

DÉPLÉTION SODÉE ÉVALUÉE PAR LE RATIO SODIUM/CRÉATININE URINAIRE DANS LE SUIVI DES PATIENTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE

THIMMESCH M (1), POLLÉ O (2,3), BOBOLI H (1), BOULAY M (4), BAURAIND O (5)

RÉSUMÉ : Suite à des pertes excessives en sel, les patients atteints de mucoviscidose sont à risque de déshydratation, surtout lors de fortes chaleurs. Le ratio sodium/créatinine urinaire est un outil simple et non invasif permettant d'évaluer l'adéquation des apports en sel dans l'alimentation du patient quel que soit son âge. Récemment, de nouvelles valeurs de référence ont été établies en fonction de l'âge. Les objectifs de cette étude sont d'étudier la répercussion de ces nouvelles normes sur le constat d'un apport sodé insuffisant pour le patient ainsi que la variation de ce ratio en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC), de la température extérieure et de la prise d'un modulateur de la protéine CFTR. Cette étude comporte 40 patients et un total de 335 prélèvements urinaires. L'adaptation du ratio sodium/créatinine urinaire permet de réduire de 11,8 % le nombre de patients en déficit sodé. Il n'y a, par contre, pas de différences significatives concernant l'IMC, la fonction respiratoire et les températures extérieures, entre les groupes avec ou sans déficit sodé. Le groupe traité par un modulateur de la protéine CFTR a un meilleur ratio sodium/créatinine urinaire moyen en comparaison au groupe sans ce traitement ($p = 0,01$). Cependant, des études à plus large échelle sont nécessaires pour répondre de façon formelle à la question.

MOTS-CLÉS : Apport sodé - Mucoviscidose - ratio sodium/créatinine urinaire - Elexacaftor

SODIUM DEPLETION ASSESSED BY THE URINARY SODIUM/CREATININE RATIO IN MONITORING CYSTIC FIBROSIS PATIENTS

SUMMARY : As a result of excessive salt loss, cystic fibrosis patients are at risk of dehydration, especially in hot weather. The urinary sodium/creatinine ratio is an easy and noninvasive tool for assessing whether dietary salt intake is adequate, whatever the patient's age. Recently, new reference values have been established, adapted to the patient's age. The objectives of this study are to investigate the impact of these new standards on the diagnosis of inadequate sodium intake and the variation in this ratio as a function of body mass index (BMI), outdoor temperature and the use of modulator therapy of CFTR protein. The present study included 40 patients and 335 urine samples. Adapting the urinary sodium/creatinine ratio with the new reference values reduced the number of patients with sodium deficiency by 11.8%. However, there were no significant differences in BMI, lung function or outdoor temperature between the sodium deficient and non-deficient groups. The CFTR modulator-treated group had a better mean urinary sodium/creatinine ratio compared with the group without modulators ($p = 0.01$). However, larger-scale studies are needed to provide a definitive answer to this question.

KEYWORDS : Salt intake - Cystic fibrosis - Urinary sodium/creatinine ratio - Elexacaftor

INTRODUCTION

La mucoviscidose est la maladie génétique la plus fréquente dans les populations caucasiennes. Elle résulte d'un dysfonctionnement de la protéine «Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator» (CFTR), responsable du passage de l'ion chlorure (Cl^-), au travers de la membrane cytoplasmique des cellules et permettant en même temps un passage du sodium et de l'eau. Au niveau pulmonaire, en l'absence de sécrétion de cet ion dans la lumière bronchique, le mucus devient trop visqueux, menant au dysfonctionnement de la clairance mucociliaire et à une destruction pré-

