

COMMENT JE TRAITE ... une mucoviscidose

G. BENDAVID (1), E. VANDERHELST (2), R. LOUIS (3), M. SEGHAÏE (4), D. CATALDO (5)

RÉSUMÉ : La mucoviscidose est une maladie génétique à transmission autosomique récessive. Il s'agit de la maladie génétique la plus fréquente affectant les Caucasiens (environ une naissance sur 2.500 dans cette population). Le gène CF code pour un canal anionique au chlore appelé CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) et retrouvé sur la membrane apicale de nombreuses cellules épithéliales sécrétrices comme celles tapissant l'épithélium respiratoire. Près de 2.000 mutations entreprenant le canal CFTR ont déjà été mises en évidence. La dysfonction du CFTR est à l'origine de la production d'un mucus épaissi au niveau des poumons, du pancréas et d'autres organes. Le mucus anormalement épais stagne et provoque une obstruction des voies aériennes aboutissant à une destruction des parois bronchiques et, *in fine*, du tissu pulmonaire. En conséquence, les difficultés respiratoires et les infections pulmonaires constituent la principale cause de morbidité et de mortalité. Les progrès de la prise en charge de la mucoviscidose au cours de ces 40 dernières années ont profondément amélioré la qualité et l'espérance de vie de ces patients. Nous proposons une revue de la littérature des traitements aigus et chroniques de la pathologie pulmonaire affectant les patients souffrant de mucoviscidose. Les traitements de maintenance visant à ralentir le déclin fonctionnel pulmonaire, les modulateurs du CFTR, la thérapie génique, le traitement des infections pulmonaires et l'abord nutritif sont autant d'aspects envisagés dans cet article.

MOTS-CLÉS : Mucoviscidose - Thérapeutique - Poumon - CFTR

HOW I TREAT ... CYSTIC FIBROSIS

SUMMARY : Cystic fibrosis (CF) is a recessive genetic disease. It is the most frequent genetic disease affecting Caucasians (approximately, 1 in 2.500 live births). The CF gene encodes for a membrane chloride ion channel known as CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) found in the apical membranes of many secreting epithelia, such as respiratory epithelia. Nearly 2.000 known mutations affecting CFTR have been described. Non-functional CFTR causes mucus thickening in the lungs, pancreas, and other organs. The thickened mucus can become stagnant, damage bronchial walls and destroy lung parenchyma. As a consequence, respiratory distress and lung infections are the main causes of morbidity and mortality. New standards of CF care developed over the last 40 years have led to a dramatic improvement in quality of life and in survival. This article reviews acute and chronic medications for CF lung disease including: chronic medications for maintenance of lung health, CFTR modulators, delivery of genes into the airway, and lung infections management and nutrition.

KEYWORDS : Cystic fibrosis - Therapy - Lung - CFTR

digestif, des fonctions exocrines du pancréas, du fonctionnement de la vésicule biliaire, ainsi que des sécrétions par les canaux sudorifères ou l'appareil génital.

INTRODUCTION (1)

La mucoviscidose est une maladie autosomique récessive causée par la mutation du gène CF qui code pour le canal anionique CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator). La dysfonction de ce canal altère le transport du chlore au travers des épithélia. Cette maladie affecte environ une naissance sur 2.500 dans la population caucasienne. Les problèmes siégeant au niveau des voies respiratoires constituent la principale cause de morbidité et de mortalité chez ces patients. Cependant, de nombreuses autres complications dues à l'absence de CFTR fonctionnel sont rencontrées, notamment au niveau du tube

AMÉLIORATION DE LA CLAIRANCE DU MUCUS ET DE LA FONCTION RESPIRATOIRE

INHALATION DE SOLUTION SALINE HYPERTONIQUE ET DE MANNITOL (1)

L'inhalation régulière de solution saline (MucoClear® 6%) est fréquemment utilisée et bien tolérée par les patients. Elle permet de restaurer transitoirement la fonction mucociliaire. En utilisation chronique, elle permet d'améliorer la fonction pulmonaire et de lutter contre les exacerbations. La contrainte de cette technique est que ses effets sont transitoires. L'inhalation de mannitol sous forme de poudre (Bronchitol®) a une efficacité comparable sur les exacerbations. Cependant le mannitol crée un gradient osmotique qui se dissipe moins rapidement. Le mannitol n'est pas encore remboursé en Belgique, c'est pourquoi ce sont les solutions salines qui sont actuellement préférées. Ces thérapeutiques sont complétées par des méthodes mécaniques de kinésithérapie respiratoire et d'aide à l'expectoration.

