HAL
open science

Supplémentation en vitamines liposolubles dans la mucoviscidose

Rémi Denis

To cite this version:

Rémi Denis. Supplémentation en vitamines liposolubles dans la mucoviscidose. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01377310

HAL Id: dumas-01377310

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01377310

Submitted on 6 Oct 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

université de BORDEAUX

Année 2016 Thèse N°107

Thèse présentée pour obtenir le

DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement:

Le **22 septembre 2016** à **Bordeaux**

Par **Rémi DENIS**

Né le 05 juin 1992 à Libourne

SUPPLEMENTATION EN VITAMINES LIPOSOLUBLES DANS LA MUCOVISCIDOSE

Sous la direction du:

Responsable du CRCM pédiatrique de Bordeaux

Stéphanie BUI

Membres du jury :

Mme CHEZE Catherine	Maitre de Conférences en Pharmacognosie	Présidente
Mme BUI Stéphanie	Responsable du CRCM pédiatrique	Directrice/Juge
Mme GODARD Ingrid	Docteur en pharmacie	Juge

Remerciements :

A ma maître de thèse, Madame Stéphanie BUI :

Je vous remercie de m'avoir proposer, lors de notre rencontre initiale, ce sujet des plus intéressants et d'avoir accepter d'en être la directrice, car, en plus de votre travail et de votre vie personnelle, vous avez toujours été disponible pour répondre à mes questions et pour m'accompagner tout au long de ce projet. J'espère que cette thèse pourra servir à contribuer à améliorer la prise en charge de la mucoviscidose. Encore une fois merci car sans vous rien n'aurait été possible.

A la présidente du jury, Madame Catherine CHEZE :

Merci d'avoir accepter de me faire l'honneur d'être la présidente de ce jury. Vous avez été l'un des professeurs les plus présents tout au long de ces années d'études et par conséquent il était légitime pour moi que vous soyez la présidente du jury de cette thèse

A Madame Ingrid GODARD :

Qu'il est maintenant loin le temps où je vous ai appris que je souhaitais devenir pharmacien et que vous avez commencer à m'apprendre les bases de ce métier que j'aime tant. Sept années ont passées et voilà que ce qui, au départ, n'était qu'un rêve est sur le point de devenir réalité. Pendant toutes ces années vous n'avez jamais douté de moi et vous m'avez fait confiance notamment en demandant l'agrément de maitre de stage afin que je puisse réaliser mes stages d'études dans votre officine. Vous m'avez appris mon métier et vous avez fait de moi un pharmacien. Merci pour tout ce que vous avez fait et merci de me faire une dernière faveur en acceptant d'être dans mon jury de thèse.

A l'équipe de la Pharmacie GODARD : Sarah, Karine, Dalia, Cassandra et Sylvie

Ce fut un véritable plaisir de travailler et de partager tous ces moments avec vous. Vous m'avez transmis votre joie d'exercer ce métier. Je vous dois un grand nombre de mes connaissances actuelles Merci.

A l'équipe de la pharmacie de Lussac : Anne-Sophie, Danièle, Vanessa, Muriel, Stéphanie et Fabienne

Merci d'avoir fait le choix de me faire confiance et de m'avoir donner le temps nécessaire à la finalisation de cette thèse.
J'espère pouvoir vous rendre la confiance que vous avez placée en moi et qu'ensemble nous serons amenés à faire du bon travail.

A mes parents et à mon frère :

Je tenais à vous remercier pour votre amour et votre soutien tout au long de mes années de fac. Vous avez toujours tout fait pour que je ne manque de rien, pour que je puisse travailler le plus sereinement possible et vous m'avez toujours encourager même dans les moments difficiles. Rien n'aurait été possible sans vous. J'espère que cette thèse, qui marque la fin de mes études, pourra vous rendre fier de moi. Vous avez fait de moi ce que je suis et je vous en serai éternellement reconnaissant.

A tous mes amis :
Que ce soit les amis de promo (Arthur, Thibaut, Henri, William, Jérémie, Maxime, Camille, David, Delphine….), les amis rencontrés lors de soirées (Erwan, Breton, Sousou, Paul, Thibaut, Ben…) et la famille (Manucure, Soso, Marie, Paulo) sachez que j'ai passé d'excellents moments avec vous tous . A la plage, en voyage, au foot, en soirées chez les uns ou chez les autres, vous avez été pour moi une bulle d'oxygène et un atout inestimable dans la réussite de ces études. Ce n'est pas parce qu'une page se tourne que tout est terminé et j'ose espérer que toutes ces amitiés créées tout au long de ces années d'études continueront à perdurer dans les années à venir. Merci à tous. La Bise

Au CAM tennis de table :

J'ai fait pendant 2 ans la connaissance de gens formidables et partagé des moments inoubliables avec vous tous que ce soit lors de déplacements sportifs à l'extérieur dont 1 à Hendaye avec un apéro mémorable au retour ou pendant l'Euro de football. Merci je ne vous oublierez pas.
Un remerciement particulier à Eric et à Thomas qui ont tous deux dû faire preuve de beaucoup de patience et qui n'ont pas compté leurs temps afin de tenter de me faire progresser (car il y avait du boulot) ainsi que pour les nombreux foot et les nombreuses soirées FIFA que nous avons passées ensemble. Merci pour tous ces bons moments et bonne continuation à vous deux.

A Manu et Béné :

Bientôt 6 ans que nous nous connaissons maintenant et 5 années que vous êtes ensemble. Vous avez toujours été la pour moi aussi bien dans les moments de divertissements que lorsque j'avais besoin d'un hébergement pour le travail ou les soirées. Vous êtes pour moi un exemple à suivre et j'ose espérer que tout ce que nous avons vécu jusqu' ici n'était que le début d'une très longue amitié. Un grand merci à vous deux.
Le seul petit point noir dans tout ça comme tu le sais Manu c'est que tu sois nantais d'origine mais bon que veux tu personne n'est parfait.

A Julien :

Je tenais à terminer ces remerciements avec toi. Tu es l'ami que je connais depuis le plus longtemps et mon meilleur ami. Je ne calcule plus le nombre de soirées et de moments mémorables passés ensemble que ce soit à Bordeaux, au cap d'Agde ou au ski. Tu as toujours été à mon écoute , tu as toujours su me soutenir dans les moments difficiles et tu as as même participé à cette thèse en m'aidant pour la traduction en anglais qui est mon point fort comme tout le monde le sais.
J'espère avoir un jour l'occasion de te rendre la pareille.
Aujourd'hui tu deviens interne et dans 3 ans tu deviendras un excellent médecin ça ne fait aucun doute pour moi. Encore merci pour tout.

Sommaire :

PREMIERE PARTIE : LA MUCOVISCIDOSE 15

I. LA GENETIQUE [1-2-3-4-5-6] 15

1) Epidémiologie [1-2] 15

2) Etiologie [1-2-3-4-5-6] 16

3) Corrélations génotypes-phénotypes [5-6] 19

4) La protéine CFTR [5] 20

a) Structure 20

b) Cascade de signalisation 21

c) Fonctions 23

1. Le transport épithélial ionique 23

2. Autres fonctions 24

II. DIAGNOSTIC [2-7-8-9] 25

1) Diagnostic familial [2-7] 25

2) Diagnostic symptomatique [7] 26

a) Période prénatale : anomalies fœtales à l'échographie 26

b) Période post-natale : mucoviscidose clinique 27

3) Dépistage néonatal 28

4) Principaux tests biologiques pour la mise en évidence d'un défaut de CFTR [8-9] 29

a) Test à la sueur 29

b) Différence de potentiel trans-épithéliale nasale 30

III. CLINIQUE [1-2-5-6-10-11-12-13-14-15-16-17-18] 31

1) L'atteinte pulmonaire [5-1-10-11] 32

a) Mécanisme de défense pulmonaire défaillant 33

b) Les signes cliniques et radiologiques 39

1. Une toux persistante 39

2. Une infection pulmonaire à répétition 39

3. L'asthme 40

4. Une surinfection pulmonaire 40

5. Les hémoptysies 40

6. Une déformation thoracique 40

7. Un hippocratisme digital 40

8. Une cyanose des extrémités 40

c) Symptômes respiratoires 41

1. Les bronchectasies 41

2. Les atélectasies 41

3. L'obstruction bronchique 41

4. L'hyperinflation d'alvéole pulmonaire (=emphysème) 42

5. Fibrose 42

d) Les complications respiratoires 42
1. Une dyspnée 42
2. L'hyperactivité bronchique (HB) 42
3. Le pneumothorax 43
4. L'aspergillose broncho-pulmonaire 43
5. Insuffisance respiratoire 43
2) L'atteinte digestive [1-2-6-12-13-14-15] 44
a) L'insuffisance pancréatique (IP) [1-2-12-13] 45
b) La pancréatite aigüe [14] 46
c) Manifestations gastro-intestinales [1-13-15] 46
1. Reflux gastro-œsophagien (RGO) 46
2. Iléus méconial 47
3. Syndrome d'obstruction intestinale distale (SOID) 47
4. Prolapsus rectal 48
5. Autres manifestations associées 48
d) Manifestations hépatiques [1-6-15] 49
e) Retard staturo-pondéral [1-15] 49
3) Atteinte ORL [1-6] 50
4) Autres atteintes [1-12-16-17-18] 50
a) Le Diabète [1-16-17] 50
b) Les atteintes rhumatologiques [1-18] 52
1. Les manifestations articulaires 52
2. Les troubles musculo-squelettiques 52
3. Ostéoporose 53
c) La déshydratation [1-12] 53

DEUXIEME PARTIE : PRISE EN CHARGE DE LA MUCOVISCIDOSE 54

I. AU PLAN RESPIRATOIRE [1-6-7-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-38] 54
1) L'antibiothérapie [19-20-21-22] 55
a) Principes généraux 55
b) Principaux antibiotiques anti staphylococciques 56
c) Principaux antibiotiques anti-pyocyaniques 60
2) La kinésithérapie [19-23] 64
3) L'activité physique [18-19] 65
4) L'aérosolthérapie [6-19-24] 65
a) Les fluidifiants [1-6-25] 67
1. PULMOZYME® (RhDNase) 67
2. Le sérum salé hypertonique 68
3. Les mucolytiques ou mucorégulateurs 69
b) Les bronchodilatateurs et les corticoïdes (6) 70
1. Les bronchodilatateurs 70
2. Les corticoïdes 71

3. Mannitol (BRONCHITOL®) (26) 72
5) Les traitements anti-inflammatoires [6] 73
a) Les AINS (ibuprofène) 73
b) L'Azithromycine (ZITHROMAX®) 73
6) La vaccination [27-28-29-30] 74
7) L'oxygénothérapie [31] 77
8) La greffe pulmonaire [1-7-32-33-34] 78
II. AU PLAN DIGESTIF [1-6-14-35-36-37-38] 81
1) L'insuffisance pancréatique [1-14-35-36] 82
2) L'insuffisance hépatique [6-37] 83
a) Traitement médicamenteux 83
b) Greffe hépatique 84
III. LES NOUVEAUX TRAITEMENTS DISPONIBLES ET LES THERAPIES EN COURS D'ETUDE [2-39-40-41-42-43-44] 85
1) La thérapie génique [39] 85
2) La thérapie de la protéine [2-40-41-42-43-44] 85

TROISIEME PARTIE : MUCOVISCIDOSE ET SUPPLEMENTATION VITAMINIQUES 88

I. ETAT NUTRITIONNEL DANS LA MUCOVISCIDOSE [6-14-45] 88
1) Vitamines liposolubles et insuffisance pancréatique 88
2) Nutrition hypercalorique 89
II. PHARMACOLOGIE DES VITAMINES A, D, E ET K ET DES OLIGO-ELEMENTS ZN ET SE 90
1) Vitamine A [46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56] 90
a) Généralités et rôle physiologique 90
b) Sources et valeurs de références 91
c) Formules chimiques et Métabolisme 92
2) Vitamine D [57-58-59-60-61-62-63] 94
a) Rôle physiologique 94
b) Sources et valeurs de références 95
c) Formules chimiques et métabolisme 97
3) Vitamine E [47-64-65-66-67] 99
a) Rôle physiologique 99
b) Sources et valeurs de référence 100
c) Formules chimiques et métabolisme 101
4) Vitamine K [68-69-70] 102
a) Rôle physiologique 102
b) Sources et valeurs de référence 102
c) Formules chimiques et métabolisme 103
5) Le Zinc (Zn) [71] 106
6) Le Sélénium (Se) [72] 107
7) Les Apports Journaliers Recommandés (AJR) et les Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) [73-74-75] 108

a) Les Apports Journaliers Recommandés (AJR) (73) 108
b) Les Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) (73-74-75) 109
III. BALANCE OXYDANT/ANTI-OXYDANT (STRESS OXYDATIF) [76-77-78-79-80-81] 110
1) Mucoviscidose et oxydation [76-77-78-79] 110
2) Mucoviscidose et antioxydants [79] 111
3) Stress oxydatif et balance oméga-6/oméga-3 [80-81] 112

QUATRIEME PARTIE : ETUDE OBSERVATIONNELLE PROSPECTIVE DES APPORTS NUTRITIONNELS ET DES COMPLEMENTATIONS EN VITAMINES ANTIOXYDANTES (A, D, E) CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE AYANT UN DEFICIT NUTRITIONNEL IMPORTANT 115

I. DESCRIPTION GENERALE DE L'ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE [82-83-84-85-86-87-88-89] 115
1) Paramètres statistiques de l'étude 116
2) Données démographiques et anthropométriques 116
a) Age 116
b) Mutations 117
c) Poids 117
d) Z-score Poids et IMC 118
3) Données radiologiques et biologiques [84-85] 119
a) Score de BRASFIELD (84) 119
b) Données inflammatoires (85) 120
1. Taux d'IgG 120
2. Pourcentage de PNN 120
4) Taux sanguins en vitamines [86] 121
5) Apports nutritionnels totaux [82-87-88] 122
a) En nutriments 122
b) En vitamines 123
6) Apports nutritionnels par les compléments alimentaires 124
a) En nutriments 124
b) En vitamines 125
7) Apports médicamenteux en vitamines 125
8) Apports énergétiques 126
a) Apports énergétiques fournis par les compléments alimentaires 126
b) Apports énergétiques totaux 126
9) Apports en enzymes pancréatiques [89] 127
II. RESULTATS DE L'ETUDE EN FONCTION DE L'AGE [90-91-92-93] 128
1) Paramètres de l'étude [90-91-92-93] 128
2) Z-score Poids et IMC 129
3) Données radiologiques et biologiques 131
a) Score de Brasfield 131
b) Données inflammatoires 132

1. Taux d'IgG 132
2. Pourcentage de PNN 133
c) Interprétation des résultats 133
4) Taux sanguins en vitamines 134
5) Apports nutritionnels totaux [94] 136
a) En nutriments 136
1. Glucides 136
2. Protéines 137
3. Lipides 137
4. Répartition glucides lipides protides (94) 139
b) En vitamines 140
6) Apports médicamenteux en vitamines 141
7) Apports énergétiques totaux 143
8) Apports en enzymes pancréatiques 144
CINQUIEME PARTIE :DISCUSSION/CONCLUSION 145
BIBLIOGRAPHIE : 151
ANNEXES : 162

Liste des abréviations :