coc des poumons en l'absence de traitement. Au contraire, dans les glandes sudoripares, ce canal permet la réabsorption du Cl^- et mène, lors d'un dysfonctionnement, à une perte de sel via la sueur, avec, par conséquence, un risque de déshydratation hyponatrémique, notamment lors de fortes chaleurs (1). Le système rénine-angiotensine-aldostérone réagit de façon adéquate afin de réabsorber au mieux le sodium au niveau rénal (2). Cependant, cette adaptation reste parfois insuffisante, rendant l'évaluation fréquente des apports sodés essentielle chez les patients atteints de mucoviscidose. Le ratio sodium/créatinine urinaire (UNa/UCreat) est un marqueur non invasif de la déplétion sodée. Habituellement, le seuil accepté de ce ratio est de 17 mmol/mmol (3). Récemment, Declercq et coll. ont redéfini de nouveaux seuils en fonction de l'âge (4).

L'objectif primaire de cette étude est d'étudier l'impact clinique de ce nouveau seuil de natriurie. L'objectif secondaire est d'étudier l'influence de différents marqueurs (température extérieure, Z-score d'indice de masse corporelle [IMC], fonction respiratoire et prise de modulateurs de la protéine CFTR) sur la natriurie chez les patients atteints de mucoviscidose.

(1) Pneumologue pédiatre, Centre de Référence liégeois de la mucoviscidose, CHC MontLégia, Liège, Belgique.

(2) Service de pédiatrie générale, CHC MontLégia, Liège, Belgique.

(3) Pôle de PEDI, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, UCL Louvain, Bruxelles, Belgique.

(4) Kinésithérapeute, Centre de Référence liégeois de la mucoviscidose, CHC MontLégia, Liège, Belgique.

(5) Gastro-entérologue pédiatre, Centre de Référence liégeois de la mucoviscidose, CHC MontLégia, Liège, Belgique.

MÉTHODES

Les données ont été récoltées lors d'une étude monocentrique rétrospective conduite entre le 1^{er} octobre 2021 et le 30 septembre 2023 au CHC MontLégia (Liège, Belgique). Les patients inclus dans l'étude présentaient un test de la sueur pathologique ($Cl^- \geq 60 \text{ mmol/L}$) et étaient porteurs de deux mutations CFTR reconnues comme causant la mucoviscidose. Les critères d'exclusion comprenaient les patients dont le diagnostic de mucoviscidose était incertain («CFTR-related disorder» ou CFTR-RD et «Cystic Fibrosis Screen Positive Inconclusive Diagnosis» ou CFSPID) et les patients dont les prélèvements urinaires (PU) avaient été réalisés lors d'une grossesse ou lors d'une cure d'antibiotique par voie intraveineuse. Lors des consultations de suivi de ces patients, plusieurs données démographiques (âge, sexe, taille, poids, IMC) étaient récoltées. L'échantillon urinaire était obtenu à partir d'un mi-jet ou avec des compresses dans le linge de l'enfant si la propreté n'était pas acquise. Les épreuves fonctionnelles respiratoires étaient réalisées sur le spiromètre Jaeger (Olympus) à partir de 6 ans; le volume expiré maximal la première seconde de l'expiration forcée (VEMS) et le débit expiratoire maximal médian (DEMM) étaient calculés selon les normes du «Global Lung Function Initiative (GLI) Network» (5). Les températures extérieures (degré Celsius) correspondaient au relevé de l'institut national de météorologie à 12h00 en région liégeoise le jour de la consultation.

Les données ont été collectées dans un tableau Excel® (Microsoft 2021). Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide de R (R Core Team). Le niveau de signification statistique utilisé est de 0,05. Les données démographiques, cliniques et paracliniques sont rapportées sous forme de moyenne \pm écart-type pour les données continues et sous forme de nombres et de proportions pour les données catégorielles. Les données ont été comparées au moyen de test T de Student pour les données quantitatives et au moyen d'un test exact de Fisher pour les données non quantitatives. En cas de plus de deux groupes, les données quantitatives ont été comparées au moyen d'un test de Kruskal-Wallis.