(1) Etudiant, Université de Liège.

(2) Cystic Fibrosis Center, University Hospital, UZ Brussel, Bruxelles.

(3) Professeur, Chef de Service, Service de Pneumologie, CHU de Liège.

(4) Professeur, Chef de Service, Service de Pédiatrie, Site NDB, CHU de Liège.

(5) Professeur, Directeur du Laboratoire de Biologie des Tumeurs et du Développement (GIGA-Research) et Service de Pneumologie, CHU de Liège et Université de Liège.

MUCOLYTIQUES (2)

Le seul agent capable de dégrader le mucus ayant prouvé une efficacité dans la mucoviscidose est la Dornase alpha (Pulmozyme®). Cette molécule agit en hydrolysant l'ADN issu des neutrophiles et abondant dans le mucus. Elle permet d'améliorer la fonction pulmonaire et de réduire la fréquence des exacerbations des symptômes. Il est important de noter que ces effets ne se maintiennent pas lorsque ce traitement est interrompu.

STRATÉGIES ENVISAGÉES AFIN DE RESTAURER UNE ACTIVITÉ DU CANAL CFTR DANS LES VOIES RESPIRATOIRES

D'intenses recherches sont en cours afin d'offrir un traitement ciblé à ces patients. Outre l'Ivacaftor®, un modulateur sélectif du CFTR, les stratégies envisagées ci-dessous sont actuellement en phase d'étude.

Au niveau de l'épithélium cilié tapissant les voies respiratoires, l'absence de canal CFTR fonctionnel empêche la sécrétion de chlore et de bicarbonate, ce qui provoque une réabsorption accrue de sodium via les canaux ENaC (fig. 1) par un effet électrochimique. La balance osmotique est alors altérée et conduit à une réabsorption de l'eau contenue dans le mucus. En conséquence, le mucus produit est épaissi et l'action de l'escalator muco-ciliaire, profondément altérée. La stase du mucus ainsi créée est un facteur de risque important d'infections pulmonaires, en particulier à *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*).

RÉDUCTION DE L'ACTIVITÉ DES CANAUX ENaC (1)

L'inhalation d'amiloride, un agent bloquant de façon hautement sélective les canaux ENaC, n'a pas induit d'amélioration clinique démontrable de la fonction pulmonaire. La clairance trop rapide de cette molécule dans les voies respiratoires est susceptible d'être l'une des causes de cet échec. De nouvelles molécules dites «amiloride-like drugs» sont en cours d'étude.

RECRUTEMENT DE CANAUX AU CHLORE ALTERNATIFS (1)

Les cellules épithéliales respiratoires possèdent à leur surface un récepteur appelé P2Y2. L'activation de ce récepteur permet une entrée de calcium dans les cellules, ce qui ouvre les canaux CaCC (Canaux au Chlore activés par le Calcium). Si l'ATP et l'UTP s'avèrent tous deux être des agonistes du P2Y2, ce sont les analogues de l'UTP qui sont étudiés. En effet, les produits de dégradation de l'ATP (ADP, AMP et adénosine) provoquent une bronchoconstriction. Le dénufusol tétrasodium est un agoniste du récepteur P2Y2 très résistant à la dégradation par les ectonucléotidases, il a démontré une efficacité clinique en améliorant la fonction pulmonaire de patients porteurs de mucoviscidose lorsqu'il est inhalé 3 fois par jour.

LES MODULATEURS DU CFTR (3)

Le CFTR est un canal retrouvé à la surface des cellules épithéliales. Il existe actuellement près de 2.000 mutations connues. Celles-ci sont divisées en 6 classes reprises dans le tableau I selon le mécanisme conduisant à une altération de la fonction du CFTR.

