

Mucoviscidose

F. Varaigne¹

D. Hubert² (Rapporteur)

Malgré l'absence de traitement curatif de la mucoviscidose, l'augmentation de la survie s'est poursuivie au cours de ces dernières années : d'après l'Observatoire National de la Mucoviscidose, l'espérance de vie à la naissance qui était de 37,2 ans au cours de la période 1998-2000 est passée à 38,8 ans pour la période 1999-2001 ; la vie médiane s'élève pour la période 1999-2001 à 35,7 ans (contre 32,1 ans en 1998-2000 et 29,6 ans en 1997-1999) [1]. Dans ce contexte, le dépistage néonatal a été généralisé en France entre 2002 et 2004 et une nouvelle organisation des soins en réseaux a vu le jour sous la responsabilité de Centres de Ressources et de Compétences pour la Mucoviscidose (CRCM) enfants et adultes (circulaire du 22 octobre 2001).

Relations génotype-phénotype

Plus de 1 000 mutations du gène CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*) sont connues en 2004 et elles sont regroupées en 6 classes en fonction de leur effet prévisible sur la protéine CFTR. Une étude rétrospective réalisée à partir du Registre nord américain de mucoviscidose sur 17 853 patients a permis de confirmer le lien déjà rapporté entre des mutations « modérées » et l'absence d'insuffisance pancréatique, mais a également montré que ces mutations de classe IV et V étaient associées à une maladie respiratoire moins sévère et à un taux de mortalité plus faible [2]. Néanmoins, la persistance de disparités entre génotype CFTR et phénotype chez les patients atteints de mucoviscidose pourrait s'expliquer par la présence de gènes modificateurs indépendants du gène CFTR, pouvant notamment intervenir dans la survenue d'une cirrhose ou d'un diabète.

La recherche de corrélations génotype-phénotype est rendue plus complexe encore par le fait que dans certaines formes cliniques évocatrices de mucoviscidose, on n'identifie pas de mutation malgré un séquençage complet du gène CFTR. Enfin, on a identifié des mutations sur le gène CFTR dans certaines affections qui pourraient correspondre à des formes modérées et monosymptomatiques de mucoviscidose

¹ Service de Pneumologie, Hôpital Bretonneau, Tours, France.

² Service de Pneumologie, Hôpital Cochin, Paris, France.

Tirés à part : F. Varaigne
Service de Pneumologie, Hôpital Bretonneau,
2, Boulevard Tonnelé, 37044 Tours Cedex.
c-vannimendus@chru-lille.fr

(pancréatite chronique, agénésie bilatérale des canaux déférents, dilatation des bronches).

Inflammation et infection

Les anomalies morphologiques débutent au niveau des voies aériennes périphériques [3] mais il reste difficile de faire la part entre infection ou inflammation comme primum movens de l'atteinte respiratoire de la mucoviscidose, toutes deux étant étroitement intriquées dans un cercle vicieux qui aboutit à la destruction du parenchyme pulmonaire.

Le contrôle des infections chroniques devient une préoccupation grandissante, en particulier pour ce qui est des mycobactéries atypiques et des bactéries multirésistantes. La transmission de germes entre patients, bien documentée pour le *Burkholderia cepacia*, a également été rapportée dans certains centres de soins pour *Pseudomonas aeruginosa*.

Aérosols de rh-Dnase

L'intérêt de la Dnase recombinante humaine, précédemment démontré chez des patients de plus de 5 ans ayant un VEMS de plus de 40 %, a été confirmé chez de jeunes patients de 6 à 10 ans ayant une atteinte respiratoire modérée : amélioration faible du VEMS (3 %) et du DEM25-75 (8 %) mais diminution de 34 % des exacerbations pulmonaires nécessitant une antibiothérapie intraveineuse (niveau de preuve 1) [4].