-AA : acide arachidonique

-ABC : ATP-Binding Cassette

-ABPA : aspergillose broncho-pulmonaire allergique

-ADN : acide désoxyribonucléique

-ADRβ2 : β2-adrenergic receptor

-AF-DE : Amniotic Fluid Digestive Enzymes

-AGE : acides gras essentiels

-AGMI : acides gras mono-insaturés

-AGPI : acide gras poly-insaturés

-AGS : acide gras saturés

-AJR : Apports Journaliers Recommandés

-ALA : acide alpha-linolénique

-AMM : Autorisation de mise sur le marché

-AMPc : adénosine monophosphate cyclique

-ANC : Apports Nutritionnels Conseillés

-ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

-AP-1 : activator protein-1

-AR : acide rétinoïque

-ARNm : acide ribonucléique messager

-ATP : adénosine triphosphate

-AVK : antivitamines K

-BPCO : Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive

-CBF : cirrhose biliaire focale

-CF : cystic fibrosis

-CFTR : Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

-CML : cirrhose biliaire multi-lobulaire

-CRBP2 : Cellular retinol-binding protein type II

-CRCM : Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose

-CV : Capacité vitale

-CVF : Capacité Vitale Forcée

-DDP nasale : Différence de potentiel nasal

-DEM : Débit expiratoire maximum

-DHA : acide docosahexaénoïque

-EFR : exploration fonctionnelle respiratoire

-ENaC : epithelial sodium channel

-EPA : acide eicosapentaénoïque

-ER : esters de rétinol

-FDA : Food and drug administration

-G-CLC : glutamate-cysteine ligase catalytic

-G-CSF : Granulocyte Colony Stimulating Factor

-GGT : Gamma-glutamyltranspeptidase

-GLA : acide gamma-linolénique

-GM-CSF : Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor

-GSTM : gluthathion-S-transferases

-GSTP : gluthathion-S-transferases

-HCSP : Haut Conseil de la santé publique

-Hg : mercure

-HTAP : hypertension artérielle pulmonaire

-IgG : immunoglobulines G

-IL-6 : interleukine 6

-IL-10 : interleukine 10

-IMC :Indice de masse corporelle

-IPE : insuffisance pancréatique exocrine

-IPP : inhibiteur de pompe à protons

-IV : Intraveineuse

-KH2 : hydroquinone

-LA : acide linoléique

-LAP : Leucine aminopeptidase

-LPC : liquide périciliaire

-LPS : lipopolysaccharides

-LRAT : lécithine-rétinol acyltransférase

-LSVA : liquide de surface des voies aériennes

-LTB4 : Leucotriène B4

-MBL2 : mannose-binding lectin 2

-NBF : Nucleotide Binding Fold

-NE : nutrition entérale

-NF-kB : nuclear factor-kappa B

-NOS3 : nitric oxide synthase 3

-OMS : Organisation Mondiale Santé

-PA :Pancréatite aigüe

-PaCO2 : la pression partielle en dioxyde de carbone

-PALi : phosphatase alcaline

-PaO2 : pression artérielle en dioxygène

-Pc : prostacyclines

-PG : prostaglandines

-PGE2 : prostaglandine E2

-PKA : Phosphorylase Kinase A

-PNI : Pneumopathie Néonatale

-PNN : polynucléaires neutrophiles

-RAL : rétinal

-RBP : rétinol-binding protein

-REH : rétinyl-ester hydrolase

-RGO : reflux gastro-œsophagien

-RL : radicaux libres

-ROL : rétinol

-SA : semaine aménorrhée

-SAO2 :saturation artérielle en oxygène

-SARM : Staphylococcus aureus résistant à la méticilline

-SASM : Staphylococcus aureus sensible à la méticilline

-SC : sous-cutanée

-Se : sélénium

-SPO2 : saturation pulsée en oxygène

-SOID : Syndrome d'obstruction intestinale distale

-TGFβ1 : Transforming Growth Factor 1

-TIR : trypsine immuno-réactive

-TNF-α : tumor necrosis factor alpha

-TTR : transthyrétine

-UI : unité internationale

-VEMS : volume expiratoire maximum en une seconde

-VKOR : vitamine K époxyde-réductase

-VR : Volume résiduel

-VRS : Virus respiratoire syncitial

-Zn : Zinc

Liste des figures :

FIGURE 1 : RISQUES DE TRANSMISSION DE LA MALADIE 16
FIGURE 2 : LES DIFFERENTES CLASSES FONCTIONNELLES DE MUTATIONS DE CFTR 18
FIGURE 3 : REPRESENTATION DE LA PROTEINE CFTR. (5) 21
FIGURE 4 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DU MECANISME D'OUVERTURE DU CANAL CFTR (5). 22
FIGURE 5 : MECANISME DE SECRETION DES SELS PAR LES CELLULES EPITHELIALES (5)..... 23
FIGURE 6 : MECANISME D'ABSORPTION DES SELS PAR LES GLANDES SUDORIPARES (5). 24
FIGURE 7 : ORGANES AFFECTES PAR LA MUCOVISCIDOSE (5) 31
FIGURE 8 : MECANISME DE TRANSPORT DES IONS AU NIVEAU DE L'EPITHELIUM RESPIRATOIRE.(11)..... 35
FIGURE 9 : COMPARAISON ET EVOLUTION DE LA COUCHE DE LPC ENTRE UN SUJET SAIN ET UN SUJET AYANT LA MUCOVISCIDOSE (11)36
FIGURE 10 : PATHOLOGIES HEPATIQUES ET DIGESTIVES PAR CLASSES D'AGE [38] 44
FIGURE 11 : DIABETE ET COMPLICATIONS DEGENERATIVES DU DIABETE, PAR CLASSES D'AGE. [38]..... 50
FIGURE 12 : THERAPEUTIQUES A VISEE RESPIRATOIRE PAR CLASSES D'AGE. [38] 54
FIGURE 13 : PRODUITS ADMINISTRES EN AEROSOLTHERAPIE PAR CLASSES D'AGE. [38]..... 67
FIGURE 14 : NOMBRE DE TRANSPLANTATIONS DANS L'ANNEE, EVOLUTION DEPUIS 1992. [38]..... 80
FIGURE 15 : THERAPEUTIQUES A VISEES HEPATIQUE, DIGESTIVE ET NUTRITIONNELLE, PAR CLASSES D'AGE. [38] 81
FIGURE 16 : STRUCTURE DES PRINCIPAUX RETINOÏDES ET B-CAROTENES (56) 92
FIGURE 17 : ABSORPTION ET DIGESTION INTESTINALE DES DIVERSES FORMES DE VITAMINE A ALIMENTAIRE (56) 93
FIGURE 18 : SYNTHESE ET METABOLISME DE LA VITAMINE D. (60) 97
FIGURE 19 : SCHEMA DU METABOLISME DE LA VITAMINE D. (63) 98
FIGURE 20 : FORMULES CHIMIQUES DE LA VITAMINE E.(66) 101
FIGURE 21 : FORMULES CHIMIQUES DE LA VITAMINE K (70). 103
FIGURE 22 : METABOLISME DE LA VITAMINE K.(70) 105
FIGURE 23 : SCHEMA DES EFFETS ANTI-INFLAMMATOIRES DES OMEGA-3 (81). 113

Liste des tableaux :

TABLEAU 1 : PRINCIPALES MUTATIONS DU GENE CFTR (6) 18
TABLEAU 2 : MANIFESTATIONS CLINIQUES DE LA MUCOVISCIDOSE EN FONCTION DU % DE PATIENTS AFFECTES [6] 32
TABLEAU 3 : REPARTITION DES PATHOLOGIES HEPATIQUES ET DIGESTIVES [38]....44
TABLEAU 4 : REPARTITION DU DIABETE ET DES COMPLICATIONS DEGENERATIVES DU DIABETE. [38] 50
TABLEAU 5 : THERAPEUTIQUES A VISEE RESPIRATOIRE. [38]....54
TABLEAU 6 : PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES ANTISTAPHYLOCCOCIQUES UTILISES PER OS DANS LA MUCOVISCIDOSE.(22) 58
TABLEAU 7 : PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES ANTISTAPHYLOCCOCIQUES UTILISES PAR VOIE IV DANS LA MUCOVISCIDOSE.(22)....59
TABLEAU 8 : PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISES PER OS DANS L'INFECTION A PA (22). 61
TABLEAU 9.1: PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISES PAR VOIE INHALEE EN AEROSOL DANS L'INFECTION A PA (22). 62
TABLEAU 9.2 : PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISES PAR VOIE INHALEE EN POUDRE DANS L'INFECTION A PA (22). 62
TABLEAU 10: PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISES PAR VOIE IV DANS L'INFECTION A PA (22). 63
TABLEAU 11 : PRODUITS ADMINISTRES EN AEROSOLTHERAPIE. [38]....67
TABLEAUX 12,13 ET 14: VACCINATIONS OBLIGATOIRES ET RECOMMANDEES EN FONCTION DE L'AGE.(29) 75
TABLEAU 15 : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS SUR LISTE D'ATTENTE ET TRANSPLANTES. [38] 78
TABLEAU 16 : THERAPEUTIQUES A VISEES HEPATIQUE, DIGESTIVE ET NUTRITIONNELLE. [38] 81
TABLEAU 17 : SOURCES ALIMENTAIRES DE VITAMINE D (BASE DE DONNEES CIQUAL, ANSES). (61) 95
TABLEAU 18 : SOURCES ALIMENTAIRES DE VITAMINE E.(65)....100
TABLEAU 19 : SOURCES ALIMENTAIRES DE VITAMINE K (68). 103
TABLEAU 20 : QUANTITES MOYENNES DE ZINC RECOMMANDEES EN FONCTION DE L'AGE (71). 106
TABLEAU 21 : QUANTITES MOYENNES DE SELENIUM RECOMMANDEES EN FONCTION DE L'AGE.(72)....107
TABLEAU 22 : RECAPITULATIF DES AJR DES PRINCIPALES VITAMINES ET DES PRINCIPAUX OLIGOELEMENTS.(73) 108
TABLEAU 23 : ANC EN VITAMINES LIPOSOLUBLES EN FONCTION DE L'AGE DE LA POPULATION. (74) 109
TABLEAU 24 : ANC EN MINERAUX ET OLIGOELEMENTS EN FONCTION DE L'AGE DE LA POPULATION. (75) 109
TABLEAU 25 : CLASSIFICATION DE L'IMC SELON L'OMS 118
TABLEAU 26 : SCORE DE BRASFIELD (84)....119

Première partie : La mucoviscidose

I. La génétique [1-2-3-4-5-6]

1) Epidémiologie [1-2]

La mucoviscidose, de transmission autosomique récessive (non liée au sexe), est la plus fréquente des maladies génétiques potentiellement graves dès l'enfance dans les populations caucasiennes, (la prévalence étant moins élevée dans les populations africaines et asiatiques). La maladie ne s'exprime qu'à l'état d'homozygote ou hétérozygote composite (il faut la présence de deux gènes anormaux). Elle concerne autant les filles que les garçons. Les parents hétérozygotes, porteurs sains d'une mutation du gène CFTR, ont un risque de 1 sur 4 d'avoir un enfant atteint de la mucoviscidose.

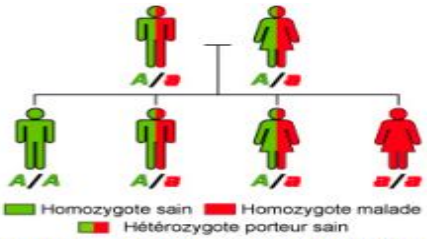
On estime la prévalence de la maladie à 1/3000 naissances (variables de 1/1800 à 1/19000 selon les populations) et celle des porteurs sains hétérozygotes à 1/30.

En France, 200 enfants naissent chaque année avec la mucoviscidose, soit en moyenne 1/4500 nouveau-nés, avec une forte disparité due aux socles génétiques locaux : la maladie concerne ainsi 1 enfant sur 3000 en Bretagne, contre 1 sur 7 à 8000 en Languedoc-Roussillon. Actuellement, la France compterait 6000 patients.

Aujourd'hui, grâce aux progrès de la recherche et à l'amélioration de la prise en charge de cette maladie, l'espérance de vie moyenne d'un patient est approximativement de 40 ans**,** alors qu'elle n'était que de 5 ans dans les années 1960. Il est probable que les enfants malades nés ces dernières années voient leur espérance de vie encore améliorée, a fortiori si de nouveaux traitements font prochainement leur apparition.

2) Etiologie [1-2-3-4-5-6]

La mucoviscidose est une maladie génétique dite 'autosomique récessive', transmise par deux parents porteurs sains **:** chacun d'eux transmet un allèle muté du gène codant pour la protéine CFTR (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), présent au niveau du chromosome 7.



Les deux parents portent une copie du gène muté (a), et une copie du gène normal (A) : ils ne sont pas malades (ont dit qu'ils sont hétérozygotes).
L'enfant a/a a récupéré les deux gènes mutés de son père et de sa mère : il est atteint de la mucoviscidose (on dit qu'il est homozygote).
Les enfants A/a portent le gène, ils sont hétérozygotes : ils ne développeront pas la maladie, mais risquent de transmettre le gène comme leurs parents. On les appelle porteurs sains.
L'enfant A/A n'a pas récupéré le gène muté ni de sa mère ni de son père : il n'est pas malade et ne risque pas de transmettre la maladie.

Figure 1 : Risques de transmission de la maladie

Le gène impliqué dans la maladie se trouve sur le long bras du chromosome 7 (7q31). Il est transcrit par un ARN messager présent notamment dans les glandes sudoripares, les poumons, l'intestin, la vésicule biliaire, les glandes salivaires et le tractus génital. Ce gène code pour une chaîne de 1480 acides aminés constituant la protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator).

Le gène CFTR peut être porteur de nombreuses mutations : près de 2 000 altérations différentes du gène ont d'ores et déjà été identifiées et enregistrées dans la base de données sur les mutations associées à la MUCO (Cystic Fibrosis Mutation Database http://www.genet.sickkids. on.ca/cftr/), ce qui rend impraticable le dépistage de masse par des techniques uniquement génétiques.

Les différentes mutations identifiées engendrent des dysfonctionnements dont la sévérité est variable. Ce sont essentiellement des mutations ponctuelles qui sont réparties en six classes selon l'impact qu'elles produisent sur la fonction de la protéine :

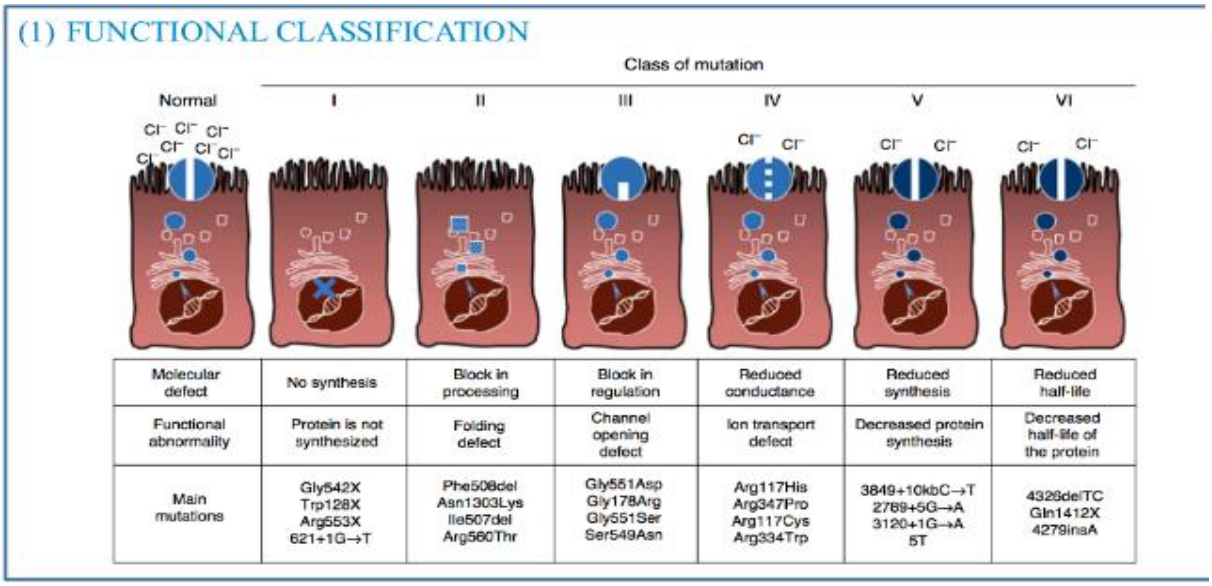
- Les mutations de classe I sont des mutations non sens ou des délétions/insertions, plus rarement de grandes délétions conduisant à une absence d'expression de la protéine CFTR à la surface de la membrane apicale des cellules épithéliales. La classe I regroupe les mutations, telles que G542X et W1282X, qui engendre un codon stop menant à la terminaison prématurée de la traduction de l'ARN messager. Cet arrêt prématuré de la traduction entraîne une absence de production de protéine CFTR.