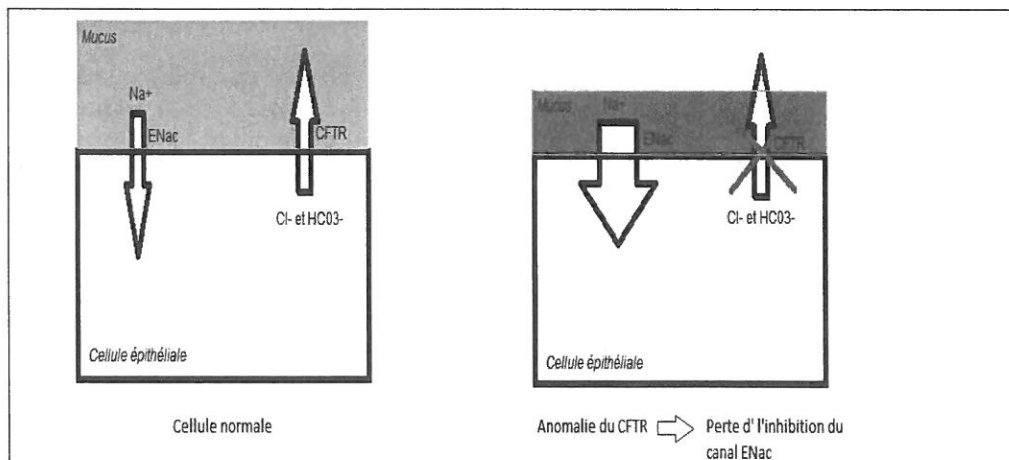


TABLEAU I. CLASSES DES MUTATIONS DU CFTR (3, 4)

Classe	Mécanisme	Fréquence dans la population Européenne
Classe I	Codon stop prématuré conduisant à l'absence de synthèse de protéine CFTR à la surface de la cellule épithéliale Exemple : G542X	12,6% des patients sont porteurs d'au moins une copie d'allèle du CFTR présentant une mutation de classe I
Classe II	Repliement incorrect de la production de la protéine CFTR, ce qui entraîne une dégradation accélérée de la CFTR* et une absence de CFTR à la surface des cellules épithéliales Exemple : mutation F508del (déletion d'une phénylalanine en position 508)	87,2% des patients sont porteurs d'au moins une copie d'allèle du CFTR présentant une mutation de classe II
Classe III	Fonctionnement anormal du CFTR : absence d'activation par l'ATP ou par l'AMPC; temps d'ouverture réduit... Exemple : mutation G551D	3,9% des patients sont porteurs d'au moins une copie d'allèle du CFTR présentant une mutation de classe III
Classe IV	Quantités normales de CFTR à la surface des cellules épithéliales, mais conductance au chlore diminuée Exemple : mutation R334W	3,3% des patients sont porteurs d'au moins une copie d'allèle du CFTR présentant une mutation de classe IV
Classe V	Anomalie du promoteur ou de l'épissage du CFTR, ce qui conduit à un nombre diminué de CFTR à la membrane des cellules épithéliales, mais les CFTR présents ont un fonctionnement normal Exemple : mutation R117H	3,0% des patients sont porteurs d'au moins une copie d'allèle du CFTR présentant une mutation de classe V
Classe VI	Mutation C-terminale, ceci accélère le turn-over des CFTR de la membrane cytoplasmique Exemple : mutation 1811 + 1,6kbA > G	Non connu

La connaissance de ces mutations et du mécanisme biochimique conduisant à la mucoviscidose a permis d'envisager des traitements étiologiques. Plusieurs modulateurs du CFTR ont été utilisés avec succès, d'autres sont en cours d'investigation.

