Actualités dans la Mucoviscidose: échos des Journées Scientifiques de la Mucoviscidose 2025

G. GARDIN, kinésithérapeute, C. JEUDY, diététicienne
CRCM Adultes, Département de Pneumologie, CRHU de NANCY

Les Journées Scientifiques de la Mucoviscidose sont un rendez-vous annuel qui permet de faire le point sur l'actualité de la mucoviscidose et sur les initiatives mises en place pour prendre en charge les patients atteints de cette maladie. La dernière édition a eu lieu les 20 et 21 mars 2025, à PARIS.

En voici quelques points forts.

Le parcours de soins à l'ère des modulateurs

d'après la communication: «Modalité innovante de suivi alternant consultation présentielle et téléconsultation pour les patients sous Kaftrio® depuis plus d'un an et stables

Thomas VIDAL

L'arrivée des modulateurs de la protéine CFTR, dont la dysfonction est responsable de la mucoviscidose, a bouleversé le quotidien des patients et leurs perspectives de vie. Ces thérapies permettent la réhydratation du mucus et restaurent les mécanismes d'épuration des voies respiratoires. Le mucus est moins épais et s'évacue plus facilement. Malgré cette avancée majeure dans le combat contre cette maladie, le suivi médical doit se poursuivre. Dans les centres de soins spécialisés, les Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM), les prises en charge s'adaptent.

La pandémie de Covid-19 a vu l'émergence des soins en « distanciel ». La télé-consultation est une modalité de prise en charge qui s'installe dans les CRCM pour réduire la fréquence des passages à l'hôpital. Le CRCM Adultes de Lyon a évalué la satisfaction des patients après un an de prise en charge alternant les consultations en « présentiel » et en visio-conférence. Les télé-consultations gardaient leur aspect pluridisciplinaire et un outil de spirométrie connectée permettait une mesure du souffle fiable, à condition que le patient soit coaché par le kinésithérapeute. Les patients sélectionnés pour cette étude devaient avoir un état clinique stable et non sévère, être volontaires et sous trithérapie (modulateurs) depuis au minimum un an. La satisfaction des patients s'est avérée semblable à un suivi exclusivement en présentiel, dont ils étaient déjà grandement satisfaits ; seuls deux personnes sur cinquante sont revenues à un système de consultation exclusivement en présentiel. D'après les patients, la télé-consultation représente un gain de temps, évite les trajets, limite l'absentéisme au travail, limite l'attente des intervenants le jour du rendez-vous, génère moins de fatigue, diminue le risque de transmission infectieuse. Cette nouvelle modalité de prise en charge n'a pas impacté négativement leur état de santé.

Le réentraînement à l'effort «à haute intensité»: une alternative?

d'après la communication «Etude de la faisabilité et de la tolérance d'un programme de réentraînement fractionné à haute intensité chez les patients adultes atteints de mucoviscidose Sophie RAMEL, Laurent MELY

Les recommandations nationales du PNDS* de 2017 pour la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose préconisent le réentraînement à l'effort en endurance, soit des séances d'exercice sur ergocycle ou tapis de marche à une intensité modérée pendant plusieurs dizaines de minutes, trois fois par semaine au minimum. Ce format d'activité physique est régulièrement rapporté comme laborieux, fatiguant et peine à se maintenir sur la durée.

Depuis une vingtaine d'années, l'entraînement intermittent à haute intensité (HIIT : high intensity interval training) rencontre un certain succès dans la population générale. Il consiste à alterner des efforts importants d'une durée relativement courte et des périodes de repos. Ces séances ont l'avantage d'être moins longues et moins monotones, voire ludiques quand elles sont proposées sous la forme de circuits d'activités variées. Le plaisir dans l'activité physique est augmenté.

Ce profil d'entraînement s'est fait une place dans la réhabilitation à l'effort avec des résultats probants, notamment chez les personnes âgées, les patients obèses ou diabétiques, les insuffisants coronariens, les patients atteints de BPCO ... L'intensité de l'effort, la récupération, le nombre de cycles et la durée des séances sont adaptés aux capacités du patient. Les bénéfices sur la tolérance à l'effort sont similaires à ceux obtenus par l'entraînement à intensité modérée. Dans le cadre de la mucoviscidose, les études sont encore peu nombreuses.

Les équipes de réhabilitation respiratoire des CRCM de Giens et de Roscoff ont évalué la faisabilité et la tolérance de cette modalité d'entraînement dans la mucoviscidose. Elles ont comparé un groupe de patients avec un protocole HIIT à un groupe avec un protocole en endurance «standard». Les séances de réentraînement se faisaient sur un vélo d'appartement en alternant 30 secondes de travail à haute intensité et 30 secondes de repos strict, un cycle à répéter 6 fois.