- Les mutations de classe II conduisent à des anomalies de repliement et de trafic intracellulaire de la protéine. Les mutations de classe II incluent la mutation ΔF508, mutation la plus fréquemment rencontrée dans la population caucasienne. Cette mutation a pour conséquence une délétion d'un résidu phénylalanine (ΔF) en position 508. La protéine mutée, incapable de se replier correctement, est acheminée vers le protéasome où elle sera dégradée peu de temps après sa synthèse avant d'avoir atteint la membrane plasmique.
- Les mutations de classe III impactent la régulation de la protéine CFTR et sont souvent des mutations faux sens situées au niveau des domaines NBF (Nucleotide Binding Fold) où se lie l'ATP.
- Les mutations de classe III telles que la mutation G551D n'affectent pas la production ni l'acheminement de la protéine CFTR mutée vers la membrane apicale, mais engendrent des canaux insensibles à l'activation par la PKA (Phosphorylase Kinase A), entraînant une absence de courant chlore.

Ces trois classes de mutations sont dites sévères car la quantité de protéine CFTR fonctionnelle présente à la surface membranaire est inférieure à 1% engendrant une imperméabilité au chlore à la surface de ces cellules épithéliales.

Par opposition, les mutations de la classe IV, V et VI n'empêchent ni la production ni l'acheminement de la protéine CFTR au niveau de la membrane apicale mais elles provoquent une diminution importante du courant chlore.

- Les mutations de classe IV sont des mutations faux-sens situées dans le canal transmembranaire et ces mutants affectent la conductance du canal CFTR. En effet, la classe IV regroupe les mutations engendrant une probabilité d'ouverture ou une conductance réduite du canal CFTR, telles que les mutations R117H, R347P et R334W. La présence d'une activité réduite du canal CFTR induit des symptômes atténués en comparaison avec les patients présentant une absence totale de la protéine CFTR dans la membrane apicale
- Les mutations de classe V correspondent à des anomalies moléculaires qui affectent la transcription. Elles diminuent quantitativement la quantité de transcrits normalement exprimés et donc in fine la quantité de protéine CFTR exprimée à la membrane.
- Les mutations de classe VI correspondent à des mutations altérant la stabilité de la protéine CFTR et entraînant une accélération du recyclage de la protéine CFTR.



Pas de protéine CFTR à la membrane apicale

Protéine CFTR à la membrane apicale, mais défectueuse

Peu de protéine CFTR à la membrane apicale

Figure 2 : Les différentes classes fonctionnelles de mutations de CFTR

La première mutation (ΔF508) du gène 7q31 a été découverte en 1989.Elle correspond à l'anomalie la plus fréquente (environ 70% en France) rencontrée dans le gène. Parmi ces différentes mutations possibles, nous distinguons :

-une délétion d'un acide aminé (ex : ΔF508)

-une délétion d'un nucléotide (ex : 444delA)

-une insertion d'un nucléotide (ex : 115insTC)

-la présence d'un codon stop, qui bloque la lecture de l'ARNm (ex : G542X)

-la substitution d'un acide aminé (ex : G551D)

Mutation	Pourcentage de personnes avec 1 ou 2 copie(s) des mutations
ΔF508	86,8
G542X	4,6
G551D	4,4
R117H	2,7
N1303K	2,5
W1282X	2,4
R553X	1,8
621+1G → T	1,7
1717-1G → T	1,6
3849+10kbC → T	1,5
2789+5G → A	1,3
3120+1G →A	1,0

Tableau 1 : Principales mutations du gène CFTR (6)

Ainsi, la mucoviscidose est une maladie dont l'expression est plus ou moins sévère selon la nature des mutations portées par le patient. Les répercussions de ces mutations sont variables, en passant par la perturbation du contrôle de l'ouverture du canal ionique, l'altération de la sélectivité ionique, la diminution de la quantité de la protéine anormale et en allant jusqu'à l'absence complète de la synthèse de la protéine. La mutation Delta F508, expose quant à elle à une forme relativement sévère de mucoviscidose.
Par ailleurs, il est aujourd'hui démontré que des gènes modificateurs, codant pour des protéines sans rapport direct avec le canal CFTR, peuvent aussi influencer l'expression de la maladie. Plusieurs d'entre eux ont été identifiés. Ils peuvent expliquer pourquoi deux patients ayant le même profil génotypique ne présentent pas la même expression phénotypique de la maladie.

3) Corrélations génotypes-phénotypes [5-6]

Les études de corrélation entre le génotype et le phénotype montrent en général que les mutations des classes 1 à 3 ont des conséquences phénotypiques plus graves que les classes 4 à 6. Aussi l'allèle associé à un phénotype moins grave domine celui associé à un phénotype grave.
Les patients porteurs d'au moins une mutation de classe 4, 5 ou 6 ont dans l'ensemble une maladie moins sévère que les patients porteurs de deux mutations de classes 1, 2 et 3. En particulier, ils ont moins souvent d'atteinte pancréatique. Ceci n'est malheureusement pas vrai sur le plan pulmonaire car des patients avec des mutations 4, 5 ou 6 ont parfois des atteintes pulmonaires sévères.

Par ailleurs une corrélation entre le génotype et le phénotype n'est pas toujours possible. En effet, il est aujourd'hui démontré que des gènes modificateurs, codant pour des protéines sans rapport direct avec le canal CFTR, peuvent aussi influencer l'expression de la maladie. Plusieurs d'entre eux ont été identifiés. Ils peuvent expliquer pourquoi deux patients ayant le même profil génotypique ne présentent pas la même expression phénotypique de la maladie.

De plus, il a été observé qu'il existait un degré de sévérité pulmonaire très variable même chez des patients homozygotes pour la mutation ΔF508. Le facteur environnemental et le terrain génétique de l'hôte contribuent fortement à la sévérité de la maladie. En effet, des études menées sur des jumeaux monozygotes, maintenus dans des conditions environnementales différentes, ont clairement démontré que l'environnement pouvait avoir un rôle important dans la sévérité des symptômes [5].

Les facteurs tels qu'un diagnostic tardif, une absence de traitement, la fréquence des infections ainsi qu'une exposition au tabac ou à la pollution de l'air contribuent à la détérioration des voies respiratoires.
Toutefois, la mise en évidence de symptômes pulmonaires différents chez des jumeaux dizygotes ou entre frères et sœurs maintenus dans des conditions environnementales identiques, indique que le phénotype pulmonaire est également influencé par des facteurs génétiques autres que CFTR.
Ces influences génétiques sont causées par des variations (polymorphismes) dans des gènes pouvant influencer la probabilité ou la sévérité de certaines maladies mais également la réponse à certains agents pharmacologiques.

Plusieurs gènes ont été identifiés comme pouvant modifier le phénotype des patients atteints de mucoviscidose : l'α1AP (α1-antiprotease), l'ADRβ2 (β2-adrenergic receptor), les GSTM1 et GSTP1 (gluthathion-S-transferases), l'interleukine 10 (IL-10), la NOS3 (nitric oxide synthase 3), la MBL2 (mannose-binding lectin 2), le TGFβ1 (Transforming Growth Factor 1) et le TNFα (tumor necrosis factor α). Une étude réalisée sur plus de 800 patients homozygotes pour la mutation ΔF508, indique que des polymorphismes dans le gène TGFβ1 modifient la sévérité des symptômes pulmonaires chez les patients souffrant de mucoviscidose. Cette découverte est en accord avec d'autres études réalisées dans le cadre d'autres maladies respiratoires telles que l'asthme et les maladies pulmonaires obstructives chroniques.

4) La protéine CFTR [5]

a) Structure

Le clonage du gène codant pour la protéine CFTR a grandement facilité l'étude de sa structure, de sa fonction, de sa régulation, de sa biosynthèse et de sa dégradation. CFTR est un membre de la superfamille des transporteurs membranaires ABC (ATP-Binding Cassette). Cette famille regroupe les protéines eucaryotes et bactériennes qui importent et exportent de petites molécules telles que les sucres, les protéines, les métaux ou encore les médicaments. Parmi le grand nombre de protéines ABC, CFTR est la première à être identifiée comme un canal ionique. Son appartenance à cette famille d'ATPase fait de CFTR un canal ionique différent des autres canaux qui sont habituellement activés suite à la liaison d'un ligand ou à une modification de courant électrique.
La structure de CFTR, proche des autres membres de sa famille est présentée dans la figure suivante, consiste en deux moitiés similaires. Chacune des moitiés contient six segments transmembranaires et deux domaines de liaison à l'ATP (NBD).

Ces deux moitiés sont reliées entre elles par un domaine de régulation (domaine R) de 241 acides aminés qui contient de nombreux résidus chargés et plusieurs sites consensus de phosphorylation.

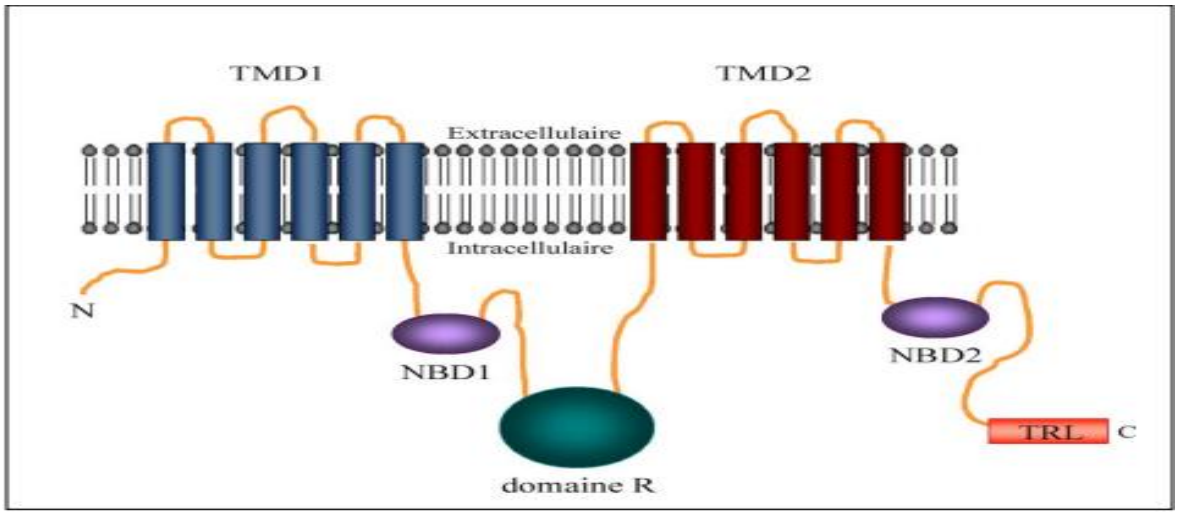


Figure 3 : Représentation de la protéine CFTR. (5)

CFTR est composée de deux domaines transmembranaires (TMD1 et TMD2), deux domaines intracellulaires de liaison nucléotidique (NBD1 et NBD2) et un domaine intracellulaire régulateur (domaine R).

b) Cascade de signalisation

La protéine CFTR est une protéine présente dans la membrane des cellules de différentes muqueuses : respiratoire, digestive…
Dans l'arbre respiratoire, la protéine CFTR s'exprime dans les nombreuses cellules bronchiques (cellules ciliées, cellules des canaux collecteurs glandulaires et cellules glandulaires séreuses), bronchiolaires (cellules de Clara et cellules ciliées) ou alvéolaires (pneumocytes de type 2).

La protéine CFTR est un canal ionique de faible conductance pour le passage des ions chlorure qui permet l'échange d'ions chlorure entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule et qui est impliqué dans l'hydratation des fluides sécrétés par les glandes sous-muqueuses. La sécrétion se fait surtout au niveau des cellules ciliées et permet la constitution de la phase « Sol », c'est-à-dire liquide du mucus (eau+NA++ CL-) qui entoure les cils et permet leurs battements ; la phase gel qui surnage est elle plus le fait de la sécrétions des mucines.

A l'état basal, aucun courant chlore n'est mesuré au travers du canal CFTR. Son activation n'est possible qu'en présence d'une augmentation intracellulaire d'AMPc, d'une phosphorylation au niveau de sa région régulatrice et d'une hydrolyse d'ATP. Jusqu'à récemment, on pensait que l'ouverture du canal CFTR était contrôlée par deux processus séquentiels : la phosphorylation du domaine régulateur (domaine R) et la liaison et l'hydrolyse de l'ATP. L'activation de la PKA (protéine kinase AMPc dépendante) engendre la phosphorylation du domaine R.

Suite à une augmentation intracellulaire d'AMPc, la région régulatrice est phosphorylée par la PKA. Une fois phosphorylée, la protéine CFTR a besoin d'ATP pour s'ouvrir. La liaison de deux molécules d'ATP au niveau des deux NBDs permet un rapprochement de ces deux domaines, enfermant les molécules d'ATP dans une poche. Grâce à cette interaction intramoléculaire, un signal est transmis à la région transmembranaire, permettant l'ouverture du canal. Cette ouverture est maintenue jusqu'à l'hydrolyse de l'ATP au niveau du NBD2 menant à l'interruption de la liaison NBD1-NBD2. La perte de ce signal déclenche la fermeture du canal jusqu'à la présence d'un nouveau pool d'ATP.

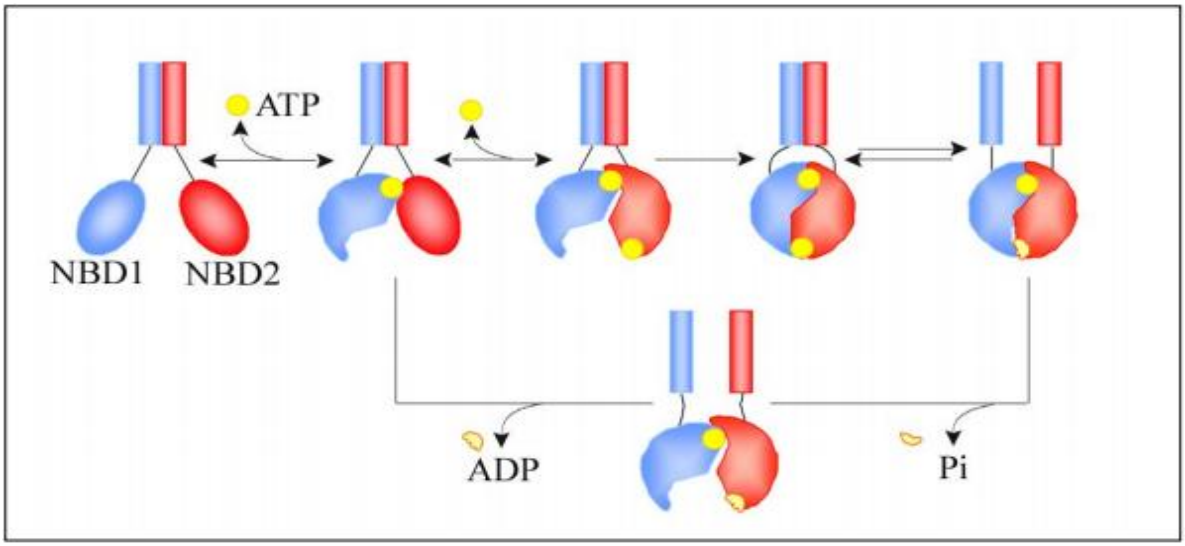


Figure 4 : Représentation schématique du mécanisme d'ouverture du canal CFTR (5).

Le domaine R n'est pas représenté. Une molécule d'ATP se lie au NBD1, suivie d'une deuxième molécule qui se lie au NBD2. Cette deuxième interaction rapproche les deux domaines NBDs générant ainsi une interaction intramoléculaire. Ce rapprochement induit l'ouverture du canal CFTR jusqu'au moment de l'hydrolyse de l'ATP au niveau NBD2 avec libération d'un phosphate inorganique (Pi). Cette réaction rompt l'interaction intramoléculaire conduisant à la fermeture du canal.

c) Fonctions

1. Le transport épithélial ionique

Les cellules épithéliales sont polarisées et disposent d'un mécanisme de transport actif de l'eau et/ou des ions. Les épithélia peuvent avoir une fonction de sécrétion, d'absorption voire les deux, en relation avec leur état d'activation. Alors que le processus de sécrétion a principalement lieu dans les cellules séreuses et dans les glandes sous-mucosales, l'absorption des sels est réalisée au niveau du reste de la surface épithéliale. Ce mécanisme permet de contrôler activement le volume de liquide et la concentration en sels à la surface des cellules épithéliales.