1) Ivacaftor® (3)

Ce médicament est le seul modulateur du CFTR autorisé par la FDA (Food and Drug

Administration), les autres sont en développement. Il est destiné au traitement des patients de plus de 6 ans présentant une mucoviscidose et porteurs d'une mutation de classe III (dite «gating mutation») telle que la mutation G551D. Il agit en allongeant la durée d'ouverture du canal CFTR. La prise *per os* d'Ivacaftor® 150 mg 2 fois par jour a montré des résultats significatifs dans différents domaines, avec, notamment, une réduction de la concentration en chlore dans la sueur des patients, une amélioration de leur VEMS, une augmentation de la durée des intervalles entre les exacerbations, une amélioration de leur score au questionnaire CFQR (Cystic Fibrosis Questionnaire Revised) et une prise de poids. Il est important de noter que les effets de l'Ivacaftor® ont été obtenus chez des patients poursuivant les autres traitements habituels de la mucoviscidose. Malheureusement, l'utilisation d'Ivacaftor® seul n'a pas démontré d'effets significatifs chez les patients porteurs de la mutation F508del (mutation de classe II retrouvée chez 70% des patients), ni chez ceux porteurs de la mutation R1117H (mutation de classe V).

Si les effets indésirables de l'Ivacaftor® sont mineurs (maux de tête, douleurs oro-pharyngées...), il est cependant conseillé de suivre les concentrations sanguines des transaminases chez les patients traités par ce médicament (tous les 3 mois pendant la première année, puis tous les ans par la suite) en raison d'une élévation de ces enzymes retrouvée chez 6% des patients traités (l'Ivacaftor® devrait être arrêté en cas d'augmentation des transaminases à des valeurs supérieures à 5 fois la normale). De plus, l'Ivacaftor® étant à la fois un substrat et un inhibiteur de CYP3A, les doses administrées devront donc être adaptées à la prise d'autres inhibiteurs ou d'inducteurs des CYP3A.

2) Lumacaftor®(3)

Des études *in vitro* ont montré que le Lumacaftor® pourrait aider le CFTR à atteindre la membrane afin d'augmenter le transport de chlore. Ceci a permis d'espérer une augmentation du nombre de canaux CFTR atteignant la membrane des cellules épithéliales chez les patients porteurs d'une mutation de classe II, notamment de la mutation F508del (protéine CFTR mal repliée dans le réticulum endoplasmique, ce qui l'empêche d'atteindre la membrane apicale). L'administration de Lumacaftor® seul (100 mg/jour ou 200 mg/jour) n'a pas permis d'améliorer significativement le VEMS et

la durée des intervalles entre les exacerbations, de même que le score au questionnaire CFQR.

De nouvelles études ont été proposées en combinant le Lumacaftor® (600 mg/jour) et l'Ivacaftor® (250 mg 2 fois/jour) afin d'obtenir un effet synergique chez des adultes homozygotes pour la mutation F508del. Ceci a permis d'obtenir une réduction du chlore dans la sueur et une amélioration de la fonction pulmonaire de ces patients. Des études de phase 3 sont en cours chez les patients homozygotes pour la mutation F508del, âgés de 12 ans et plus.

3) VX-661 (3)

Ce modulateur du CFTR a un fonctionnement proche de celui du Lumacaftor®. *In vitro* la co-administration d'Ivacaftor® et de VX-661 permet d'obtenir une activité du CFTR plus importante que lorsque le VX-661 est utilisé seul. LE VX-661 seul permet une diminution significative du chlore dans la sueur des patients et l'administration d'Ivacaftor® + VX-661 permet d'augmenter le VEMS.

4) Ataluren® (3)

Cette molécule possède une structure proche de la gentamycine, bien qu'elle n'en possède pas les propriétés antibiotiques, ni les effets indésirables. Elle est capable de permettre de passer outre au codon STOP prématuré, caractéristique des mutations de classe I, lors de la transcription du gène CF et, ainsi, de restaurer une production de CFTR.

Une étude de phase 3 a montré que l'Ataluren® permet d'améliorer le transport du chlore au niveau nasal, mais aussi la fonction pulmonaire, et de réduire la toux liée à la mucoviscidose chez des patients homozygotes pour une mutation de classe I et âgés de plus de 6 ans. Ces bénéfices sont toutefois perdus à l'arrêt du traitement.