Les patients de ce groupe adhéraient plus à l'activité qui était ressentie comme moins lourde. Ils étaient plus réguliers aux entraînements. Globalement, le HIIT n'a pas provoqué davantage de dyspnée, de fatigue musculaire. Il n'a pas eu d'impact métabolique (poids, composition corporelle). Il n'y eu aucun événement indésirable grave à déplorer.

Cependant, dans le sous-groupe de patients avec une atteinte respiratoire sévère (VEMS<40%) ou ne prenant pas de traitement modulateur, le programme HIIT était moins bien toléré, dans ce cas générateur de dyspnée.

L'amélioration des paramètres cliniques (test de marche, VEMS, force du quadriceps) était semblable dans les deux groupes. La qualité de vie et les scores d'anxiété s'améliorent de manière similaire quel que soit le format d'entraînement. Le programme HIIT est néanmoins perçu comme moins « lourd » par les patients.

En conclusion, pour la majorité des patients dont ceux sous modulateurs n'ayant pas d'atteinte sévère, le HIIT semble donner d'aussi bons résultats qu'un programme en endurance à intensité continue. Il apparaît comme une alternative sûre pour diversifier les programmes, en particulier chez les patients en surpoids, obèses, ou plus âgés.

**Programme National de Diagnostic et de Soins*

Au rayon des outils éducatifs: la poésie au service des soins

d'après la présentation de l'outil « Sacha au pays des nuages »

par Carole SALOU et Eugénie FROMENT, session «Accompagner les patients pour leur kinésithérapie en 2025 : quelles initiatives ?»

Parce que l'analyse des prélèvements de crachats reste une nécessité et qu'il n'est pas toujours de réalisation facile avec les enfants, l'équipe de Dunkerque a créé un outil narratif pour mettre en scène la séance de kinésithérapie. *Sacha au pays des nuages* est un livre couplé à une version audio. Le petit panda et les personnages féériques qu'il rencontre, accompagnent l'enfant tout au long de sa séance de kinésithérapie et lui apprennent à cracher sans appréhension. Chacun de ces personnages est assimilé à un soins et incite le petit patient à y participer activement sinon à mieux le tolérer.

Sacha au pays des nuages est un outil narratif plein de poésie et de bienveillance, pour les enfants dès 2 ans. Le livre s'accompagne également d'accessoires pour faciliter l'acceptation de certains soins. Pour les plus grands il se termine avec un tour de magie à base d'ingrédients alimentaires.

Du côté de la nutrition: intérêt d'une supplémentation en acide gras

D'après la session «actualités scientifiques 2024/2025»: présentation de l'article «Impact of 1-year supplementation with high-rich docosahexaenoic acid (DHA) on clinical variables and inflammatory biomarkers in pediatric cystic fibrosis: a randomized double-blind controlled-trial
AYATS-VIDAL R et al., Nutrients 2024, 16, 970

Une alimentation adéquate qui inclut des acides gras essentiels (AGE), en particulier les acides gras polyinsaturés oméga-3 et oméga-6, est essentielle chez les patients atteints de mucoviscidose en raison de la fréquence élevée de carence en AGE. Le DHA (acide docosahexaénoïque) est un acide gras polyinsaturé qui fait partie de la famille des oméga 3. Il joue un rôle dans la modulation de la réponse inflammatoire.

Une étude a été menée pour évaluer l'effet d'une supplémentation en DHA durant 1 an chez des enfants atteints de mucoviscidose.

L'objectif de l'étude était d'évaluer l'impact sur les paramètres anthropométriques, respiratoires et inflammatoire, d'une supplémentation en DHA pendant 12 mois, administrée à des enfants atteints de mucoviscidose comparativement à administration d'un placebo.

Après 1 an de supplémentation, on observe une amélioration significative des paramètres fonctionnels respiratoires et de la croissance chez les enfants supplémentés, mais pas de différence sur le taux d'exacerbation ni sur les marqueurs de l'inflammation sanguine et dans les expectorations.

Focus sur les atteintes digestives

d'après la session «Atteintes pancréatiques et gastro-intestinales», communication de Jeanne LANGUEPIN, Vinciane REBOURS

Les atteintes pancréatiques et gastro-intestinales constituent une priorité de recherche et de prise en charge dans la mucoviscidose, car elles impactent significativement la vie des patients.

Les symptômes sont variés: nausées, vomissements, reflux gastro œsophagien (RGO), pyrosis, selles grasses, flatulences, distensions abdominales, constipation, perte d'appétit, perte de goût, besoin de se forcer à manger, enfin douleurs chroniques.