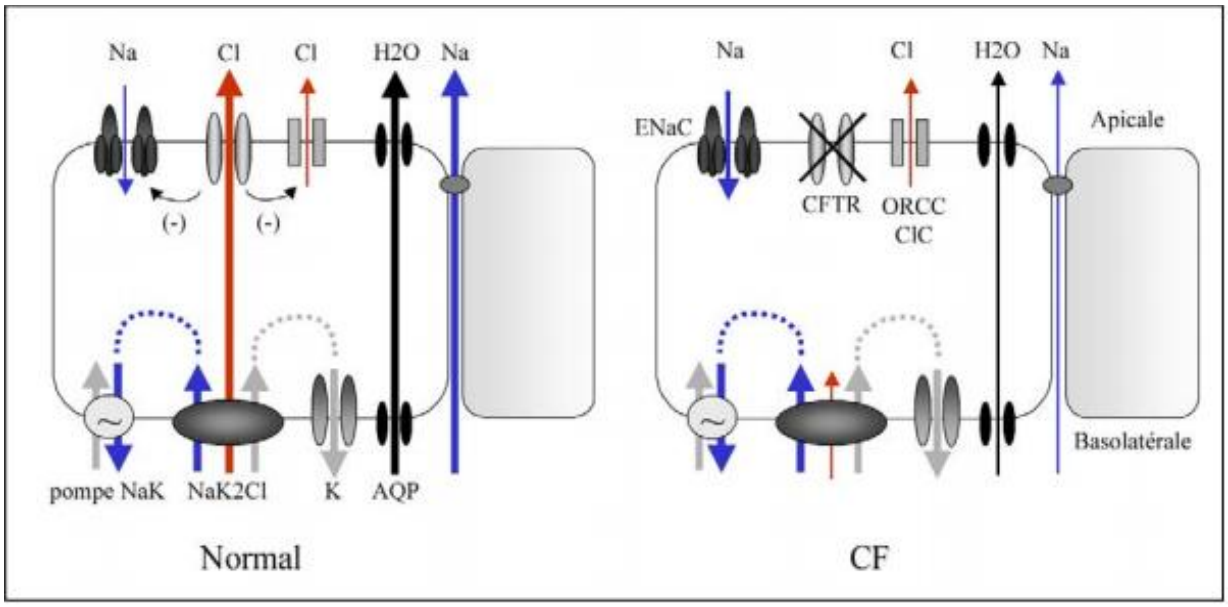


Figure 5 : Mécanisme de sécrétion des sels par les cellules épithéliales (5).

La sécrétion de sels se fait via l'activation du canal CFTR mais également par d'autres canaux chlores (les ORCC, outward rectifying chloride channel et les ClC, canaux chlore dépendants du calcium). En situation non pathologique, le chlore entre dans la cellule par un co-transporteur Na+ /K+ /2Cl- situé dans la membrane basolatérale. Une fois entrés, le sodium et le potassium sont directement renvoyés dans la sous muqueuse, ce qui implique une augmentation de la concentration en chlore dans la cellule. L'activation du canal CFTR permet au chlore de sortir au niveau de la membrane apicale en suivant son gradient de concentration. Cette sortie provoque un mouvement des ions sodium par la voie paracellulaire selon son gradient électrochimique. La diffusion d'eau se fait quant à elle, par osmose via les aquaporines (AQP). Dans les cellules mutées, la sécrétion de chlore est réduite, engendrant une absorption massive du sodium au sein de la cellule et un défaut de sécrétion d'eau dans la lumière bronchique.

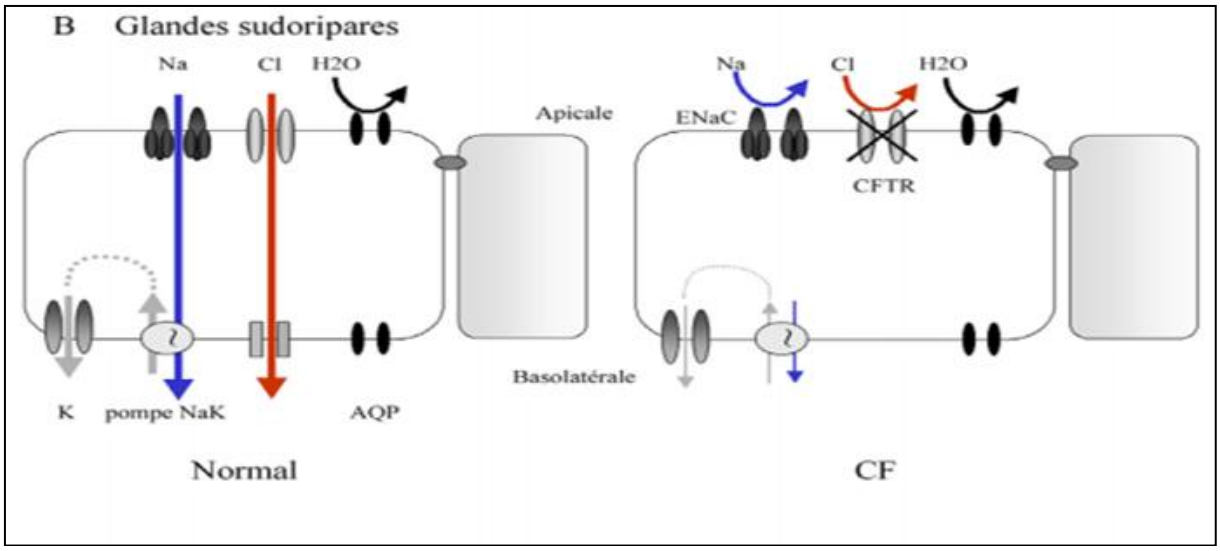


Figure 6 : Mécanisme d'absorption des sels par les glandes sudoripares (5).

B) Les glandes sudoripares. Les cellules de ce conduit sont imperméables à l'eau, ce qui permet une sécrétion de sueur hypotonique. Chez les patients atteints de mucoviscidose, l'absence du canal CFTR dans cette partie génère une différence de potentiel très élevée qui a pour conséquence une diminution drastique de l'absorption du sodium via les canaux ENaC. Il résulte de ce défaut d'absorption une concentration en sel plus élevée dans la sueur de ces patients.

2. Autres fonctions

Cette protéine semble également jouer un rôle de régulateur sur les sécrétions de protéines, notamment la mucine et joue un rôle important dans le recyclage des membranes cytoplasmiques cellulaires, en favorisant les processus d'exocytose dans la cellule normale. Ce phénomène n'est pas observé lorsque les cellules possèdent une protéine CFTR mutée ou inactive.

Enfin, la protéine CFTR pourrait jouer un rôle dans les processus de défense contre l'infection.

CFTR interagit avec de nombreuses protéines intra-cytoplasmiques mais elle agit également comme un récepteur aux lipopolysaccharides (LPS). Selon les travaux de Pier et ses collaborateurs, CFTR jouerait le rôle de récepteur aux LPS de P. aeruginosa. Suite à cette interaction, NF-κB serait activé entraînant une réponse inflammatoire via les neutrophiles qui phagocyteraient et élimineraient les pathogènes. Cette hypothèse permettrait d'expliquer le problème d'élimination de P. aeruginosa (mais aussi d'autres bactéries) chez les patients mucoviscidosiques.

L'ensemble de ces anomalies se combine pour causer la production excessive de mucus épais et adhérent par les cellules des voies aériennes. Ce mucus favorise la prolifération bactérienne et le cercle vicieux se pérennise.

II. Diagnostic [2-7-8-9]

1) Diagnostic familial [2-7]

Pour un couple dont les 2 membres sont hétérozygotes pour une mutation du gène CFTR, le risque d'avoir un enfant atteint de mucoviscidose est de ¼. Lorsque le diagnostic de la maladie est posé chez un enfant, les autres membres de la fratrie, surtout s'ils sont nés avant la mise en place du dépistage néonatal systématique, peuvent bénéficier d'une évaluation clinique ainsi que d'un test de la sueur. Pour les patients mineurs, le génotypage n'a lieu que s'ils sont symptomatiques. En revanche, lorsqu'une mutation familiale est connue, sa recherche peut être proposée aux apparentés majeurs, surtout dans le cadre d'un projet parental. La règlementation en France autorise le diagnostic prénatal pour des affections d'une particulière gravité et après une consultation médicale adaptée à l'affection recherchée, dont les modalités sont bien précisées, notamment sur la nature des informations données aux couples et de leur consentement éclairé (Loi du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique).

Il est possible de faire un diagnostic prénatal dès 10-12 semaines d'aménorrhées.

Initialement proposé uniquement aux couples ayant déjà un ou plusieurs enfants atteints de mucoviscidose, le diagnostic prénatal est maintenant proposé aux couples à risque ¼ identifiés par les études familiales. La recherche des mutations parentales est alors recherchée sur l'ADN fœtal, extrait de villosités choriales (prélevées dès 12 semaines d'aménorrhée (SA)), ou de liquide amniotique (à partir de 18-19 SA). En 2009, d'après les données de l'Agence de la Biomédecine (Rapport d'Activité 2010), la proportion des interruptions médicales de grossesse en cas de diagnostic prénatal positif était de 85% pour les fœtus issus de couples à risque ¼.

2) Diagnostic symptomatique [7]

a) Période prénatale : anomalies fœtales à l'échographie

Une hyperéchogénicité intestinale fœtale, caractérisée par une densité égale ou supérieure à celle de l'os à l'échographie, est observée dans 0,1 à 1,8 % des grossesses au deuxième ou troisième trimestre, selon plusieurs études.
Initialement décrite comme un variant bénin, cette hyperéchogénicité peut également révéler une pathologie sous-jacente liée à une anomalie chromosomique (3-25% des cas), une infection virale, une anomalie congénitale, un retard de croissance ou une mort fœtale.

Une étude rétrospective réalisée en Bretagne a montré qu'une hyperéchogénicité intestinale était observée chez 11% des fœtus atteints de mucoviscidose, et chez seulement 0,037% des fœtus sains. D'une manière plus générale sur le territoire français, une large étude collaborative a permis d'évaluer à environ 3% la fréquence de la mucoviscidose en cas de signes évocateurs échographiques, c'est-à-dire une hyperéchogénicité intestinale et/ou des dilatations des anses intestinales, associées ou non entre elles ou à d'autres signes.

Dans le cadre de la mucoviscidose, l'hyperéchogénicité intestinale du fœtus peut être associée à d'autres signes évocateurs visibles à l'échographie, notamment des dilatations des anses intestinales et une absence de visualisation de la vésicule biliaire qui est atrophiée.
Si une mutation fréquente est identifiée chez un des parents et le fœtus, le risque résiduel que celui-ci soit atteint est évalué entre 10 et 13%. Si les parents sont tous deux identifiés comme porteurs hétérozygotes d'une mutation sévère, un diagnostic prénatal leur est proposé, le risque d'avoir un enfant atteint étant alors augmenté.
En 2009, une interruption médicale de grossesse a été pratiquée pour 72% des fœtus identifiés sur anomalies digestives (Agence de la Biomédecine, rapport d'activité 2010).

En l'absence d'identification de mutations responsables de mucoviscidose ou devant la mise en évidence de variant de signification inconnue, l'évaluation de l'activité des enzymes digestives fœtales libérées dans le liquide amniotique (AF-DE pour Amniotic Fluid Digestive Enzymes) peut permettre d'orienter le diagnostic. Ce dosage concerne les enzymes GGT (Gamma-glutamyltranspeptidase), la Leucine aminopeptidase (LAP), et l'isoforme intestinale de la phosphatase alcaline (PALi), dont les profils sont liés au processus de maturation du système digestif.

Vers 13-14 semaines d'aménorrhée (SA), l'ouverture des membranes pharyngée et anale coïncide avec l'arrivée massive des enzymes des microvillosités intestinales dans le liquide amniotique. Après 20 SA, la maturation du sphincter anal diminue ce flux. Chez les fœtus atteints de mucoviscidose, l'hyperviscosité des sécrétions intestinales cause une diminution des activités des AF-DE à 18 semaines (profil d'obstruction). Après 22 semaines, il est impossible de distinguer une valeur physiologique basse d'une obstruction, mais parfois des profils compatibles avec des vomissements biliaires ou une fuite anale peuvent refléter la présence d'un iléus méconial.

Cependant, si ces signes prénatals sont en général associés à des formes classiques sévères de la maladie, ils permettent aussi d'identifier des fœtus porteurs de génotypes compatibles avec une forme très modérée de mucoviscidose, voire des formes mono symptomatiques. Il est donc nécessaire de considérer les résultats d'analyse moléculaire et de dosage des enzymes digestives fœtales avec prudence. L'expertise moléculaire est primordiale dans les cas de suspicion échographique de mucoviscidose : en effet, il est important d'évaluer la sévérité des mutations identifiées afin que la meilleure information possible puisse être dispensée aux parents lors du conseil génétique.

b) Période post-natale : mucoviscidose clinique

Dans sa forme classique, la mucoviscidose se traduit principalement par une atteinte respiratoire chronique, une atteinte digestive et des troubles nutritionnels.

L'atteinte respiratoire est le principal facteur de morbimortalité de la maladie. Elle est responsable de bronchites chroniques avec une toux et des expectorations chroniques, d'infections et de colonisations chroniques par des agents pathogènes, ainsi que d'anomalies persistantes au niveau des radiographies pulmonaires.

Le premier signe de l'atteinte digestive est l'iléus méconial, observé chez 10 à 15% des patients à la naissance, qui prédit le plus souvent une insuffisance pancréatique exocrine mais pas la sévérité de la maladie. L'atteinte digestive se traduit principalement par une atteinte pancréatique et une atteinte hépatobiliaire.

Chacun des symptômes cliniques respiratoires, digestifs peut être signe d'appel de la maladie et faire évoquer le diagnostic de mucoviscidose, confirmé par un test de la sueur et une étude génétique. Une évaluation clinique globale dans un CRCM est alors souhaitable.

3) Dépistage néonatal

Devant la fréquence et la gravité de la maladie, le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose, réalisé en France et en Australie ainsi que dans certains états des USA, a été instauré dans toutes les maternités en France depuis 2002. Il est réalisé en même temps que le dépistage de l'hypothyroïdie congénitale, l'hyperplasie congénitale des surrénales, la drépanocytose et la phénylcétonurie, par prélèvement de sang au 3ème jour de vie, et repose sur le dosage de la trypsine immuno-réactive (TIR) sérique.

La trypsine est une enzyme sécrétée par le pancréas et déversée dans l'intestin lors des repas. Chez les patients atteints de mucoviscidose, l'obstruction des canaux pancréatiques par le mucus trop visqueux mène la trypsine à s'infiltrer dans la circulation sanguine. La TIR est donc augmenté chez 90% des enfants CF en période néo-natale. Ce test ne peut être fait valablement que jusqu'à l'âge de deux mois. Les nouveaux- nés identifiés par le dépistage néonatal voient leur diagnostic confirmé par l'identification de deux mutations responsables de mucoviscidose et par le test de la sueur. Si le dépistage néonatal permet d'identifier les nouveau-nés porteurs de 2 mutations sévères et de les prendre en charge plus précocement, il permet aussi de repérer des enfants porteurs de mutations à effet modéré, qui ne développeront pas forcément de pathologie liée à CFTR, voire des hétérozygotes sains.

4) Principaux tests biologiques pour la mise en évidence d'un défaut de CFTR [8-9]

a) Test à la sueur

Ce test dit « de la sueur »permet de doser les ions chlorures après avoir favorisé la sudation du patient. Chez les personnes atteintes de mucoviscidose, les glandes sudoripares, productrices de la sueur, augmentent leurs sécrétions en ions Na+, K+ et Cl-. Le contenu en sel de la sueur est en moyenne 3 à 5 fois plus élevé dans la mucoviscidose, cela donne un fort goût salé à la sueur. Ce test de salinité a une forte valeur prédictive de mucoviscidose, il est donc largement utilisé pour diagnostiquer « définitivement » l'affection et ainsi confirmer la suspicion clinique. Habituellement, on dose la concentration d'ions chlorure.

-Déroulement du test :
On provoque la transpiration par ionisation transcutanée, c'est-à-dire en faisant passer pendant environ 5 minutes un courant de très faible intensité au travers d'une compresse imprégnée de pilocarpine, substance chimique aux propriétés cholinergiques qui stimule la transpiration, déposée au niveau de l'avant-bras. La sueur produite est recueillie pendant 30 minutes environ au moyen de microtubes et la sueur remonte par capillarité. La sueur recueillie peut alors être analysée en laboratoire. On mesure la concentration de chlore dans la sueur.
-A l'état normal, elle est inférieure à 40 milli-moles par litre (ou milli-équivalents). Une concentration supérieure à 60 milli-moles par litre est considérée comme positive. Une concentration intermédiaire (entre 40 et 60 mmol/l) fait suspecter une mucoviscidose mais n'est pas concluante.