LA THÉRAPIE GÉNIQUE

INTÉRÊTS (5)

La thérapie génique a nourri de nombreux espoirs dès la découverte du gène responsable de la mucoviscidose en 1989. En effet, cette maladie étant causée par une mutation unique, elle constituait un excellent candidat à une thérapie génique. Cet enthousiasme initial a cependant été tempéré par les difficultés rencontrées lors des différentes tentatives de réintroduction

du gène du CFTR dans les cellules épithéliales pulmonaires.

APPROCHES ENVISAGÉES (5)

Deux approches ont été utilisées afin de restaurer un gène CFTR dans les cellules des voies respiratoires. La première stratégie a été la réparation du gène CFTR muté. La principale difficulté de cette méthode est la découverte d'un très grand nombre de mutations du gène conduisant à la mucoviscidose. La deuxième méthode envisagée est l'utilisation d'un vecteur viral (notamment l'adénovirus) ou non viral (plasmide complexé à un liposome) afin d'introduire dans les cellules épithéliales une nouvelle copie du gène CFTR (allèle sauvage). L'avantage théorique de cette méthode est l'utilisation d'une seule technique afin de traiter toutes les mutations responsables de la mucoviscidose.

LIMITES DES TECHNIQUES DE THÉRAPIE GÉNIQUE (5)

L'épithélium des voies respiratoires est constitué en surface de cellules quiescentes différenciées progressivement remplacées par de nouvelles cellules issues des divisions de cellules souches situées en profondeur de l'épithélium respiratoire. Pour obtenir un résultat durable, il est donc nécessaire de répéter les modifications des cellules différenciées ou de modifier les cellules progénitrices (plus profondes, donc moins accessibles). De plus, de nombreuses barrières physiques (mucus...) et immunitaires s'opposent à l'intégration des vecteurs au niveau de leurs cibles. Ceci est notamment vrai avec l'utilisation de virus tels que l'adénovirus : la réaction immunitaire de l'hôte s'oppose à l'entrée de ces virus au sein de l'épithélium. L'utilisation des vecteurs non viraux est aussi limitée en raison d'une synthèse seulement transitoire du CFTR avec perte progressive des effets obtenus avec le temps. Par ailleurs, le nombre de récepteurs pour les vecteurs utilisés est faible au niveau des cellules cibles.

LENTIVIRUS (5)

Il s'agit d'un vecteur génétique n'ayant pas encore été testé cliniquement, mais qui présente un intérêt particulier : ce virus possède un génome à ARN qui, une fois dans la cellule, subit l'action d'une transcriptase reverse. L'ADN ainsi formé peut alors s'intégrer au sein du génome de la cellule hôte, ce qui assure une transmission aux cellules filles.

TRAITEMENT DES INFECTIONS PULMONAIRES

Les patients porteurs d'une mucoviscidose présentent un risque important d'infections pulmonaires chroniques, il s'agit du déterminant principal de la morbidité et de la mortalité associées à cette maladie. Les bactéries le plus fréquemment impliquées chez ces patients sont: le *P. aeruginosa*, le *Staphylococcus aureus* (notamment le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (MRSA)), l'*Haemophilus influenzae*, le *Stenotrophomonas maltophilia*, l'*Achromobacter xylosoxidans* et le *Burkholderia cepacia*. Bien que tous ces germes soient pathogènes, le *P. aeruginosa* est celui dont les conséquences sont le mieux documentées chez les patients souffrant de mucoviscidose (6).

La prévalence des différents germes est variable selon l'âge du patient. Ainsi, lors de la culture d'expectorations de patients âgés de moins de 12 ans, on retrouvera par ordre de fréquence décroissante : le *Staphylococcus aureus*, l'*Haemophilus influenzae* et le *P. aeruginosa*. Au delà de cet âge, *P. aeruginosa* devient le germe majoritairement retrouvé lors des microbiologies d'expectorations. Tous âges confondus, les fréquences d'infection par les différents germes sont reprises dans le tableau II (7).