RÉSULTATS

1) CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION ÉTUDIÉE

Cette étude inclut un total de 40 patients avec 335 prélèvements urinaires analysés, correspondant à une moyenne de 8,4 échantillons par patient. Les patients sont principalement de sexe masculin (53 %) et ont un âge moyen de 15,4 ans ($\pm 13,2$) et un z-score d'IMC de -0,3 (± 1) au moment des prélèvements. La majorité de ces patients sont porteurs d'une mutation F508del (39,7 % homozygotes, 41,2 % hétérozygotes). Un total de 181 (54 %) prélèvements sont issus de patients sous modulateurs [Ivacaftor (I) : 14 (4,2%), Lumacaftor-Ivacaftor (LI) : 51 (15,2 %), Tezacaftor-Ivacaftor (TI) : 27 (8,1 %), Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor (ETI) : 89 (26,5 %)]. Les données de la population sont reprises dans le **tableau I**.

2) ADAPTATION DU SEUIL $UNA/UCreat$ SELON LES NOUVELLES NORMES

Selon les anciennes normes (seuil ratio $UNA/UCreat$ 17 mmol/mmol), 170 (50,7 %) des échantillons sont en faveur d'un déficit d'apport sodé. En adaptant aux nouvelles normes proposées par Declercq et coll, (0 - < 6 ans : 17,6, 6 - < 12 ans : 14,8, 12 - < 18 ans : 11,7 et ≥ 18 ans : 10,3 mmol/mmol), seulement 130 (38,9 %) prélèvements urinaires plaident pour un déficit d'apports sodés, ce qui permet de diminuer l'incidence de 11,8 % et de mieux cibler les patients réellement carencés (**Tableau I**).

3) COMPARAISON ENTRE PATIENTS AVEC DÉFICIT SODÉ ET SANS DÉFICIT SODÉ SELON LES NORMES DE DECLERQ ET AL

Dans cette analyse, 130 échantillons ont été inclus dans le groupe avec un déficit sodé et 205 dans le groupe sans déficit sodé. Lors de la comparaison de ces deux groupes, il n'y a pas de différence significative concernant l'âge ($p = 0,54$), le z-score d'IMC ($p = 0,61$), le DEMM ($p = 0,21$) et la température extérieure ($p = 0,71$). Le résultat est à la limite de la significativité pour le VEMS ($p = 0,05$). Par contre, 29,3% des patients étaient sous ETI dans le groupe sans déficit sodé, contre 22,3% dans le groupe avec déficit sodé ($p = 0,001$) (**Tableau II**).

Tableau I. Caractéristiques de la population étudiée et classement en fonction de l'âge et adaptation du seuil du ratio UNa/UCreat selon Declercq et coll.

	Total (N=335)	0 - <6 (N=105)	6 - <12 (N=73)	12 - <18 (N=32)	≥18 (N=125)
Age (années)	15,4 (±13,2)	3,2 (±1,7)	9 (±1,4)	16,3 (±1,6)	29,1 (±11,2)
Sexe masculin (n(%))	178 (53,1%)	69 (65,7%)	35 (47,9%)	24 (75%)	50 (40%)
IMC (z-score)	- 0,3 (±1)	- 0,4 (±1)	0,2 (±0,8)	- 0,4 (±0,7)	- 0,5 (±1,2)
VEMS (%)	85,9 (±23,6) n=230	/	100,2 (±14,2)	81,5 (±25,1)	78,7 (±24)
DEMM (%)	72,7 (±39,1) n=230	/	101,8 (±24,8)	74 (±40)	54,8 (±34,9)
PS (n(%))	34 (10,1%)	8 (7,6%)	0 (0%)	0 (0%)	26 (20,8%)
CFRD (n(%))	19 (5,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	19 (15,2%)
Température extérieure (°)	11,1 (±7,8)	11,2 (±8,1)	10,5 (±7,6)	11 (±7,7)	11,3 (±7,7)
Modulateurs (n(%))	181 (54%)	36 (34,3%)	39 (53,4%)	18 (56,3%)	88 (70,4%)
I (n(%))	14 (4,2%)	0 (0%)	6 (8,2%)	0 (0%)	8 (6,4%)
LI (n(%))	51 (15,2%)	36 (34,3%)	15 (20,5%)	0 (0%)	0 (0%)
TI (n(%))	27 (8,1%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (18,8%)	21 (16,8%)
ETI (n(%))	89 (26,5%)	0 (0%)	18 (24,7%)	12 (37,5%)	59 (47,2%)
UNa/UCreat (mmol/mmol)	20,1 (±16,2)	25,2 (±16,2)	22,9 (±18,9)	19,2 (±15,2)	16,4 (±13,5)
UNa/UCreat <17 (n(%))	170 (50,7%)	38 (36,2%)	36 (49,3%)	17 (51,5%)	79 (63,2%)
UNa/UCreat <N, selon Declercq et coll. (n(%))	130 (38,9%)	40 (38%)	29 (39,7%)	12 (36,6%)	49 (39,2%)