Dans ce cas, la répétition du test est nécessaire et on propose un test génétique pour rechercher les mutations du gène CFTR. Le test de la sueur doit être réalisé par un laboratoire et un personnel expérimenté. Il doit être contrôlé (répétition du test) dans le même laboratoire en utilisant la même technique. Le test doit être répété si la quantité de sueur recueillie est insuffisante ou si le résultat ne s'accorde pas avec la clinique. Deux tests de salinité positifs sur 100 mg de sueur recueillie sont nécessaires pour affirmer que le patient souffre de mucoviscidose.
Les résultats des tests de dépistage néonatal et de la salinité (et plus particulièrement du chlore) sont, par la suite, confirmés par l'étude des mutations responsables de cette maladie génétique.

b) Différence de potentiel trans-épithéliale nasale

Le transport d'ions à travers l'épithélium respiratoire génère une différence de potentiel (DDP) trans-épithéliale qui peut être mesurée in vivo. Le dysfonctionnement de CFTR à la surface apicale des cellules de la muqueuse nasale augmente la réabsorption de sodium et diminue celle du chlorure, ce qui se traduit par une DDP nasale anormale. Cet examen requiert des installations et un personnel spécialisé. La méthode, réalisable chez les individus de plus de 6 ans, est plus sensible que le test de la sueur, et permet d'identifier certains patients atteints de mucoviscidose et ayant un test de la sueur normal ou intermédiaire. La mesure de la DDP transépithéliale nasale peut permettre le diagnostic de formes atypiques de mucoviscidose avec test de la sueur intermédiaire.

III. Clinique [1-2-5-6-10-11-12-13-14-15-16-17-18]

Les manifestations principales concernent l'appareil respiratoire, le pancréas, l'intestin et le foie. La mucoviscidose mène à des changements pathologiques dans les différents organes exprimant la protéine CFTR, ceux-ci incluant les glandes sudoripares, les sinus, les poumons, le pancréas, le foie, les intestins et les voies génitales.

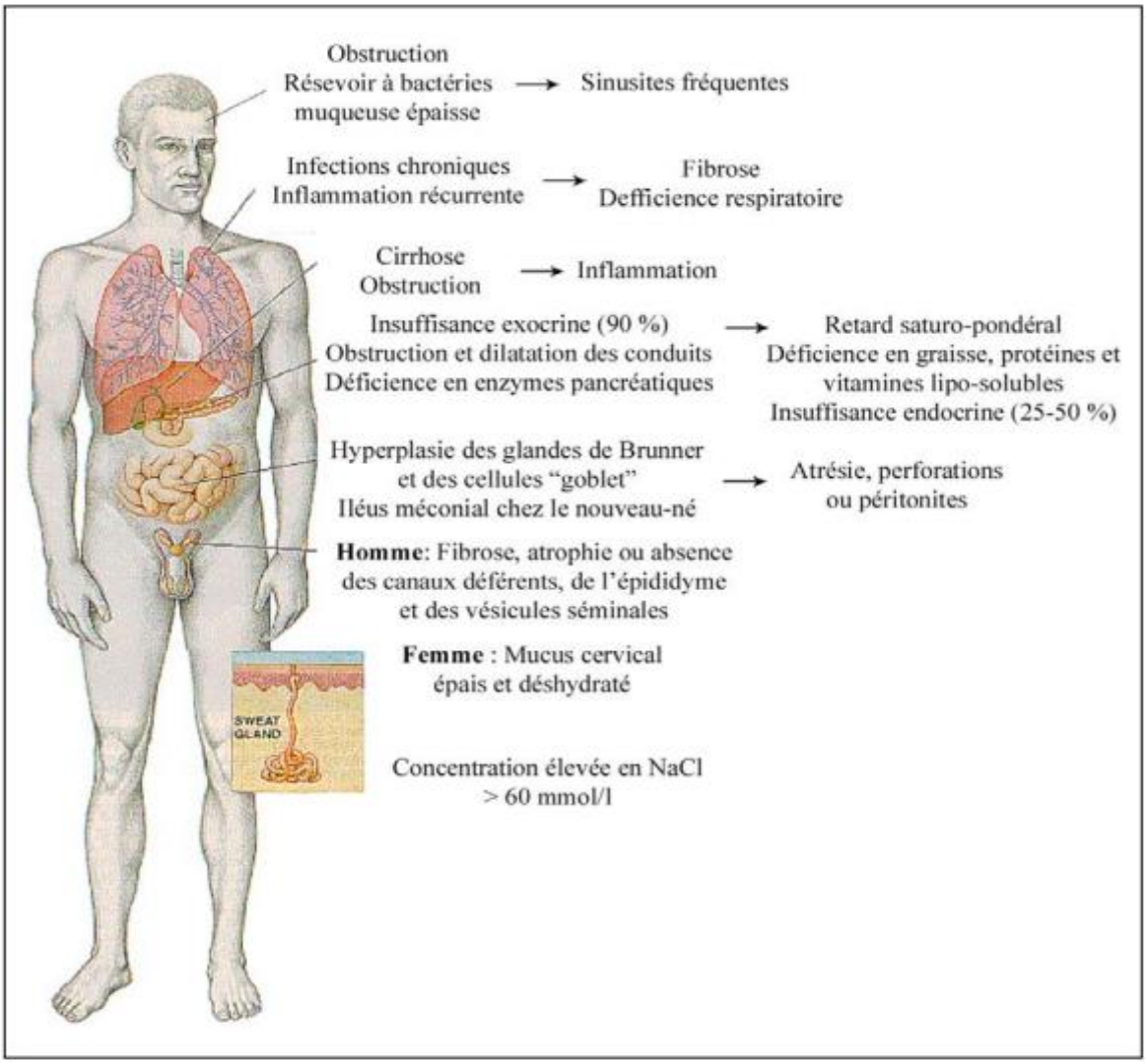


Figure 7 : Organes affectés par la mucoviscidose (5)

Organes atteints	% de patients affectés
Appareil respiratoire	
- Polypes nasaux	6-20
- Sinusite chronique	90-100
- Bronchiolite, bronchite, bronchiectasie	100
Appareils gastrointestinal et hépato-biliaire	
- Insuffisance pancréatique	85
- Ileus méconial	10
- Syndrome d'occlusion intestinale distale	10-30
- Prolapsus rectal	20
- Pancréatite	5
- Lithiase vésiculaire	12
- Fibrose biliaire focale	20
- Fibrose biliaire multilobaire	5
Appareil endocrinien	
- Diabète	15
- Puberté différée	85
Appareil de la reproduction	
- Homme : azoospermie obstructive	98
- Femme : mucus cervical épais	> 95
Sueur	
- Chlorures > 60 mEq/L	98

Tableau 2 : Manifestations cliniques de la mucoviscidose en fonction du % de patients affectés [6]

Toutefois, les modifications les plus importantes impliquent les voies respiratoires où le dysfonctionnement du canal CFTR cause des infections pulmonaires chroniques.

1) L'atteinte pulmonaire [5-1-10-11]

L'atteinte respiratoire due à la mucoviscidose est la cause du décès prématuré d'environ 90% des patients et un phénotype infectieux chronique apparaît uniquement dans les poumons, avec une intense réponse inflammatoire associée.

Les études suggèrent que le poumon mucoviscidosique n'est ni infecté ni inflammatoire au moment de la naissance. Cependant, l'atteinte est très précoce et dès les 3 premiers mois de vie, les stigmates de l'infection commencent à apparaître. Les études microbiologiques révèlent une évolution plutôt typique des agents pathogènes, des virus respiratoires, Haemophilus influenzae et Staphylococcus aureus, prédominant au début de la vie.

Avec le temps, des agents pathogènes plus nocifs et de plus en plus résistants, dont Pseudomonas aeruginosa et d'autres bactéries Gram négatif tel que Stenotrophomonas maltophilia et Burkholderia cepacia dominent souvent le tableau clinique au vue de leur pathogénicité importante.

La normalité des tests directs de l'immunité systémique et l'absence de phénotype infectieux en dehors des voies respiratoires suggèrent qu'une anomalie locale des défenses pulmonaires est responsable de la survenue de l'atteinte respiratoire chronique due à la mucoviscidose.

De fait, l'intense réponse inflammatoire neutrophile aux infections bronchiques paraît plus puissante et persistante qu'en l'absence de mucoviscidose, mais le poumon mucoviscidosique ne parvient finalement plus à éliminer les agents pathogènes quand ceux-ci se sont établis.

a) Mécanisme de défense pulmonaire défaillant

Le poumon est continuellement exposé à des agents nocifs et infectieux. Afin de lutter contre ces agents infectieux, il est doté de plusieurs lignes de défense assurant l'assainissement permanent des voies aériennes sans susciter une réponse inflammatoire potentiellement nuisible. Le système de clairance mucociliaire paraît être l'élément capital des défenses des voies aériennes et est le siège d'anomalies.

D'autres éléments importants de ce système de défense sont les leucocytes résidant localement (par exemple macrophages alvéolaires et bronchiques), les immunoglobulines de la muqueuse et les composés antimicrobiens secrétés (par exemple lysozyme, lactoferrine), qui tous peuvent neutraliser les micro-organismes qui échappent à la première ligne de défense, la clairance mucociliaire.

Le fonctionnement normal de cette clairance nécessite des activités coordonnées de sécrétion de mucus, de transport de NaCl et d'eau et de battement ciliaire. La sécrétion de mucus crée une couverture protectrice qui fixe efficacement les particules inhalées.

La couche muqueuse, qui flotte au-dessus d'une couche liquide moins visqueuse et physiquement distincte, est propulsée vers le haut par l'association des battements ciliaires coordonnés, du débit aérien et de la toux. La couche liquide sous-jacente, souvent appelée «sol» ou «liquide périciliaire» (LPC) est elle-même très complexe et spécifiquement structurée afin de procurer un environnement ne freinant pas le battement ciliaire tout en permettant un couplage mécanique efficace entre l'extrémité des cils et la couche de mucus. Elle est notamment constituée de protéases/antiprotéases, oxydants/antioxydants, d'antibiotiques et d'anticorps qui permettent de détruire les pathogènes sans endommager les poumons.

Ce mécanisme de défense est également renforcé par la présence de cellules immunitaires telles que les neutrophiles, les cellules dendritiques et les macrophages qui sont recrutés par des molécules de signalisation présentes dans ce liquide périciliaire.

Le transport ionique actif crée la force motrice de la sécrétion et de l'absorption régulées de liquide, ce qui maintient le LPC à une hauteur adéquate (environ un huitième de la longueur d'un cil totalement étiré) et une hydratation adéquate de la couche muqueuse.

De façon peut-être plus importante, le LPC peut également fonctionner comme un lubrifiant évitant que la couche muqueuse n'adhère aux surfaces cellulaires, ce qui facilite l'élimination du mucus sous l'effet des battements ciliaires. La mucoviscidose est la conséquence de l'absence de deux fonctions du CFTR dans les voies aériennes :

-Tout d'abord, l'influence inhibitrice médiée par le CFTR sur l'ENaC est absente. En conséquence, le sodium est absorbé de façon incontrôlée quel que soit le statut du volume du LSVA (« liquide de surface des voies aériennes »).

-Deuxièmement, la capacité du CFTR à susciter une sécrétion de Cl – en réponse à une diminution du volume du LSVA est également absente.

De ce fait, alors que l'épithélium bronchique normal absorbe du sodium et sécrète des chlorures en réponse à la concentration de l'adénosine à la surface des voies aériennes (par l'intermédiaire des récepteurs A 2b qui lient l'adénosine et régulent le taux d'AMPc) afin de contrôler la quantité de LSVA, l'épithélium mucoviscidosique n'y parvient pas de façon efficace. Au contraire, l'épithélium bronchique étant perméable à l'eau, la combinaison d'une hyper absorption du sodium et d'une sécrétion inadéquate de chlorure se traduit par un moindre volume de LSVA isotonique. En raison de cette réduction de volume, le LPC devient trop peu profond pour permettre des mouvements ciliaires normaux, et ce mécanisme d'élimination ne fonctionne donc pas.

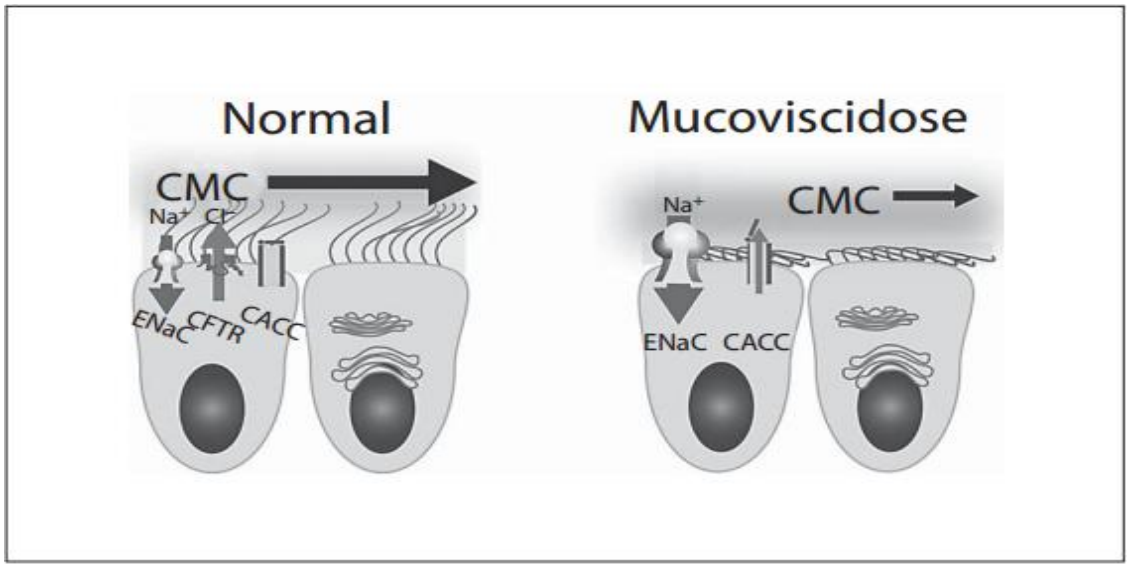


Figure 8 : Mécanisme de transport des ions au niveau de l'épithélium respiratoire.(11)

Les cellules de l'épithélium respiratoire normal régulent le transport de sodium (par l'intermédiaire de l'ENaC) et de chlorure (par l'intermédiaire du CFTR et du CACC) afin de maintenir une hauteur optimale de la couche liquide périciliaire et de conforter ainsi le mouvement ciliaire tout en hydratant adéquatement la couche sus-jacentes de mucus, ce qui permet le maintien de la clairance mucociliaire (CMC). Dans la mucoviscidose, le mécanisme de transport épithélial du chlorure est absent et le sodium est hyperabsorbé (par l'intermédiaire de l'ENaC). Malgré une compensation partielle par une sécrétion de chlorure à travers le CACC, il en résulte une diminution de la couche de LPC et une déshydratation du mucus, ce qui ralentit la clairance mucociliaire.

De plus, la raréfaction du LPC peut permettre un contact entre la couche muqueuse sus-jacente et les surfaces cellulaires, autorisant la survenue d'interactions adhésives entre les mucines (liées) de ces surfaces et des composants sécrétés du mucus. En conséquence, l'élimination du mucus dépendante des cils comme de la toux est altérée.

Enfin, la déshydratation de la couche de mucus accroît la viscoélasticité de celle-ci, ce qui réduit sa transportabilité. La concentration élevée des mucines dans la couche de mucus resserre également les mailles à travers lesquelles les neutrophiles recrutés doivent migrer pour atteindre les bactéries intraluminales, ce qui affaiblit encore les défenses de l'hôte.

Cette série d'événements constitue ainsi la base physiopathologique du déclenchement de l'atteinte respiratoire dans la mucoviscidose et entraîne une stase du mucus et la formation de plaques adhérentes de mucus sur les surfaces des voies aériennes. Ce sont ces plaques qui procurent l'environnement dans lequel des bactéries spécifiques peuvent persister et provoquer une bronchopathie chronique suppurée.