Il existe aujourd'hui de nombreuses preuves démontrant l'intérêt d'une éradication précoce du *P. aeruginosa* et du traitement préventif de l'infection chronique lorsqu'une éradication précoce n'est plus possible ou a échoué. L'antibiothérapie prophylactique utilisée afin de prévenir l'infection par *P. aeruginosa* n'est pas recommandée, car elle ne permet pas de réduire le taux de primo-infection (6).

TABLEAU II. FRÉQUENCES DES GERMES RETROUVÉS DANS LES EXPECTORATIONS DE PATIENTS (TOUS ÂGES CONFONDUS) PRÉSENTANT UNE MUCOVISCIDOSE ET UNE INFECTION DES VOIES RESPIRATOIRES (7)

Germes	Fréquences
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	58,7%
<i>Staphylococcus aureus</i>	48,0%
<i>Haemophilus influenzae</i>	15,9%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	8,4%
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	4,4%
<i>Burkholderia cepacia</i>	3,1 %

ANTIBIOTHÉRAPIE D'ÉRADICATION DE *P. AERUGINOSA* (6)

La balance risque/bénéfice est en faveur d'une éradication précoce de *P. aeruginosa*. Le taux moyen de succès est de 81,2%. Bien que plusieurs protocoles aient démontré leur efficacité, aucun n'a prouvé sa supériorité. Les outils utilisés sont : la ciprofloxacine *per os* ou par voie intra-veineuse en association avec de la colistine inhalée ou de la tobramycine inhalée (TI). Les résultats suggèrent une utilisation de TI pour une durée de 28 jours afin d'éradiquer le *P. aeruginosa* dans l'attente d'études permettant de déterminer l'antibiothérapie la mieux adaptée dès l'âge de 6 mois chez les patients avec fonction rénale normale. Le manque de compliance au traitement, l'obstruction des voies aériennes limitant la diffusion des antibiotiques, la présence de foyers infectieux au niveau des sinus et des cavités nasales non traités par les méthodes d'inhalation, sont autant d'hypothèses permettant d'expliquer le risque d'infection chronique à *P. aeruginosa* malgré l'utilisation d'une antibiothérapie d'éradication.

TRAITEMENT DE L'INFECTION CHRONIQUE

Plusieurs médicaments ont démontré leur efficacité dans le traitement de l'infection pulmonaire chronique. Les schémas alternant 28 jours de traitement (période «on») et 28 jours sans (période «off»), sont recommandés en première intention. La fréquence des exacerbations et la détérioration de la fonction pulmonaire sont des éléments qui doivent conduire à une modification de la stratégie thérapeutique: le remplacement de l'agent utilisé ou l'introduction d'un antibiotique pendant les périodes «off» ou l'utilisation d'un traitement continu (sans période «off»).

1) Tobramycine inhalée (6)

Elle a démontré son efficacité sous les 2 formes développées (solution d'inhalation ou poudre inhalée). La toux est l'effet indésirable principal lié à l'utilisation de poudre de tobramycine. Les recommandations sont en faveur d'une alternance de 28 jours de traitement à la dose de 112 mg en 2 fois par jour et de 28 jours sans traitement.

2) Inhalation d'aztréonam lysine (6)

Son efficacité est supérieure à celle de la TI afin d'améliorer le CFQR et la fonction respiratoire. Le schéma recommandé est l'alternance de 28 jours avec 75 mg de d'aztréonam lysine

(Cayston®) 3 fois par jour et de 28 jours sans traitement chez des patients de plus de 6 ans.

3) Colistine (6)

L'utilisation de colistine en poudre sèche pour inhalation (Colobreath®) 125 mg 2 fois par jour, n'est pas inférieure à celle de TI en termes d'efficacité.

4) Nouvelles stratégies (6)

Les liposomes (vésicules possédant une membrane phospholipidique) sont un des moyens trouvés afin d'améliorer la pénétration de l'antibiotique dans le mucus épaissi tapisant les voies respiratoires de ces patients : par exemple, l'amikacine (Arikace®)

Le développement de ciprofloxacine sous forme de poudre pouvant être inhalée a permis d'augmenter sa concentration pulmonaire.