Les causes des symptômes digestifs dans la mucoviscidose sont complexes et multifactorielles. Il s'agit souvent d'une intrication entre:

- des atteintes « spécifiques » de la mucoviscidose : insuffisance pancréatique exocrine, RGO, syndrome d'obstruction intestinale distale, inflammation, pathologie biliaire...
- et des atteintes « non spécifiques » : côlon irritable, appendicite chronique, constipation, maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), intolérances alimentaires.

Des facteurs extra-digestifs peuvent s'y intriquer: facteurs psychologiques et psychosociaux, observance des traitements (extraits pancréatiques), facteurs iatrogènes comme les antibiothérapies répétées qui favorisent la dysbiose intestinale et le syndrome de pullulation intestinale du grêle.

Les modulateurs de CFTR montrent des effets très positifs sur l'atteinte respiratoire et l'état nutritionnel. L'impact des traitements sur les atteintes digestives est plus modeste mais significatif sur le microbiote intestinal, l'inflammation intestinale, la fonction pancréatique exocrine, la tolérance glucidique avec diminution des besoins en insuline.

En conclusion, l'atteinte digestive est fréquente, polymorphe, invalidante. Certaines de ses composantes sont améliorées par les modulateurs : une évaluation répétée avec des outils validés et spécifiques est recommandée. La prise en charge multidisciplinaire et l'écoute du patient est primordiale pour améliorer la prise en charge des troubles fonctionnels intestinaux.

Pistes thérapeutiques pour les patients non éligibles aux traitements par modulateurs

*d'après la communication «Perspectives thérapeutiques pour les patients non éligibles à Kaftrio® »
Isabelle FAJAC*

Tous les patients atteints de mucoviscidose ne sont pas éligibles aux traitements modulateurs de CFTR. En effet, les modulateurs se fixant sur la protéine CFTR, ils ne sont pas efficaces quand la protéine n'est pas fabriquée, comme dans les mutations de production (classe 1) par exemple. La recherche d'alternatives se poursuit selon trois approches:

1. Approche basée sur les acides nucléiques: la thérapie génique :

Les thérapies de l'ADN visent la correction de la mutation anormale dans l'ADN du noyau des cellules de la muqueuse respiratoire. Un ADN sain, molécule de grande taille portée par un vecteur, viral ou lipidique, est introduit dans les cellules. Le matériel génétique une fois libéré s'incorpore à l'ADN du patient dans le noyau de la cellule et permet la synthèse d'une protéine normale. L'administration de l'ADN doit se faire par nébulisation, car elle n'est pas possible par voie digestive ou intraveineuse. Les études de sécurité et de tolérance sont en cours pour les travaux les plus avancés. Puis, dans un second temps, viendront les études d'efficacité.

Les thérapies de l'ARN cherchent à corriger l'anomalie de fabrication de la protéine CFTR à l'étape de traduction de l'ADN. L'ARN sain, porté par un vecteur lipidique, est introduit dans la cellule et corrige la traduction de l'ADN pour permettre la synthèse d'une protéine CFTR fonctionnelle. Ici aussi, les études de sécurité et de tolérance sur les patients sont en cours.

D'autres approches de thérapie génique sont en développement : l'édition génique, la thérapie cellulaire, les molécules de translecture et les ARN de transfert. Ces pistes de recherche sont encore loin d'une application clinique.

2. Approche basée sur la modulation d'autres canaux ioniques:

La protéine CFTR est un canal qui régule les échanges d'ions (chlore et sodium) entre la cellule de la muqueuse et la lumière de la bronche. Lorsque ces échanges sont perturbés, le mucus se déshydrate, devient épais et perd ses fonctions d'épuration. Outre CFTR, il existe d'autres canaux d'échanges ioniques, comme le canal sodium ENAC ou le canal chlore TMEM16A, cibles de traitements visant à rééquilibrer par leur modulation la concentration en ions du milieu extracellulaire.

L'inhibition de ENAC est étudiée dans 2 études. La première étudie un oligonucléotide administré en nébulisation chez 64 volontaires sains et 34 patients atteints de mucoviscidose. Elle montre une bonne tolérance, pas d'effet sur le VEMS cependant. La deuxième évalue un autre inhibiteur dans un essai de phase 2 en cours chez des patients atteints.

3. Développement de nouveaux traitements symptomatiques:

L'inflammation chronique de la muqueuse respiratoire joue un rôle important dans la physiopathologie de la mucoviscidose. Elle favorise la colonisation bactérienne et les exacerbations infectieuses, et contribue à aggraver les dilatations des bronches. La cathepsine C, l'un de ses nombreux médiateurs de l'inflammation, est ciblée dans plusieurs essais thérapeutiques avec des résultats positifs sur la réduction du risque de survenue d'exacerbations dans les dilatations des bronches hors mucoviscidose. Les essais sont en cours dans la mucoviscidose.