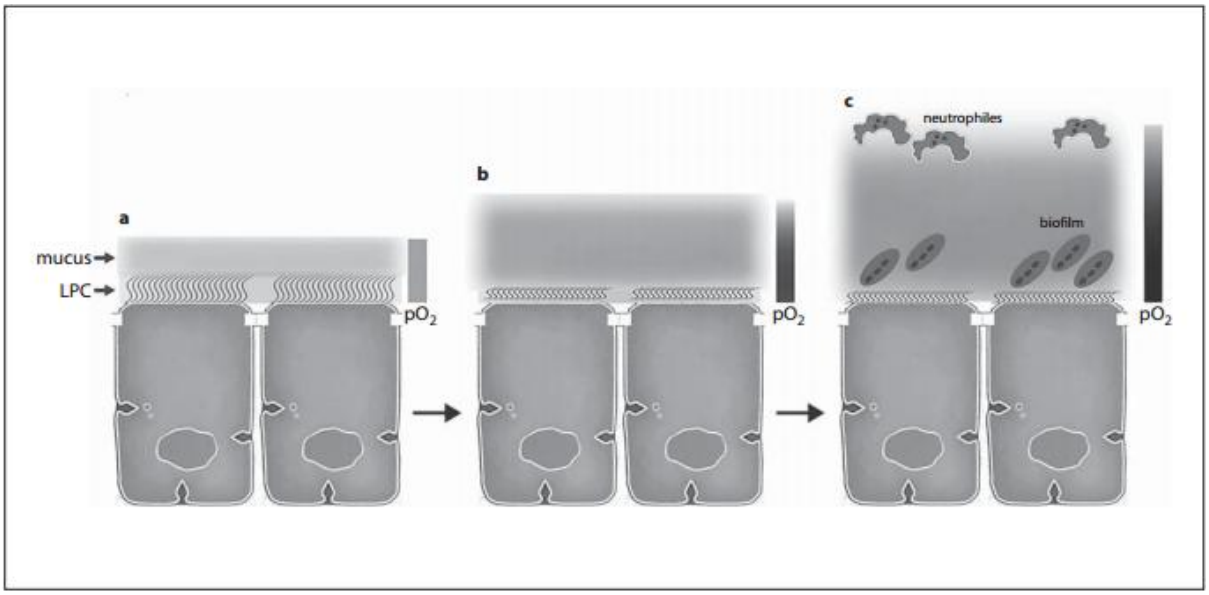


Figure 9 : Comparaison et évolution de la couche de LPC entre un sujet sain et un sujet ayant la mucoviscidose (11)

a. *Le poumon normal entretient une couche de LPC dont la hauteur est environ le huitième de celle d'un cil totalement étiré et qui maintient l'hydratation normale de la couche de mucus. Les sécrétions de la surface des bronches sont aérobies.* ***b.*** *Précocement dans l'atteinte respiratoire due à la mucoviscidose, des anomalies du transport ionique entraînent une réduction de la couche de LPC, ce qui s'oppose à des mouvements ciliaires normaux et amène le mucus qui s'épaissit à commencer à empiéter sur les cils.* ***c.*** *Quand l'atteinte respiratoire est avancée, une masse très déshydratée et anaérobie de mucus s'accumule dans la lumière des bronches, adhère à la surface de celles-ci en raison de la disparition de la couche de LPC et favorise la prolifération de microcolonies de Pseudomonas dans une structure en biofilm. Les neutrophiles recrutés ne peuvent pénétrer dans la couche muqueuse épaissie et donc atteindre les bactéries présentes dans le bouchon muqueux.*

L'ATP est libérée par les cellules épithéliales, le plus souvent suite à des stimuli physiques lors de l'inspiration et de la toux. Des études récentes suggèrent que ce système bronchique est fonctionnel dans la mucoviscidose et peut procurer une hydratation de la surface des voies aériennes suffisante pour la clairance mucociliaire, bien qu'inférieure à la normale. Le seul recours à ce mécanisme pour le maintien du volume du LSVA dans la mucoviscidose devient cependant particulièrement problématique quand des agressions (infections virales par exemple) viennent perturber la voie finement régulée de signalement par l'ATP. L'expression des enzymes qui hydrolysent l'ATP augmente en réponse à divers stimuli inflammatoires et ce phénomène réduit le taux d'ATP et le volume du LSVA lors d'une infection expérimentale par le virus respiratoire syncytial.

Il semble donc que, dans la mucoviscidose, des agressions épisodiques des voies aériennes induisent une décompensation du système de régulation du volume du LSVA et résultent en une altération régionale de la clairance mucociliaire. Des «exacerbations» de l'atteinte respiratoire due à la mucoviscidose pourraient être l'expression clinique de ces événements épisodiques.

Au cours du temps, ces agressions peuvent créer un cercle vicieux de réduction de l'élimination du mucus et d'infection bactérienne chronique, expliquant ainsi la progression chronique de cette atteinte respiratoire. Des données en faveur de la validité de l'hypothèse «faible volume» ont été apportées par plusieurs modèles in vitro ainsi que par des mesures in vivo qui ont validé les prévisions indiquant que le LSVA était isotonique, que la mucoviscidose réduisait le volume normal du LPC et qu'une stase et une adhésion du mucus en résultaient.
De plus, la muqueuse du septum nasal de la souris privée du gène CFTR, qui est la seule région des voies aériennes présentant le phénotype de transport ionique typique de la mucoviscidose, possède un phénotype local similaire à celui de la mucoviscidose avec une réduction de la hauteur du LSVA et des signes d'infection et d'inflammation spontanées.

Plus récemment, une souris transgénique surexprimant la sous-unité de l'ENaC a été créée afin de mieux reproduire l'hyperabsorption volumique observée dans les voies aériennes humaines affectées par une mucoviscidose. Le résultat a été un animal au phénotype particulièrement proche de la mucoviscidose, avec hyperabsorption démontrable de sodium à travers les voies aériennes, réduction du volume du LSVA, hypersécrétion de mucus et adhésion aux voies aériennes, inflammation «spontanée» (ne nécessitant pas l'inoculation expérimentale d'un agent infectieux) et ralentissement de l'élimination des bactéries.

Avec la déshydratation des surfaces bronchiques dans la mucoviscidose et la formation de plaques de mucus, la scène est dressée pour la survenue d'une infection bactérienne chronique et de la réponse inflammatoire qui en résulte. Les plaques elles-mêmes, étant stagnantes et relativement impénétrables aux neutrophiles, créent une niche idéale pour des bactéries inhalées ou aspirées à partir de l'oropharynx. Tandis que du mucus s'accumule dans ces plaques, un bouchon solide peut se former et obstruer la bronche, facilitant encore l'établissement d'une infection bactérienne.

Il existe 4 bactéries responsables de la majorité des infections : la Staphylocoque doré, Pseudomonas aeruginosa (pyocyanique), Haemophilus influenzae et Burkholderia Cepacia. Ces infections, bénignes chez les individus normaux, provoquent chez les patients atteints de mucoviscidose une infiltration massive de neutrophiles dans les tissus pulmonaires.

Outre les infections et l'obstruction pulmonaire, un troisième élément important intervient dans l'atteinte pulmonaire et en est la cause majeure : il s'agit de l'inflammation.

Parallèlement au dysfonctionnement du canal CFTR, lorsqu'une inflammation survient suite à une agression, il y a activation de facteurs de transcription tels que NF-κB, AP-1. Ces facteurs de transcription activent alors l'expression de médiateurs pro inflammatoires, parmi lesquels des cytokines/chimiokines et des molécules d'adhésion, qui induisent l'infiltration de polynucléaires neutrophiles qui phagocytent les pathogènes et libèrent des médiateurs qui contribuent à la réponse inflammatoire. Ces médiateurs attirent alors les macrophages qui interviennent à leur tour notamment via les enzymes lysosomales, telles que les élastases, qui permettent la digestion des bactéries via une action bactéricide, ainsi que par la libération de cytokines telles que l'IL-1β, l'IL-6 et le TNF-α et d'espèces réactives de l'oxygène.

Par la suite et parallèlement à la libération des polynucléaires neutrophiles, les débris viraux mais également les agents bactériens ainsi que les cytokines pro-inflammatoires tels que TNF-α et IL-1β sont responsables de l'activation et de la sur-stimulation de NF-κB (Nuclear Factor-Kappa B) qui est une protéine de la superfamille des facteurs de transcription impliquée dans la réponse immunitaire et la réponse au stress cellulaire.

NF-κB est responsable de la transcription et de la régulation de nombreux gènes codant pour des cytokines (TNFα et β, IL-1, 2 et 6….), des chimiokines (IL-8), des facteurs de croissances (VEGF, PDGF, PLGF,…), des enzymes impliquées dans la réponse au stress (NO synthase inductible, phospholipase A2, COX-2…) ainsi que des protéines impliquées dans la présentation d'antigènes. Certains antigènes anti-apoptotiques sont également sous la dépendance de NF-κB.

NF-κB joue donc un rôle capital dans la réponse immunitaire et inflammatoire ainsi que dans l'apoptose, le développement et la réplication de certains virus.

La sur-stimulation de NF-κB est responsable d'un afflux important de polynucléaires neutrophiles via la libération importante de cytokines, notamment d'IL-8 qui est le principal chimio-attractant des neutrophiles dans les poumons mucoviscidosiques.

Chez des individus sains, lorsque la réponse inflammatoire est terminée, les neutrophiles entre en apoptose, ce qui permet d'éviter d'endommager les tissus voisins par une production excessive d'espèces réactives de l'oxygène et d'enzymes protéolytiques.

Or, chez les patients atteints de mucoviscidose, les neutrophiles pulmonaires présentent de nombreuses anomalies aussi bien au niveau de leur activation qu'au niveau de leur capacité à phagocyter ou à entrer en apoptose. Il en résulte donc une augmentation de production de cytokines pro-inflammatoires par les neutrophiles ainsi qu'une diminution de production de molécules anti-inflammatoires.

De plus, ces mêmes neutrophiles produisent plus d'élastase, plus d'espèces réactives de l'oxygène et ont une activité myélopéroxydase supérieure à celle mesurée dans les neutrophiles de personnes saines. Ce déséquilibre enzymatique contribue à la destruction des tissus avoisinants. En effet, l'élastase, produite en réponse au TNF et à l'IL-8, est capable de dégrader les protéines de structure de la matrice telles que l'élastine, le collagène et les protéoglycans. Elle agit également sur la sécrétion de mucus par les cellules glandulaires séreuses et inhibe les battements ciliaires. L'élastase facilite également la persistance des infections en clivant les immunoglobulines, les composants du complément et les récepteurs servant à l'opsonisation. Ces différents effets ont un impact sur la phagocytose mais également sur l'élimination des bactéries favorisant l'obstruction des voies respiratoires des patients mucoviscidosiques.

Un dernier phénomène contribuant à la persistance de la réponse inflammatoire est le délai d'apoptose observé chez les neutrophiles mucoviscidosiques. En effet, P. aeruginosa et S. aureus stimulent la sécrétion du G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor) et du GM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor) par les cellules épithéliales. Or, ces cytokines ainsi que l'IL-8 retardent l'apoptose des neutrophiles.

Tous ces éléments contribuent à entretenir une spirale (inflammation, infection, obstruction) négative et délétère à long terme sur la fonction pulmonaire.

b) Les signes cliniques et radiologiques

Après plusieurs années d'encombrement apparaissent les signes suivants :

1. Une toux persistante

Au début, nous pouvons observer une toux coqueluchoïde ou grasse récidivante, des expectorations chroniques et des bronchites récidivantes.

2. Une infection pulmonaire à répétition

Les infections sont un des problèmes majeurs. Trois germes dominent : Haemophilus Influenzae et Staphylococcus Aureus au début puis colonisation par Pseudomonas aeruginosa. Ce sont principalement des infections endobronchiques qui forment rarement des foyers.

3. L'asthme

Il est plus fréquent chez les sujets atteints de mucoviscidose notamment dû au fait que les cascades inflammatoires sont communes aux deux pathologies.

4. Une surinfection pulmonaire

L'infection chronique à pyocyanique marque un tournant évolutif péjoratif de la maladie. De nombreuses souches sont particulièrement résistantes aux antibiotiques.

5. Les hémoptysies

L'hémoptysie est un rejet de sang issu des voies aériennes, le plus souvent au cours d'un effort de toux. Ce sang est rouge, aéré, en quantité très variable en fonction des causes de celle-ci. L'hémoptysie légère à modérée est très fréquente, contrairement à l'hémoptysie grave (>500 mL par jour) qui est rare.

6. Une déformation thoracique

Elle est en rapport avec l'hyperinflation chronique liée à une augmentation du diamètre antéropostérieur du thorax. Cela correspond à la distension sur les radiographies et à l'augmentation du VR sur les EFR.

7. Un hippocratisme digital

Il est lié à une dilatation des vaisseaux puis à une prolifération des tissus situés sous l'ongle des doigts de main et de pied. Ceci mène à une déformation des doigts et des ongles, qui provoquent un soulèvement de la base de l'ongle et une augmentation du volume de l'extrémité des doigts. On parle aussi de « doigts en baguette de tambour ». Il signe une hypoxémie importante.

8. Une cyanose des extrémités

La cyanose est le signe d'une hypoxémie sévère et donc une mauvaise oxygénation des tissus. Elle se traduit par une teinte bleutée des extrémités et des lèvres. Elle survient lorsque le sang capillaire contient plus de 5g/dL d'hémoglobine désaturée dans le sang capillaire (soit 3,4g/dL dans le sang artériel).

c) Symptômes respiratoires

1. Les bronchectasies

La toux, la bronchorrhée et les multiples infections sont responsables du développement d'une dilatation des bronches (par spirale inflammatoire). La bronchectasie correspond à une augmentation du calibre des bronches sous segmentaires (dilatations) de caractère permanent, irréversible et se limitant à un territoire précis visible sur une radiographie. Cela entraine une destruction des cils vibratiles et une atrophie du tissu musculaire. Elle est en général découverte suite à une toux grasse chronique, une bronchorrhée purulente, des infections pulmonaires à répétitions et des hémoptysies.

Le résultat de l'atteinte bronchiolaire est une chute des débits expiratoires et une modification des courbes débit-volume avec une chute du débit expiratoire médian (DEM) et une augmentation du volume résiduel (VR).

2. Les atélectasies

L'atélectasie est caractérisée par l'affaissement d'alvéoles pulmonaires par privation du flux aérien, suite à une obstruction des voies aériennes (bronches) ou une diminution de la pression à l'extérieur du poumon. Cela entraine alors l'absence de ventilation, alors que la circulation sanguine de la partie concernée continue à fonctionner normalement. Les rapports ventilation/perfusion sont alors altérés par l'atteinte broncho-pulmonaire : l'hypoxémie apparait tardivement, suivie d'une hypercapnie lorsque ces troubles deviennent plus importants.

3. L'obstruction bronchique

On observe secondairement, l'obstruction bronchique qui est à l'origine d'une chute du volume expiratoire maximum en une seconde (VEMS) et du coefficient de Tiffeneau (VEMS/CV). Cette obstruction du à un épais mucus entraine l'apparition d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) responsable de l'épuisement des capacités respiratoires du patient et, à terme, d'une insuffisance respiratoire.

4. L'hyperinflation d'alvéole pulmonaire (=emphysème)

Au fur et à mesure de la progression de la maladie et de l'augmentation du VR, on observe une chute de la CV avec comme conséquence une augmentation du volume gazeux thoracique. Les alvéoles pulmonaires sont en permanence hypoventilées et dilatées : l'air et les sécrétions s'évacuent mal à l'extérieur ce qui donne naissance à une destruction de la paroi élastique des alvéoles pulmonaires qui ne peuvent plus fonctionner correctement et donc à de l'emphysème pulmonaire. Cela aboutit à une hyperinflation thoracique pouvant être la cause des déformations thoraciques.

5. Fibrose

Suite à l'inflammation pulmonaire et la destruction du parenchyme, une modification de la structure bronchique est observable : le tissu pulmonaire s'épaissit.
La fibrose affecte la membrane alvéolo-capillaire, ce qui occasionne des troubles de la diffusion, et mène à l'insuffisance respiratoire.

d) Les complications respiratoires

1. Une dyspnée

La dyspnée est une sensation subjective de manque d'air, c'est une perception anormale, désagréable de la respiration. Elle apparait plus tardivement dans la maladie, d'abord à l'effort ou lors de surinfection et peut ensuite s'installer au repos et s'aggraver. Elle correspond à la diminution du VEMs sur les EFR.