IMC : indice de masse corporelle, VEMS : Volume expiratoire maximal seconde, DEMM : débit expiratoire maximal médian, PS : «pancréatique suffisant», CFRD : Diabète lié à la mucoviscidose (Cystic fibrosis-related diabetes), I : Ivacaftor, LI : Lumacaftor-Ivacaftor, TI : Tezacaftor-Ivacaftor, ETI : Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor, UNa/UCreat : ratio sodium/créatinine urinaire.

Tableau II. Comparaison du ratio UNa/UCreat bas et normal selon Declercq et coll.

	UNa/UCreat bas (=130)	UNa/UCreat normal (n=205)	Valeur de p
Age (années)	14,7 (±2,2)	15,7 (±13,8)	0,54
Sexe masculin (n(%))	80 (61,5%)	98 (47,8%)	0,02
IMC (z-score)	-0,2 (±1)	-0,3 (±1)	0,61
VEMS (%)	81,8 (±26,3) (n=90)	88,4 (±21,4) (n=140)	0,05
DEMM (%)	68,6 (±42,1) (n=90)	75,5 (±37,1) (n=140)	0,21
PS (n(%))	7 (5,4%)	27 (13,2%)	0,03
Température extérieure (°)	11,3 (±8,2)	11 (±7,5)	0,71
Modulateurs (n(%))	61 (46,9%)	120 (58,5%)	0,05
I (n(%))	6 (4,6%)	8 (3,9%)	0,59
LI (n(%))	15 (11,5%)	36 (17,6%)	0,28
TI (n(%))	11 (8,5%)	16 (7,8%)	0,33
ETI (n(%))	29 (22,3%)	60 (29,3%)	0,001
UNa/UCreat (mmol/mmol)	8 (±4,3)	29 (±15,7)	<0,00001

IMC : indice de masse corporelle, VEMS : Volume expiratoire maximal seconde, DEMM : débit expiratoire maximal médian, PS : «pancréatique suffisant», I : Ivacaftor, LI : Lumacaftor-Ivacaftor, TI : Tezacaftor-Ivacaftor, ETI : Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor, UNa/UCreat : ratio sodium/créatinine urinaire.

4) INFLUENCE DES FACTEURS EXTRINSÈQUES ET INTRINSÈQUES SUR LES PARAMÈTRES RESPIRATOIRES ET DÉPLÉTION SODÉE

Nous avons divisé les prélèvements urinaires en fonction de la température extérieure, respectivement haute ($\geq 20^\circ$), moyenne ($< 20^\circ - \geq 10^\circ$) et basse ($< 10^\circ$). Nous n'avons pas identifié de différence significative entre les trois groupes de température extérieure sur les paramètres de déplétion sodée et de fonction respiratoire (Tableau III).

Il n'y a également pas de différence significative dans les résultats du ratio UNa/UCreat en fonction du z-score d'IMC.