L'association de fosfomycine et de tobramycine est en cours de développement dans le traitement de l'infection chronique à *P. aeruginosa*.

TRAITEMENT DES AUTRES COMPLICATIONS PULMONAIRES (2)

Il convient de soupçonner la survenue d'un pneumothorax lorsque le patient présente une douleur thoracique brutale associée à une dyspnée. La prise en charge est identique à celle de la population générale.

HÉMOPTYSIES (2)

Les hémoptysies sont une des complications fréquemment rencontrées dans la mucoviscidose. Elles sont définies comme massives lorsqu'elles dépassent 240 ml sur une journée ou 100 ml/jour plusieurs jours de suite. En cas de saignement sévère, le patient doit être adressé à un hôpital disposant d'une unité de radiologie interventionnelle (pour une éventuelle embolisation d'artère bronchique, par exemple) et/ou de chirurgie thoracique.

INSUFFISANCE RESPIRATOIRE (2)

L'évolution naturelle des patients porteurs d'une mucoviscidose est le développement progressif d'une insuffisance respiratoire. L'oxygénothérapie doit être envisagée lorsque le VEMS est inférieur à 40% des valeurs attendues pour l'âge et le sexe. Ce déclin fonctionnel doit également amener à discuter de l'opportunité d'une greffe pulmonaire.

LA NUTRITION

Il existe un lien étroit entre le statut nutritionnel et l'évolution des fonctions pulmonaires. Autant l'un que l'autre constituent de bons marqueurs prédictifs de la morbidité et de la mortalité chez les patients porteurs d'une mucoviscidose. Chez ces patients, la malnutrition est multifactorielle : elle résulte de la combinaison d'une perte d'appétit, d'une dysfonction pancréatique, d'une augmentation des besoins énergétiques liée aux infections chroniques, d'un risque de reflux gastro-intestinal, de la présence de douleurs abdominales et d'une perte lipidique via les selles (4).

Plusieurs méthodes ont été utilisées afin d'améliorer la prise calorique, elles sont à adapter selon la sévérité de la malnutrition (2).

L'APPROCHE COMPORTEMENTALE (8)

Il s'agit de sensibiliser les patients porteurs d'une mucoviscidose ainsi que leur entourage à la nécessité d'une nutrition optimale. Ces informations peuvent être fournies aux patients sous forme de conférences, de rappels par mails... Si ces techniques ont permis d'augmenter la prise calorique des patients, elles n'ont cependant pas permis de ralentir significativement le déclin de la fonction pulmonaire.

LA SUPPLÉMENTATION ORALE (8)

La prise d'additifs à haute teneur en énergie *per os* a également permis d'obtenir une augmentation des apports caloriques journaliers; cependant, elle n'a pas non plus permis d'améliorer la fonction pulmonaire par rapport aux groupes contrôles.

LE TUBE NASO-GASTRIQUE ET LA GASTROSTOMIE (8)

Ces deux méthodes ont permis d'administrer un nombre important de calories pendant la nuit aux patients. Elles ont permis, outre l'augmentation des apports caloriques et la prise de poids, de ralentir le déclin de la fonction pulmonaire.

RECOMMANDATIONS EN MATIÈRE DE NUTRITION

Chez les sujets atteints de mucoviscidose, il est nécessaire d'identifier les patients à risque de malnutrition ou actuellement malnutris. Dans ces deux groupes, une intervention précoce est préconisée afin de prévenir les effets à long terme. Les études réalisées n'ont pas permis de démontrer une supériorité en termes de bénéfice de l'approche comportementale par

rapport aux méthodes de supplémentation orale (8).