2. L'hyperactivité bronchique (HB)

Elle touche entre 20 et 50% des patients. Elle est mise en évidence par une bronchoconstriction anormale suite à l'inhalation d'acétylcholine, d'histamine, de carbachol ou par une hyperventilation. Elle est due à l'altération du tissu pulmonaire causée par les bronchopathies, par les cascades inflammatoires communes de la mucoviscidose et de l'asthme avec la production à partir de l'acide arachidonique de prostaglandines(PG) et de prostacyclines (Pc) qui sont responsables d'une bronchoconstriction et d'œdème et par la production de leucotriènes qui attire les polynucléaires neutrophiles ce qui favorise une sensibilisation progressive aux principaux allergènes inhalés et contribuent à entretenir une inflammation permanente responsable de l'hyperactivité bronchique.

3. Le pneumothorax

Le pneumothorax consiste en un épanchement d'air dans la plèvre qui entraine l'affaissement du poumon. Il se manifeste par une douleur intense, soudaine au niveau d'un hémithorax et par une dyspnée. Le pneumothorax est une complication qui représente un danger pour la vie du patient atteint de mucoviscidose. Sa prévalence augmente avec l'âge : 1% des patients avant 10 ans et 15% après 15 ans. Il récidive une fois sur 2. Il est réduit par un drainage thoracique en aspiration qui assure la ré-expansion du poumon. Parfois, on a recours à la chirurgie (pleurotomie).

4. L'aspergillose broncho-pulmonaire

Les patients présentant la mucoviscidose peuvent devenir chroniquement colonisés avec le champignon Aspergillus fumigatus, dont les spores se déposent sur le sol et se trouvent souvent dans les glaires humaines. Celui-ci peut agir en tant qu'allergène et induire une réaction d'hypersensibilité dans les poumons provoquant l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique.

5. Insuffisance respiratoire

L'insuffisance respiratoire chronique se défini par l'incapacité de l'appareil respiratoire à maintenir les échanges gazeux (oxygénation, élimination du gaz carbonique) dans leurs limites physiologiques en état stable, en ventilation spontanée, en air ambiant et au repos. C'est la principale cause de décès (95%) avec apparition progressive et irréversible d'une hypoxémie (=déficit du volume d'oxygène dans le sang) et d'une hypercapnie (= désigne la présence excessive de dioxyde de carbone ou CO2 contenu dans le plasma du sang).

2) L'atteinte digestive [1-2-6-12-13-14-15]

	Classes d'âge (années)										
	00-04	05-09	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40+	Total	%
Effectif total	*746*	*958*	*891*	*815*	*815*	*677*	*504*	*348*	*521*	*6275*	.
Calculs biliaires	3	13	11	11	26	36	21	20	26	167	2.7 %
Cirrhose/hypertension portale	2	18	37	70	53	34	22	12	14	262	4.2 %
Élévation des enzymes hépatiques	28	56	69	92	56	42	21	17	21	402	6.4 %
Fonction pancréatique exocrine anormale	575	772	748	694	708	599	428	285	320	5129	81.7 %
Obstruction intestinale	11	13	21	32	39	49	18	17	22	222	3.5 %
Pancréatite aiguë	.	.	5	6	19	8	8	9	14	69	1.1 %
Reflux gastro-oesophagien traité	82	61	106	97	165	166	117	83	127	1004	16.0 %

Registre français de la mucoviscidose 2013

Tableau 3 : Répartition des pathologies hépatiques et digestives [38]

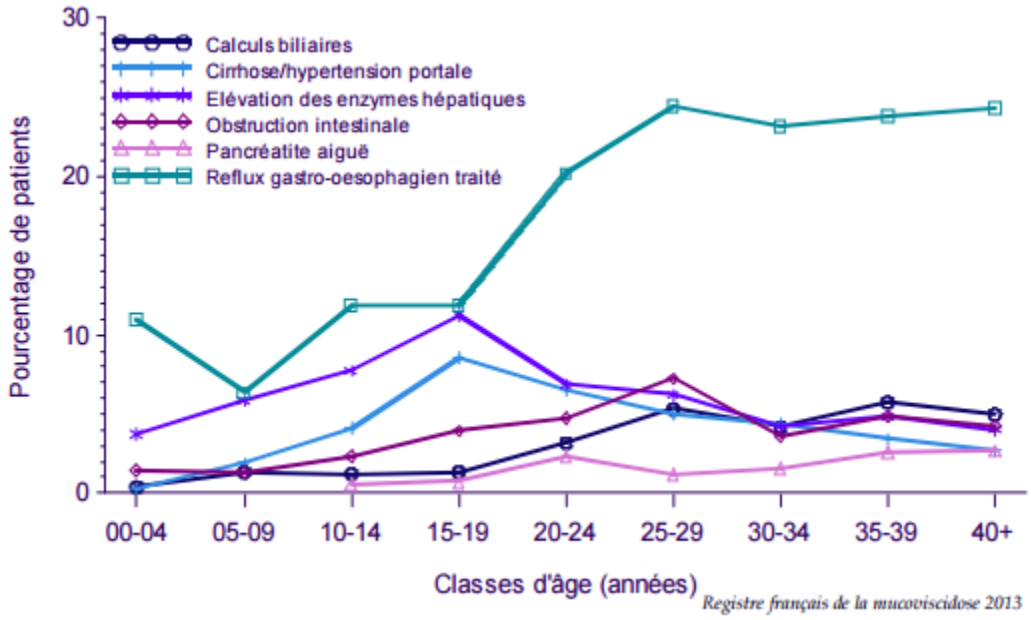


Figure 10 : Pathologies hépatiques et digestives par classes d'âge [38]

a) L'insuffisance pancréatique (IP) [1-2-12-13]

Le pancréas est responsable de deux types de sécrétion : une endocrine avec notamment la sécrétion d'insuline (hormone régulant la glycémie) et une sécrétion exocrine avec la production d'enzymes (suc pancréatique), dans l'intestin, déclenchée lors de l'ingestion des aliments pour en permettre une meilleure assimilation.

Le diagnostic de l'IP se fait via deux test : la stéatorrhée (= dosage des graisses dans les selles mesurées sur 3j consécutifs) et le dosage de l'élastase fécale (pathologique si <200µg/g de selles).

Près de 85 % des patients touchés par la mucoviscidose ont une insuffisance pancréatique exocrine, responsable d'une malabsorption des graisses… Les sécrétions pancréatiques, déshydratées, appauvries en bicarbonates et en enzymes (lipase, amylase et protéase), sont trop épaisses. Elles mènent à une accumulation de bouchons muqueux au niveau des canaux pancréatiques aboutissant à une obstruction canalaire proximale et à des lésions de dégénérescence du tissu pancréatique avec atrophie des acini. On observe alors, dans un deuxième temps, un déficit des sécrétions enzymatiques du pancréas.

Le pancréas possède également une fonction endocrine avec la production d'hormones. On en retrouve principalement quatre qui sont l'insuline, le glucagon, la somatostatine et le polypeptide pancréatique. Les ilots de Langerhans responsables notamment de la production d'insuline et de glucagon restent quant à eux longtemps épargnés.

Le mucus présent au sein du tractus intestinal favorise par ailleurs les stases (arrêt du transit), les alternances diarrhées/constipation, la malabsorption des nutriments et des vitamines.
L'atteinte pancréatique empêche également les aliments d'être correctement digérés.
De plus la déficience en enzyme pancréatique entraîne un retard de croissance staturo-pondérale suite à une mauvaise absorption des protéines, des graisses principalement et des vitamines liposolubles. Sans complément enzymatique, cette situation peut mener à de graves problèmes tels qu'une absence de tissu adipeux, une hypoprotéinémie, une perturbation du système nerveux et visuel causée par la déficience en vitamine A et E ou une déminéralisation osseuse résultant d'un manque en vitamine D.

Au niveau intestinal, elle est responsable de:

- diarrhée chronique, parfois graisseuse et particulièrement malodorante liée à la maldigestion des graisses et à la fermentation;
- douleurs abdominales; (d'origine multifactorielle : insuffisance pancréatique exocrine, déshydratation sécrétions, infections bactériennes, inflammation)
- pancréatite (inflammation aiguë ou chronique du pancréas qui se traduit par des douleurs au niveau de l'estomac irradiant dans le dos, des nausées et/ou des vomissements);plutôt chez les patients suffisants pancréatiques
- symptômes liés aux carences en vitamines liposolubles+++ A, D, E, K, comme un risque élevé d'ostéoporose en cas de carence en vitamine D;
- retards de croissance dus à la malnutrition.

b) La pancréatite aigüe [14]

Dans les formes atténuées de mucoviscidose, la fonction exocrine acineuse est conservée, mais la précipitation des sécrétions acineuses aboutit à des poussées répétées de pancréatite d'amont, latentes ou patentes. Elle se traduit principalement par des douleurs épigastriques et/ou des vomissements.

La PA de la mucoviscidose survient chez l'adulte jeune et l'adolescence suffisant pancréatique. Les récidives sont fréquentes (75 %). L'évolution vers l'IP exocrine est rare. La PA peut être dans certains cas le premier élément clinique aboutissant au diagnostic de mucoviscidose.

c) Manifestations gastro-intestinales [1-13-15]

1. Reflux gastro-œsophagien (RGO)

Le RGO touche environ 25% des patients souffrant de mucoviscidose. Il est primordial de le diagnostiquer car il contribue à la dégradation de l'état nutritionnel et est délétère pour les pathologies broncho-pulmonaires. Il est du à une relaxation inappropriée du sphincter inférieur de l'œsophage et peut être favorisé par la toux et la kinésithérapie.

2. Iléus méconial

La mucoviscidose peut affecter les sécrétions du tube digestif. La conséquence en est que le transit intestinal est ralenti.

Chez les nourrissons, cela se traduit par un méconium (premières selles) anormal et trop épais.

L'iléus méconial est une obstruction partielle ou complète de l'intestin, fréquemment de l'iléon, par un méconium (selle primitive) épaissi. C'est la manifestation la plus précoce dans la mucoviscidose. Dans les manifestations néonatales précoces, on retrouve également l'ictère cholestatique, la déshydratation hyponatrémique (notamment chez les nourrissons nés en été), la non reprise du poids de naissance par IPE et rare la PNI (Pneumopathie Néonatale) à staphylocoque doré.

Cet iléus méconial est révélateur de la maladie dans 10-15 % des cas. Il réalise un tableau d'occlusion aiguë dans les 48h suivant la naissance. Il peut se compliquer de péritonite méconiale (présence de calcifications sur les clichés radiographiés si la péritonite survient en anténatal). Dans la moitié des cas, les lavements évacuateurs sont inefficaces et il faut recourir à la chirurgie.

3. Syndrome d'obstruction intestinale distale (SOID)

Il correspond à un iléus méconial tardif avec des symptômes d'obstruction partielle ou complète de l'intestin. On estime que près de 25% des adolescents ou jeunes adultes atteints de mucoviscidose souffrent de ces épisodes.

Les principaux symptômes sont les douleurs abdominales répétées avec distension abdominale, ballonnements abdominaux, constipation et anorexie liée à une inappétence voire des nausées ou des vomissements.

4. Prolapsus rectal

On le retrouve chez près de 20% des patients de 2-3 ans.

Le prolapsus rectal est une complication classique mais non spécifique de la maladie. Il ne s'observe que chez les patients insuffisants pancréatiques et affecte surtout les jeunes enfants. Il survient principalement avant le diagnostic ou lorsque la prise d'enzymes pancréatiques est inadéquate. Des selles volumineuses, la malnutrition et les efforts de toux sont considérés comme des facteurs favorisants. En aigu, le prolapsus peut presque toujours être réduit manuellement.

La prescription d'une prise d'enzymes optimale suffit habituellement à faire disparaître cette complication. Une alimentation riche en fibres est parfois proposée lorsqu'il est lié à une constipation. Dans de rares cas, il peut être contributif d'administrer de l'acétylcystéine par voie orale.

5. Autres manifestations associées

Parmi les plus fréquentes, on retrouve :

-La constipation qui est fréquente

-L'intolérance aux protéines de lait de vache.

-La maladie cœliaque ou intolérance au gluten.

-La maladie de Crohn qui est 5 à 6 fois plus fréquente que dans la population normale.

-Le cancer du tube digestif plus fréquent chez les patients atteints de mucoviscidose.

-La sténose colique.

-L'appendicite qui semblerait tout de même être plus rares chez les patients atteints de mucoviscidose que dans la population normale. Néanmoins, il est fréquent qu'une masse soit palpable au niveau de la fosse iliaque droite. Il peut s'agir dans ce cas d'un mucocèle appendiculaire qui est une lésion rare de l'appendice caractérisée par l'accumulation de mucus dans la lumière appendiculaire. Il est secondaire, soit à une hypersécrétion de mucus, soit à une obstruction de la lumière appendiculaire.

d) Manifestations hépatiques [1-6-15]

L'absence de protéine CFTR dans les canaux biliaires peut entrainer une augmentation de viscosité de la bile et par conséquent entrainer une augmentation de la concentration de celle-ci responsable de l'obstruction de ces canaux. Cela entraine une lésion hépatique typique de la mucoviscidose : la cirrhose biliaire focale. L'accumulation au niveau des canaux biliaires conduit à une inflammation chronique et une fibrose.

Secondairement à cela, deux complications peuvent survenir :
-une hypertension portale
-une insuffisance hépatique, avec une augmentation du volume du foie (hépatomégalie) et une perturbation dans les enzymes sécrétées.

Enfin on peut observer d'autres signes hépatiques liés à l'épaississement de la bile :
-un ictère cholestatique persistant chez le nouveau-né
-une cirrhose biliaire focale (CBF) dans 10 à 15% des cas. Elle résulte de l'accumulation des sécrétions épaissies à l'intérieur des canaux biliaires. Elle constitue ainsi le stade initial de la maladie et peut évoluer en cirrhose biliaire multi-lobulaire (CML).
-des lithiases vésiculaires retrouvées chez ¼ des patients. Elles sont le plus souvent asymptomatiques.

e) Retard staturo-pondéral [1-15]

Il est fréquent chez les patients atteints de mucoviscidose. Il est principalement du à une malnutrition qui est responsable de l'accélération de la dégradation de la fonction respiratoire et de l'aggravation du pronostic vital.
Il existe d'autres facteurs en plus de la malabsorption des graisses et des protéines, comme une plus grande demande calorique suite au combat de l'infection ou encore un travail plus important de la respiration qui entraine une dépense énergétique accrue.
On estime que les besoins énergétiques du patient atteint de mucoviscidose sont augmentés de 120% par rapport à la normale.
D'abord pondéral, puis statural, il s'accompagne classiquement d'un appétit accru, au moins tant que l'insuffisance respiratoire n'est pas trop sévère.

3) Atteinte ORL [1-6]

Elle est représentée principalement par la présence de polypes nasaux, retrouvés chez 6-20% des patients. Elle est quasi constante mais la symptomatologie est rare même si on retrouve au niveau de sinus les mêmes germes présents dans les bronches. Elle peut être responsable ou s'accompagner de sinusite chronique qui touche quasiment la totalité des patients.

L'atteinte de l'appareil auditif reste rare même si elle peut subvenir à la suite de la prise de certains antibiotiques, notamment les aminosides.