Afin d'étudier l'influence des modulateurs, en particulier l'ETI, nous avons comparé les patients âgés ≥ 6 ans non traités par ETI et traités par ETI. Nous avons pu identifier une tendance à avoir un VEMS plus élevé dans le groupe sous ETI (86,9 % versus 82,5%, $p = 0,22$). De façon intéressante, les enfants sous ETI montrent un IMC significativement plus élevé (Z-score, -0,1 versus -0,6, $p = 0,001$) et une amélioration de la réserve sodée (ratio UNa/UCreat 22,3mmol/mmol versus 16,3mmol/mmol, $p = 0,01$). En appliquant les normes de Declercq et coll., un déficit sodé est retrouvé dans 32,6 % des prélèvements urinaires dans le groupe ETI contre 45,9 % dans le groupe sans modulateurs (Tableau IV).

DISCUSSION

Suite à un dysfonctionnement de la protéine CFTR, les patients atteints de mucoviscidose sont à risque de désordres électrolytiques, surtout lors de fortes chaleurs ou de diarrhées. Dans les pays au climat tropical, une hyponatrémie est fréquemment retrouvée lors du diagnostic de la maladie (6). La mucoviscidose peut même se manifester sous forme d'un syndrome de pseudo-Barter (7-8). Bien que la plupart des patients aient une natrémie normale, nombreux sont ceux en déficit sodé, avec parfois, comme conséquences, une altération de l'état général, une cassure de courbe staturo-pondérale chez les plus petits, une fatigue chronique ou une hypotension artérielle. Une évaluation périodique des apports en sel est donc indispensable en consultation de suivi.

En cas d'une fonction rénale normale avec des valeurs de natrémie et de créatinémie stables, la mesure de la fraction excrétée de sodium (FENa) est la méthode de référence pour évaluer la suffisance des apports sodés. Cependant, cette mesure implique la réalisation d'une analyse sanguine concomitante à celle d'urine, ce qui n'est pas toujours aisé chez l'enfant. Une FENa $< 0,5$ % est associée à une moins bonne croissance staturo-pondérale chez l'enfant atteint de mucoviscidose (9). Le

Tableau III. Comparaison du ratio UNa/UCreat et les températures extérieures

	$<10^\circ$ (N=145)	$10-20^\circ$ (N=141)	$\geq 20^\circ$ (N=49)	Valeur de p (kruskal wallis)
Age (années)	15,6 ($\pm 13,3$)	15,7 ($\pm 13,3$)	13,8 ($\pm 12,5$)	0,97
IMC (z-score)	-0,3 (± 1)	-0,2 ($\pm 1,1$)	-0,3 (± 1)	0,64
VEMS (%)	86,6 ($\pm 22,7$) n=102	85,6 ($\pm 24,6$) n=97	84,4 (± 24) n=31	0,84
DEMM (%)	73,1 (37,2) n=102	72,7 (40,6) n=97	71,4 (42,3) n=31	0,99
Température extérieure ($^\circ$)	3,5 ($\pm 3,4$)	14,7 ($\pm 2,7$)	23,1 ($\pm 2,1$)	$<0,0001$
Modulateurs (n(%))	73 (50,3%)	77 (54,6%)	31 (63,3%)	/
I (n(%))	9 (6,2%)	3 (2,1%)	2 (4,1%)	/
LI (n(%))	24 (16,6%)	20 (14,2%)	9 (18,4%)	/
TI (n(%))	7 (4,8%)	10 (7,1%)	8 (16,3%)	/
ETI (n(%))	33 (22,8%)	44 (31,5%)	12 (24,5%)	/
UNa/UCreat (mmol/mmol)	20,4 ($\pm 15,5$)	21,2 (± 16)	20,1 ($\pm 18,8$)	0,71
UNa/UCreat <17 (n(%))	75 (51,7%)	68 (48,2%)	27 (55,1%)	/
UNa/UCreat $<N$, selon Declercq et coll. (n(%))	56 (38,6%)	52 (36,9%)	22 (44,9%)	/

IMC : indice de masse corporelle, VEMS : Volume expiratoire maximal seconde, DEMM : débit expiratoire maximal médian, I : Ivacaftor, LI : Lumacaftor-Ivacaftor, TI : Tezacaftor-Ivacaftor, ETI : Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor, UNa/UCreat : ratio sodium/créatinine urinaire.

