (20) D. H. ANDERSON, R. G. HODGES: Celiac Syndrome. *Am. J. Dis. Child.*, **72**: 67, 1946.
- (21) R. WEBSTER, H. WILLIAMS: Hepatic cirrhosis associated with fibrocystic disease of the pancreas. *Arch. Dis. Child.*, **28**: 243, 1953.
- (22) S. Farber: Pancreatic insufficiency and the celiac syndrome. *N. E. J. M.*, **229**: 653, 1943.
- (23) D. H. ANDERSON: Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. *Am. J. Dis. Child.*, **56**: 344.
- (24) *Fibrocystic disease of the pancreas*. M. and R. Lab., édit., 1956.
- (25) S. ROBINSON, A. H. ROBINSON: Chemical composition of sweat. *Physiol. Review*, **34**: 202, 1954.