Bronchodilatateurs

Une hyperréactivité bronchique existe chez la moitié des patients atteints de mucoviscidose et des études avec des β -agonistes de courte durée d'action montrent des réponses fréquemment positives, mais variables dans le temps. On n'a pas montré d'efficacité clinique significative à long terme de l'albuterol en comparaison à un placebo, mais une étude préliminaire de fortes doses de salmétérol associé à l'albutérol pendant une période de 24 semaines a trouvé un bénéfice sur la fonction respiratoire et les symptômes cliniques en comparaison à un traitement par l'albutérol seul (niveau de preuve 2) [5].

Corticoïdes inhalés

La corticothérapie par voie orale s'est montrée efficace mais a été récusée en raison de ses effets secondaires (retard de croissance, cataracte, intolérance glucidique). De ce fait, les corticoïdes inhalés semblaient une piste intéressante. Un analyse de la Cochrane database en 2000 avait conclu à des résultats contradictoires à partir de 9 études. Sept études ont été passées en revue au congrès nord-américain de mucoviscidose en 2002 [6]. En 2003, il n'y a pas d'information nouvelle modifiant le niveau de preuves. Il y a probablement peu d'effet à un stade avancé de la maladie et il serait souhaitable

de réaliser des études multicentriques prolongées à un stade plus précoce.

Ibuprofen

L'étude de Konstan en 1995 avait montré un ralentissement de la maladie pulmonaire sur 4 ans sous de fortes doses d'Ibuprofen chez des patients avec atteinte modérée (VEMS < 60 %). Dans le cadre du Registre nord-américain de mucoviscidose, les complications digestives (hémorragies et ulcères gastriques) sont fréquentes chez les patients sous Ibuprofen. Une étude canadienne sur 145 patients conduite pendant 2 ans confirme les précédents résultats (VEMS + 2,9 %) mais nombreuses complications digestives [7] (niveau de preuves 1), rendant obligatoire la surveillance des taux sériques en cas de prescription. En conséquence, en raison du risque de complications et contraintes de suivi, on attend avec intérêt des essais cliniques avec de nouveaux antiinflammatoires.

Azithromycine

Cet antibiotique a un effet antiinflammatoire et diminue les facteurs de virulence de *Pseudomonas aeruginosa*. La question est posée d'une possible action sur la protéine CFTR mais dont le mécanisme n'est pas élucidé. Trois études cliniques randomisées versus placebo ont été publiées en 2002 et 2003, concluant toutes à une amélioration clinique. La plus importante a inclus 185 patients de plus de 6 ans colonisés chroniques à *Pseudomonas aeruginosa* et traités pendant 168 jours par 250 à 500 mg (selon que le poids était inférieur ou supérieur à 40 kg) d'azithromycine 3 fois par semaine. La tolérance a été bonne, on a observé un gain de VEMS de 6,2 %, une prise de poids et une diminution des exacerbations sous azithromycine [8] (niveau de preuves 1).

Antibiothérapie

Des conférence de consensus européenne [9] et française (Paris, 18 et 19 novembre 2002) ont précisé les recommandations de l'antibiothérapie dans la mucoviscidose (niveau de preuves 5 reposant surtout sur des avis d'experts).

Dans l'infection chronique à *Pseudomonas aeruginosa*, il importe de traiter les poussées de surinfection (niveau de preuves 1), le plus souvent par l'association d'une β -lactamine et d'un aminoside par voie IV. Les traitements systématiques n'apparaissent pas de façon évidente supérieurs aux traitement en cas de surinfection [10] (niveau de preuves 2). Les aérosols d'antibiotiques sont recommandés en traitement d'entretien ; en Europe, sont utilisés la colimycine et la tobramycine, mais le seul traitement validé est le traitement par TOBI. En effet, une étude randomisée contre placebo ayant concerné 520 patients de plus de 6 ans avec un VEMS compris entre 25 et 75 %, pendant 24 semaines (à raison de

traitement par périodes de 28 jours entrecoupés de périodes de 28 jours sans traitement), a montré une augmentation du VEMS de 12 % [11] (niveau de preuves 1). La crainte principale est l'augmentation de résistance de *Pseudomonas* vis-à-vis de la tobramycine.