Tableau IV. Comparaison du ratio UNa/UCreat avec et sans ETI

	Sans modulateurs N =85	ETI N=89	Valeur de p
Age (années)	18,4 (±11)	24,2 (±13,2)	0,002
Sexe masculin (n(%))	41 (48,2%)	38 (42,7%)	0,36
IMC (z-score)	-0,6 (±1,1)	-0,1 (±0,9)	<0,001
VEMS (%)	82,5 (±20,9)	86,9 (±26,2)	0,22
DEMM (%)	68,2 (36,3)	73,1 (42,7)	0,47
PS (n(%))	2 (2,4%)	14 (17,3%)	0,003
Température extérieure (°)	9,7 (±7,1)	12,2 (±7,1)	0,02
UNa/UCreat (mmol/mmol)	16,3 (±13,1)	22,3 (±18,2)	0,01
UNa/UCreat <17 (n(%))	54 (63,5%)	45 (50,6%)	0,093
UNa/UCreat <N, selon Declercq et coll. (n(%))	39 (45,9%)	29 (32,6%)	0,087

ETI : Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor, IMC : indice de masse corporelle, VEMS : Volume expiratoire maximal seconde, DEMM : débit expiratoire maximal médian, PS : pancréatique suffisant, UNa/UCreat : ratio sodium/créatinine urinaire.

ratio UNa/UCreat est un marqueur non invasif de déplétion sodée. Dans l'étude de Caotes et coll., 10 enfants ont été suivis au cours de leur première année de vie avec des mesures régulières de créatinine et de sodium, plasmatique et urinaire. Il en résulte qu'une FENa entre 0,5 % et 1,5 % correspond à un ratio UNa/UCreat de 17 à 52 mmol/mmol (3). Dans notre étude, cela correspond à 50,7 % des patients en déplétion sodée.

Declercq et coll. ont émis l'hypothèse que ce seuil doit être adapté en fonction de l'âge en raison de l'influence de la masse musculaire sur le taux de créatinine urinaire. Le seuil pour les patients âgés de 0 à 6 ans est comparable à celui précédemment décrit (ratio UNa/UCreat 17,6 mmol/mmol). Par contre, ce seuil diminue avec l'âge (6 - < 12 ans : 14,8, 12 - < 18 ans : 11,7 et ≥ 18 ans : 10,3 mmol/mmol) (4). Dans notre étude, 38,9 % des patients sont considérés en déplétion sodée avec les nouvelles normes, ce qui permet une réduction de 11,8 % par rapport aux normes habituelles. En comparant les données, les patients normo-sodés sont plus souvent sous modulateurs CFTR, en particulier ETI. Il n'y a pas d'influence du z-score d'IMC, ni de la fonction respiratoire. Sous notre climat tempéré, la température extérieure semble également ne pas influencer de façon significative le ratio UNa/UCreat. Cependant, nous vivons beaucoup à l'intérieur en hiver et bénéficions de l'air conditionné en été. Ces données sont donc à analyser avec prudence. De plus, quelle que soit l'heure de la consultation, la valeur de la

température extérieure prise en considération pour l'analyse était celle de midi.