Chez l'enfant de moins de 2 ans, les courbes de croissance et les recommandations générales en termes de croissance sont identiques à celles de la population générale : l'objectif des mesures est d'obtenir une croissance harmonieuse (poids, taille et périmètre crânien). Chez l'adulte, l'objectif est d'obtenir un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 22 kg/m² chez la femme et supérieur à 23 kg/m² chez l'homme. (2)

LE TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE PANCRÉATIQUE EXOCRINE (9)

L'insuffisance pancréatique exocrine affecte 80 à 90% des patients porteurs d'une mucoviscidose. Elle provoque une maldigestion et une malabsorption des nutriments (notamment, des vitamines liposolubles). Les signes classiquement associés sont la présence d'un IMC bas et d'une stéatorrhée. Il y a aussi des douleurs abdominales. Par ailleurs, plusieurs complications sont à craindre : diminution de la densité osseuse, altération de la coagulation... De nombreuses études ont démontré l'association entre prise de poids et ralentissement du déclin de la fonction pulmonaire. Le support aux fonctions pancréatiques exocrines est obtenu par l'utilisation de concentrés enzymatiques gastro-résistants (Creon[®]) administrés *per os* au cours des repas et par la supplémentation quotidienne en vitamines liposolubles (vitamines A, D, E et K) et en calcium afin de minimiser le risque carenciel. Une attention particulière devra être portée sur les apports lipidiques qui devront être élevés.

CONCLUSION

L'amélioration du traitement de la pathologie pulmonaire chez les patients souffrant de mucoviscidose résulte d'une approche symptomatique de plus en plus efficace et d'une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires à la base de cette maladie, avec l'apparition progressive de traitements étiologiques. L'inhalation de solutions salines et de mannitol, la kinésithérapie respiratoire et les mucolytiques (Dornase Alpha[®]) sont autant de thérapeutiques très efficaces dans le traitement de la mucoviscidose. Ces mesures sont capables de ralentir le déclin de la fonction respiratoire et d'allonger l'intervalle de temps entre les exacerbations. Plusieurs approches étiologiques de cette maladie ont été envisagées. Si certains problèmes

doivent encore être contournés afin de délivrer un gène sauvage du CFTR dans les voies respiratoires, de nombreux progrès ont été faits avec l'apparition de modulateurs du CFTR. Cependant, le spectre de patients pouvant être traités par l'ivacaftor[®] est encore restreint. En effet, la principale mutation rencontrée chez 70 % des patients - la mutation F508del - ne bénéficie pas encore de traitement étiologique approuvé. De nombreuses molécules sont toujours à l'étude et devraient cibler cette mutation. Les infections pulmonaires sont, elles aussi, de mieux en mieux connues et des schémas d'antibiotiques sont disponibles afin d'espérer une éradication du germe en cause. Si celle-ci ne peut être obtenue, les traitements chroniques proposés permettent de ralentir le déclin de la fonction pulmonaire et de diminuer le nombre d'exacerbations. Enfin, l'abord nutritionnel occupe une place importante en raison de ses effets sur la fonction pulmonaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cuthbert AW.— New horizons in the treatment of cystic fibrosis. *British J Pharmacology*, 2010, **163**, 173-183.
2. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, et al.— European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros*, 2014, **13**, 23-42.
3. Pettit RS, Fellner C.— CFTR Modulators for the Treatment of Cystic Fibrosis. *PT*, 2014, **39**, 500-511.
4. De Boeck K, Zolin A.— The relative frequency of CFTR mutation classes in European patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*, 2014, **13**, 403-409.
5. Gill DR, Hyde SC.— Basic science for the chest physician : delivery of genes into the CF airway. *Thorax*, 2014, **69**, 962-963.
6. Döring D, Flume P, Heijerman H, et al., Consensus Study Group.— Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis : current and future strategies. *J Cyst Fibros*, 2012, **11**, 461-479.
7. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW.— Pathophysiology and Management of Pulmonary Infections in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, **168**, 918-951.
8. Woestenenk JW, Castelijns SJAM, Van Der Ent CK, et al.— Nutritional intervention in patients with Cystic Fibrosis : a systematic review. *J Cyst Fibros*, 2013, **12**, 102-115.
9. Kashirskaya NY, Kapranov NI, Sander-Struckmeier S, et al.— Safety and efficacy of Creon[®] Micro in children with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *J Cystic Fibrosis*, 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2014.07.006>

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr D. Cataldo, Service de Pneumologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : didier.cataldo@ulg.ac.be