Un traitement agressif de la primo-infection à *Pseudomonas aeruginosa* est recommandé, dans la mesure où l'apparition de *Pseudomonas* marque un tournant dans l'évolution et où un tel traitement permet en général d'éradiquer la souche initiale pendant plusieurs semaines, voire plusieurs années, les souches retrouvées ultérieurement étant différentes de la souche initiale [11] (niveau de preuve 1). Un traitement de 28 jours par tobramycine inhalée (300 mg 2 fois par jour) s'est montré remarquablement efficace pour contrôler une primo-infection à *Pseudomonas aeruginosa* chez des enfants de moins de 6 ans (disparition du *Pseudomonas* chez 8 des enfants traités et chez seulement 1 des 13 patients sous placebo) [13] (niveau de preuves 1).

Dans l'infection chronique à Staphylocoque doré, une antibiothérapie (le plus souvent orale) est prescrite lors des exacerbations. Un traitement au long cours ne se justifie pas car il favorise l'acquisition de *Pseudomonas*, sans que le bénéfice clinique soit évident par ailleurs [14] (niveau de preuves 2). Une préoccupation grandissante est l'émergence de souches de staphylocoque doré résistantes à la méthicilline. Le traitement de référence est alors la vancomycine, mais dans quelques cas des résistances ont été décrites et le Linézolide pourrait alors être efficace [15] (niveau de preuve 5).

Ventilation non-invasive (VNI)

La VNI au cours de la mucoviscidose semble intéressante pour améliorer des techniques de drainage bronchique et semblerait améliorer les échanges gazeux durant le sommeil davantage que l'oxygénothérapie utilisée seule [16] (niveau de preuve 4). De même la VNI est à considérer lors d'épisodes de décompensation respiratoire aiguë [17] (niveau de preuve 4). Néanmoins, le nombre de patients étudiés reste faible et il manque dans tous les cas des études sur le plus long terme.

Transplantation pulmonaire

La transplantation pulmonaire reste le recours thérapeutique ultime dans la mucoviscidose. On dispose désormais d'un recul de 15 ans par rapport à cette technique. Les principales difficultés rencontrées sont la pénurie de greffons et l'augmentation des décès en liste d'attente.

À propos d'une série américaine de 123 patients transplantés pour mucoviscidose, la survie à 5 ans est de 59 % et la survie à 10 ans de 36 %, le pronostic est moins bon pour les patients colonisés à *Burkholderia cepacia*, mais non modifié par le fait d'être sous assistance ventilatoire au moment de la transplantation [18]. La transplantation pulmonaire à partir

de donneurs vivants s'est développée aux États-Unis mais l'expérience française reste minime.

Futures thérapeutiques

La recherche continue sur la thérapie génique, mais il n'y a pas eu d'avancée récente notable. Une vingtaine d'essais cliniques sont répertoriés ayant inclus 300 patients, sans preuve d'efficacité clinique et des protocoles n'ayant pas dépassé les stades 1 et 2.

La perspective de thérapie « pharmacologique », adaptées au dysfonctionnement de la protéine CFTR en fonction des classes de mutations sur le gène apparaît intéressante. Ainsi, certains aminosides comme la gentamycine sont susceptibles de supprimer les codons stop prématurés sur le gène CFTR et de permettre une transcription normale ; une étude préliminaire a montré chez 19 patients portant des mutations stop, une correction des anomalies électrophysiologiques mesurées par la différence de potentiel nasal après administration intranasale de gentamycine [19]. Cependant de nombreuses recherches sont encore nécessaires avant de pouvoir disposer de nouveaux traitements efficaces.