Dès la naissance, l'enfant atteint de mucoviscidose doit être supplémenté en sel. Chez les nourrissons alimentés au lait maternel, il est recommandé d'ajouter 1-2 mmol/kg/jour de sel jusqu'à l'âge de 6 mois. Pour les bébés non allaités et bénéficiant d'un lait artificiel, il n'est pas nécessaire de les supplémenter d'office en sel, mais il est important d'évaluer l'apport sodé par l'analyse du ratio UNa/UCreat. Dans certaines situations à risque telles que la fièvre, une température extérieure élevée, des vomissements, des diarrhées ou chez les enfants porteurs d'une iléostomie, les apports en sel peuvent être majorés jusqu'à 4 mmol/kg/jour. Chez l'enfant et l'adulte, il n'y pas de recommandations spécifiques, si ce n'est d'augmenter les apports lorsque la transpiration est majorée (effort, chaleur, fièvre), en salant la nourriture ou en prenant des gélules de sel (10).

Alors que le traitement de la mucoviscidose était essentiellement symptomatique jusqu'à récemment, le développement de la thérapie protéique hautement efficace (CFTR), et en particulier l'ETI, a permis de révolutionner la prise en charge de la maladie depuis quelques années. Les progrès apportés par cette nouvelle approche révolutionnaire ainsi que les problèmes occasionnés par le coût élevé de ces médicaments, qui impacte les conditions de remboursement, ont été discutés en détail dans trois articles de la revue récemment (11-13).

Sous ETI, les patients hétérozygotes pour la mutation F508del, en association avec une autre mutation à fonction minimale, améliorent leur VEMS (+ 13,8 % en 4 semaines), leur risque d'exacerbation respiratoire (-63 %), mais également leur taux de Cl⁻ dans le test de la sueur (- 41,8 mmol/L) (14). Concernant les patients homozygotes pour la mutation F508del, cette amélioration de VEMS est de 10 % après 4 semaines de traitement par ETI, avec une baisse de Cl⁻ dans la sueur de 45,1 mmol/L (15). En restaurant l'activité du canal CFTR, la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose doit être adaptée, et notamment leurs apports en sel probablement réduits. Malgré plusieurs études en vie réelle (16-18), notre étude met en évidence, pour la première fois, l'impact de l'ETI sur la réserve sodée avec 32,6 % de déficit sodé sous ETI et 45,9 % sans ETI selon les normes de Declercq et coll. (4), et une amélioration du ratio UNa/UCreat (22,3 mmol/mmol dans le groupe ETI versus 16,3 mmol/mmol dans le groupe sans ETI, $p=0,01$). A noter, cependant, que près d'un tiers des patients sous ETI reste donc en déficit d'apport sodé malgré ce traitement hautement efficace et notre climat tempéré. La fonction du canal CFTR dans l'épithélium rénal reste, à ce jour, mal connue (19).

Notre étude présente plusieurs points forts. Nous avons, pour la première fois, étudié l'impact des modulateurs sur la réserve sodée des patients atteints de mucoviscidose. Elle met en évidence une amélioration du déficit sodé chez les patients atteints de mucoviscidose sous ETI. Une autre force de cette étude est l'analyse sur deux années complètes permettant d'étudier les quatre saisons de l'année. Cette étude a néanmoins plusieurs limites. Les données ont été récoltées rétrospectivement et dans un seul centre. Les apports en sel n'étaient pas calculés à chaque consultation, et étaient adaptés, par contre, en fonction du ratio UNa/UCreat. L'adhésion au traitement par modulateurs était difficile à évaluer, étant donné l'absence de disponibilité de dosages sanguins (20).

CONCLUSION

Le ratio UNa/UCreat est un outil fiable et facile à utiliser en pratique pour évaluer les apports sodés des patients atteints de mucoviscidose. L'adaptation du seuil en fonction de l'âge permet une meilleure sélection des patients en déficit sodé. Les recommandations diététiques en apports de sel pour les patients atteints de mucoviscidose vont changer dans les années futures avec le traitement par ETI et une adap-

tation de la prise en charge sera indispensable. Cependant, des études à plus large échelle sont nécessaires pour établir l'impact de l'ETI sur les besoins en sel.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Grasemann H, Ratjen F. Cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2023;389:1693-707.
- 2 Orenstein DM, Henke KG, Costill DL, et al. Exercise and heat stress in cystic fibrosis patients. *Pediatr Res* 1983;17:267-9.
- 3 Coates AJ, Crofton PM, Marshall T. Evaluation of salt supplementation in CF infants. *J Cyst Fibros* 2009;8:382-5.
- 4 Declercq D, Peremans L, Glorieux M, et al. Urinary sodium/creatinine ratio is a predictor for fractional sodium excretion and related to age in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2022;21:e136-40.
- 5 Cooper BG, Stocks J, Hall GL, et al. The Global Lung Function Initiative (GLI) Network: bringing the world's respiratory reference values together. *Breathe (Sheff)* 2017;13:e56-e64.
- 6 Guimarães EV, Schettino GC, Camargos PA, Penna FJ. Prevalence of hyponatremia at diagnosis and factors associated with the longitudinal variation in serum sodium levels in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2012;161:285-9.
- 7 Palladino F, Fedele MC, Casertano M, et al. Dehydrated patient without clinically evident cause: a case report. *World J Clin Cases* 2020;8:4838-43.
- 8 Faraji-Goodarzi M. Pseudo-Bartter syndrome in children with cystic fibrosis. *Clin Case Rep* 2019;7:1123-6.
- 9 Knepper C, Ellemunter H, Eder J, et al. Low sodium status in cystic fibrosis as assessed by calculating fractional Na(+) excretion is associated with decreased growth parameters. *J Cyst Fibros* 2016;15:400-5.
- 10 Turck D, Braegger CP, Colombo C, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr* 2016;35:557-77.
- 11 Lebecque P, Thimmesch M. Modulateurs et pronostic de la mucoviscidose en Europe : chronique d'un dilemme annoncé. *Rev Med Liege* 2021;76:202-7.
- 12 Lebecque P, Bauraind O, Thimmesch M. Mucoviscidose : un regard sur la situation en Belgique en 2022. *Rev Med Liege* 2022;77:532-537.
- 13 Lebecque P, Bauraind O, Thimmesch M. Mucoviscidose : valider un traitement révolutionnaire par de brefs essais thérapeutiques individuels bien supervisés. *Rev Med Liege* 2023 ;78:558-64.
- 14 Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for cystic fibrosis with a single phe508del allele. *N Engl J Med* 2019;381:1809-19.
- 15 Sutharsan S, McKone EF, Downey DG, et al. Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2022;10:267-77.
- 16 Salomão LZ, Athanazio RA, Rached SZ, et al. A real-life study of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor therapy in people with cystic fibrosis in Brazil. *Pulmonology* 2023;29:543-45.
- 17 Regard L, Martin C, Burnet E, et al. CFTR modulators in people with cystic fibrosis: real-world evidence in France. *Cells* 2022;11:1769.
- 18 Kos R, Neerinx AH, Fenn DW, et al. Real-life efficacy and safety of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on severe cystic fibrosis lung disease patients. *Pharmacol Res Perspect* 2022;10:e01015.
- 19 Hegyi P, Seidler U, Kunzelmann K. CFTR-beyond the airways: recent findings on the role of the CFTR channel in the pancreas, the intestine and the kidneys. *J Cyst Fibros* 2023;22 Suppl 1:S17-S22.
- 20 Choong E, Sauty A, Koutsokera A, et al. Therapeutic drug monitoring of ivacaftor, lumacaftor, tezacaftor, and elexacaftor in cystic fibrosis: where are we now? *Pharmaceutics* 2022;14:1674.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Thimmesch M, Pneumologue pédiatre, Centre de Référence liégeois de la mucoviscidose, CHC MontLégia, Liège, Belgique.
Email : matthieu.thimmesch@chc.be