Références

- 1 De Braekeler MD, Bellis G : Observatoire National de la Mucoviscidose. Rapport sur la situation de la mucoviscidose en France en 2001. INED, Paris, 2003.
- 2 McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML : Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet* 2003 ; 361 : 1671-6.
- 3 Tiddens HA : Detecting early structural lung damage in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002 ; 34 : 228-31.
- 4 Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ, Wohl ME, Konstan MW : The Pulmozyme Early Intervention Trial Study Group: a two-year randomised, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr* 2001 ; 139 : 813-21.
- 5 Hordvick NL, Sammut PH, Judy CG, Colombo JL : Effectiveness and tolerability of high-dose salmeterol in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002 ; 34 : 287-96.
- 6 Balfour-Lynn IA : Inhaled steroids in cystic fibrosis. 16th annual North American Conference, New Orleans 2002. *Pediatr Pulmonol* 2002 ; 24 : 166-7.
- 7 Lands LC, Corey M, Milner R, Kilcullen A, Cantin AM : High dose of ibuprofen in CF children: the trans-canadian trial (abstract). 16th annual North American Conference, New Orleans 2002. *Pediatr Pulmonol* 2002 ; 24 : 276.
- 8 Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, Coquillette S, Fieberg AY, Accurso FJ, Campbell PW 3rd, Macrolide Study Group : Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomised controlled trial. *JAMA* 2003 ; 290 : 1749-56.
- 9 Döring G, Conway SP, Heijerman HG, Hodson M, Hoiby N, Smyth AR, Touw DJ : Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeru-*

- ginosa in cystic fibrosis: a european consensus. *Eur Respir J* 2000 ; 16 : 749-67.
- 10 Elborn JS, Prescott RJ, Stack BH, Goodchild MC, Bates J, Pantin C, Ali N, Shale DJ, Crane M : Elective versus symptomatic antibiotic treatment in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas* infection of the lungs. *Thorax* 2000 ; 55 : 355-8.
 - 11 Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Waren J : Efficacy and safety of chronic intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 23-30.
 - 12 Munck A, Bonacorsi S, Mariani-Kurkdjian P, Lebourgeois M, Gérardin M, Brahim N, Navarro J, Bingen E : Genotypic characterization of *pseudomonas aeruginosa* strains recovered from patients with cystic fibrosis after initial and subsequent colonization. *Pediatr pulmonol* 2001 ; 32 : 288-92;
 - 13 Gibson RL, Emerson J, McNamara S, Burns JL, Rosenfeld M, Yunker A, Hamblett N, Accurso F, Dovey M, Hiatt P, Konstan MW, Moss R, Retsch-Bogart G, Wagener J, Waltz D, Wilmott R, Zeitlin PL, Ramsey B, Cystic Fibrosis Therapeutics Development Network Study Group : Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 : 841-9.
 - 14 Stutman HR, Liebermann JM, Nussbaum E, Marks MI : Antibiotic prophylaxis in infants and young children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2002 ; 140 : 299-305.
 - 15 Ferrin M, Zuckerman JB, Meagher A, Blumberg EA : Successful treatment of methicilline-resistant *Staphylococcus aureus* pulmonary infection with linezolid in a patient with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002 ; 33 : 221-3.
 - 16 Moran F, Bradley J : Non-invasive ventilation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 (2) : CD002769.
 - 17 Sood N, Paradowski LJ, Yankaskas JR : Outcomes of intensive care unit in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163 : 335-8.
 - 18 Egan TM, Detterbeck FC, Mill MR, Bleiweis MS, Aris R, Paradowski L, Retsch-Bogart G, Mueller BS : Long term results of lung transplantation for cystic fibrosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002 ; 22 : 602-9.
 - 19 Wilschanski M, Yahav Y, Yaacov Y, Blau H, Bentur L, Rivlin J, Aviram M, Bdolah-Abram T, Bebok Z, Shushi L, Kerem B, Kerem E : Gentamicin-induced correction of CFTR function in patients with cystic fibrosis and CFTR stop mutations. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 1433-41.
-