4) Autres atteintes [1-12-16-17-18]

a) Le Diabète [1-16-17]

	Classes d'âge (années)										
	00-04	05-09	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40+	Total	%
Effectif total	*746*	*958*	*891*	*815*	*815*	*677*	*504*	*348*	*521*	*6275*	.
Diabète tous types (traité ou non par insuline)	2	12	42	129	195	212	174	142	158	1066	17.0 %
Diabète non traité par insuline	.	3	10	29	44	40	29	31	35	221	3.5 %
Diabète traité par insuline	2	9	32	104	154	178	148	113	125	865	13.8 %
Complications dégénératives du diabète	.	.	1	.	4	5	12	7	6	35	0.6 %

Registre français de la mucoviscidose 2013

Tableau 4 : Répartition du diabète et des complications dégénératives du diabète. [38]

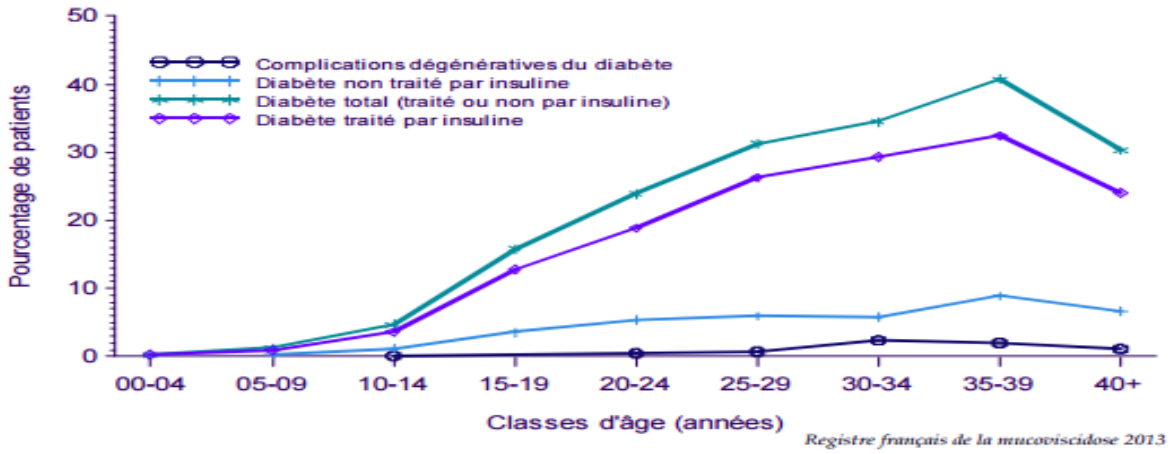


Figure 11 : Diabète et complications dégénératives du diabète, par classes d'âge. [38]

Dans la mucoviscidose le diabète est un mélange des deux formes classiques de diabète : le diabète de type 1 dit « insulino-dépendant » et le diabète de type 2 dit « insulino-résistant ».
Il est dû à un manque de sécrétions d'insuline par destruction progressive des ilots de Langerhans, par la fibrose du pancréas, responsable de l'apparition d'une hyperglycémie progressive qui mène à terme au diabète.

Dans ce diabète particulier, il n'y a pas de phénomène d'auto-immunité. Les îlots de Langerhans sont détruits en totalité : les cellules bêta qui fabriquent l'insuline et les cellules alpha qui fabriquent le glucagon sont toutes deux détruites, ce qui diminue le risque d'avoir une acidocétose.
En conséquence, les anomalies de la glycémie s'aggravent lentement. Il y a d'abord l'apparition d'une intolérance au glucose qui est une phase silencieuse, qui se traduit par la montée anormale de la glycémie après un repas ou après une hyperglycémie provoquée par voie orale ou HGPO, puis des années après arrive le diabète.
L'évolution vers le diabète peut s'accélérer en cas d'événements qui créent une résistance à l'action de l'insuline : surinfections respiratoires, alimentation hypercalorique par sonde nutritive, traitement corticoïde…

L'apparition d'un diabète est une complication fréquente chez les patients atteints de mucoviscidose : rare dans l'enfance, il atteint entre 30 et 50% des patients à partir de 30 ans. Il peut avoir des conséquences sérieuses et aggraver la mucoviscidose. C'est important qu'il soit dépisté précocement et bien pris en charge.

Le dépistage au stade d'intolérance au glucose, dès 10 ans, est systématique et il est important car il permet de mettre en place des actions visant à ralentir le passage vers le diabète confirmé.
Il peut être souhaitable de le pratiquer plus tôt dans les formes graves de la maladie ou en présence de signes évocateurs (amaigrissement, retard de croissance, exacerbation des infections).
L'apparition des signes de diabète (glycosurie, polyphagie, fatigue excessive, amaigrissement, polyurie, polydipsie) s'accompagnent d'une aggravation de l'état nutritionnel : perte de calories dans les urines, par la glycosurie (des centaines de calories peuvent être perdues dans les urines), responsable d'une perte de poids.
De plus, il y a une aggravation de l'état respiratoire : l'hyperglycémie et la carence en insuline diminuent les défenses contre les infections.

Enfin, comme dans les autres formes, ce diabète peut entrainer des complications classiques du diabète : des complications micro vasculaires (neuropathies, rétinopathies et néphropathies) et des complications macro vasculaires (pathologies vasculaires et cardiaques).
Au stade d'intolérance au glucose, le traitement proposé peut être oral ou dans certains cas sous forme d'injections d'insuline. L'activité physique et l'équilibre alimentaire constituent des atouts majeurs pour ralentir l'évolution vers le diabète.

b) Les atteintes rhumatologiques [1-18]

1. Les manifestations articulaires

Les patients atteints de mucoviscidose sont couramment touchés par : une ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique (OAHP) qui est responsable de douleur le long des os longs, d'un hippocratisme digital et de symptômes articulaires (articulations gonflées et douloureuses, paresthésies) ; et une arthropathie qui correspond à une mono ou polyarthrite qui touche préférentiellement les genoux et qui s'accompagnent de douleurs pendant 5 à 7 jours qui répondent bien aux AINS.
En général, les arthralgies apparaissent après 20 ans et évoluent suite aux poussées infectieuses.
Il est également possible de rencontrer de véritables arthrites de la mucoviscidose.

2. Les troubles musculo-squelettiques

Dans la mucoviscidose, les troubles posturaux semblent être liés à l'évolution de l'atteinte pulmonaire, les épisodes de toux répétés conduisant à une fatigue prononcée ainsi que des désordres musculaires.
Les principales déformations thoraco-vertébrales rencontrées dans la mucoviscidose sont une cyphose dorsale, un thorax asthénique ainsi qu'un enroulement et une surélévation des épaules.
On retrouve également la présence de déformations scoliotiques.
Toutes ces déformations sont accompagnées de douleurs thoraciques qui ressemblent souvent à des points de côté et qui sont engendrés par des quintes de toux et exacerbés par l'inspiration.

3. Ostéoporose

Avec l'augmentation de l'espérance de vie, on observe chez les patients atteints de mucoviscidose l'apparition d'ostéoporose caractérisée par une fragilité excessive du squelette suite à une diminution de la densité osseuse et à une modification de la microarchitecture osseuse.
Ces patients présentent 2 fois plus de fractures périphériques, 10 fois plus de fractures au niveau des côtes et 1000 fois plus de tassements vertébraux que la population normale. A noter que ces fractures mettent en danger l'état de santé du patient, la toux et l'expectoration étant diminués, les poumons sont alors plus vulnérables et peuvent s'infecter.
Cette ostéopénie responsable de l'ostéoporose semble augmenter avec la sévérité de la maladie mais aussi à cause d'une diminution de l'absorption digestive de calcium, d'une carence en vitamine D, d'un retard pubertaire ainsi que par la prise de corticoïdes, la vit D et K participant à l'ostéosynthèse.

c) La déshydratation [1-12]

La mucoviscidose entraine une perte accrue en eau et en sel. De ce fait, les patients atteints de mucoviscidose doivent maintenir une bonne hydratation complétée par des apports en sel conséquents afin d'obtenir des sécrétions bronchiques moins épaisses, moins collantes, plus facile à drainer et à expectorer et diminuer les risques de constipation.

On considère qu'un patient doit boire 2 à 3 L d'eau par jour ainsi qu'un supplément de 2 à 6g de sel par jour par rapport à un individu sain, le sel étant indispensable à l'efficacité de l'hyperhydratation (les besoins en eau et en sel devant être reconsidérés en cas de forte chaleur ou d'activité sportive intense).

Le risque d'une déshydratation grave est d'autant plus important que les personnes atteintes de mucoviscidose ne ressentent pas correctement la soif et peuvent au contraire avoir un dégout de l'eau, voire des vomissements ce qui aggrave encore la déshydratation.

Le ministère de la santé a d'ailleurs mise en place un document mettant en avant les recommandations concernant l'alimentation et l'hydratation en cas de forte chaleur pour les personnes atteintes de mucoviscidose afin d'éviter la déshydratation des patients et les conséquences qui peuvent survenir par la suite. (Voir Annexe 1/Fiche 2 et Annexe 2).

Deuxième partie : Prise en charge de la mucoviscidose

I. Au plan respiratoire [1-6-7-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-38]

La prise en charge pulmonaire de la mucoviscidose a deux principaux objectifs :

- ✓ Lutter contre l'encombrement bronchique notamment par la kinésithérapie respiratoire
- ✓ Traiter les surinfections bronchiques

	Classes d'âge (années)										
	00-04	05-09	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40+	Total	%
Effectif total	*746*	*958*	*891*	*815*	*815*	*677*	*504*	*348*	*521*	*6275*	.
Aérosolthérapie*	348	738	772	714	675	533	374	255	371	4780	76.2 %
AINS	11	25	50	54	30	19	20	5	22	236	3.8 %
Azithromycine	73	247	392	406	450	396	286	205	250	2705	43.1 %
Oxygénothérapie	2	8	18	31	55	47	37	35	54	287	4.6 %
Corticoïdes oraux	11	35	75	98	118	145	135	93	128	838	13.4 %
Ventilation nasale	1	5	21	26	41	31	20	20	42	207	3.3 %

Registre français de la mucoviscidose 2013

Tableau 5 : Thérapeutiques à visée respiratoire. [38]

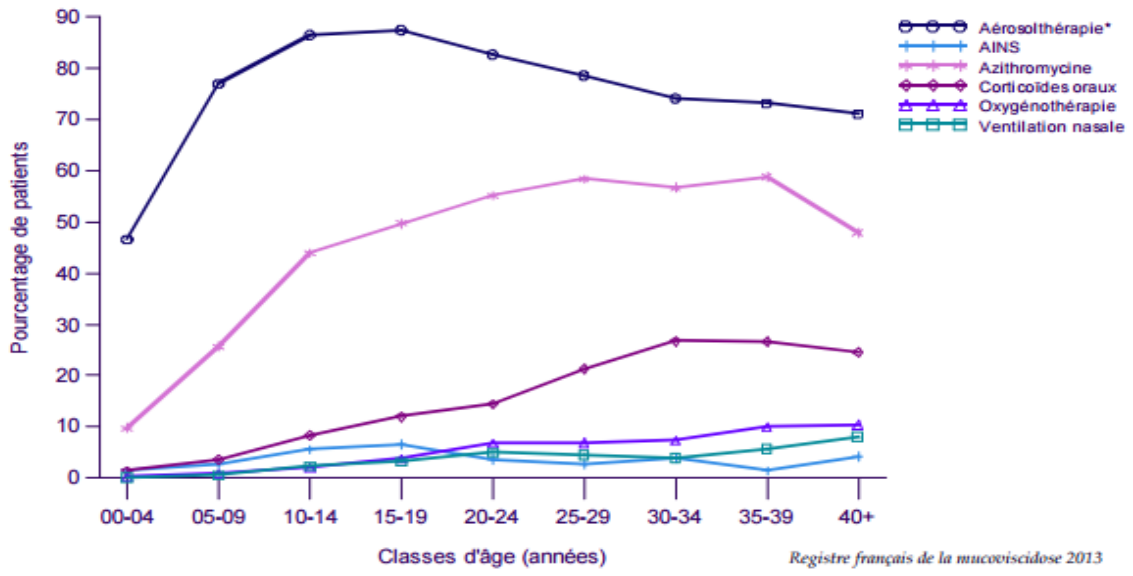


Figure 12 : Thérapeutiques à visée respiratoire par classes d'âge. [38]

1) L'antibiothérapie [19-20-21-22]

a) Principes généraux

Si les mécanismes de la colonisation bactérienne ne sont pas totalement élucidés, certaines mesures contribuent à l'éviter ou tout au moins à la retarder.
La mucoviscidose perturbe les défenses naturelles, ce qui rend les patients qui en souffrent particulièrement fragiles aux infections respiratoires. Un dépistage régulier des bactéries et des cures d'antibiotiques intensives sont nécessaires afin de maintenir une bonne fonction pulmonaire et de prévenir ou de diminuer les périodes de maladie.
Dans la mucoviscidose, trois principaux germes deviennent pathogènes et sont à l'origine des surinfections bronchiques : Staphylocoque doré, Haemophilus influenzae et Pseudomonas aeruginosa ou pyocyanique (on retrouve également une 4ème colonisation par Burkholderia cepacia beaucoup plus rare).

Les premiers germes à coloniser l'appareil respiratoire sont le Staphylocoque et l'Haemophilus. C'est plus tard vers l'âge de 8 à 10 ans en moyenne qu'apparait une colonisation par Pseudomonas aeruginosa qui marque souvent un tournant dans l'évolution et la prise en charge de la maladie.

L'utilisation d'un traitement antibiotique repose sur deux critères : l'importance de la colonisation (>10^5 CFU/mL) et l'état clinique du patient et notamment toutes infections même virales doivent inciter à traiter les germes présents dans les expectorations.
En cas d'infection même sans symptôme, des antibiotiques doivent parfois être prescrits. Ils sont administrés soit par la bouche (sirop, comprimés), soit par aérosol, soit par voie intraveineuse. La découverte de germes indésirables dans l'examen des sécrétions bronchiques expectorées (ECBC) justifie la prescription d'antibiotiques.
Quel que soit le germe en cause, il existe certaines règles concernant le traitement antibiotique des patients atteints de mucoviscidose :

- Le choix des antibiotiques dépend de l'antibiogramme, éventuellement du pouvoir bactéricide sur la ou les bactéries prédominantes, enfin de la gravité de la maladie ;
- Il est fonction de l'émergence potentielle des résistances au cours des traitements successifs ;
- La durée de l'antibiothérapie par voie orale ne doit pas être inférieure à 14 jours ;
- Les antibiotiques administrés par voie intraveineuse sont utilisés en association par cure de 14 à 21 jours ;

- Les posologies sont souvent plus élevées en raison du raccourcissement de la demi-vie des médicaments et de l'augmentation du volume de distribution dans la mucoviscidose et correspondent rarement à l'AMM des produits, elles sont également modifiées par l'état nutritionnel du patient et par la gravité de la maladie ;
- La posologie des aminosides est adaptée en fonction des dosages sanguins effectués à chaque cure ;
- La répétition des cures antibiotiques nécessite une surveillance des toxicités hépatiques, rénales et auditives.

b) Principaux antibiotiques anti staphylococciques

Dans le cas du traitement antibiotique de SA, le choix de l'antibiothérapie dépend du fait que ce dernier soit ou non sensible à la méticilline.

En cas d'infections à SASM (Staphylococcus aureus sensible à la méticilline), on choisit le traitement en fonction de la sensibilité du germe. SASM est sensible à de nombreux antibiotiques (voir tableau suivant). On peut recommander l'oxacilline ou la cloxacilline en première intention, associée ou non à l'acide fusidique. Les résistances à l'érythromycine augmentent parallèlement à l'utilisation des macrolides.
L'acide fusidique et la rifampicine ne doivent jamais être utilisés en monothérapie en raison du risque d'émergence de souches résistantes à ces molécules. Le traitement recommandé en première intention est une bêta-lactamine per os, associée ou non à l'acide fusidique, sans pour autant qu'il y ait de protocole thérapeutique précis.
En cas d'allergie à la pénicilline, l'association acide fusidique–rifampicine est proposée. En cas d'infection concomitante à SA et à HI, l'association amoxicilline-acide clavulanique est proposée.
En ce qui concerne l'administration, la voie orale est recommandée dans la plupart des cas. Cependant, la voie IV pourra être utilisée en cas d'exacerbations sévères.

En cas d'infections à SARM (Staphylococcus aureus résistant à la méticilline), les antibiotiques les plus souvent actifs sont la pristinamycine et la rifampicine. La bithérapie pristinamycine-rifampicine est recommandée en première intention.
Les alternatives comprennent également les glycopeptides, vancomycine et téicoplanine dont on surveillera les taux sériques ainsi que le linézolide (qui ne possède pas d'AMM avant 18 ans).

En cas d'infections mixtes à SA et PA, l'antibiothérapie doit être dirigée contre les 2 germes afin d'éviter l'émergence de l'un ou de l'autre.

A noter que les nébulisations de vancomycine (hors AMM) ne sont pas recommandées en raison des risques et de la gravité de l'émergence de souches de staphylocoques et d'entérocoques résistantes à la vancomycine.

Nom	Classe pharmaco-thérapeutique	Posologie proposée en mg/kg par jour	Nombre de prises par jour	Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses	Conformité à l'AMM*	Disponibilité (-V : ville, -H : Hôpital)
Acide fusidique (FUCIDINE®)	Fusidanines	30 à 60 (E)** Maxi 1500mg/j 1000 à 1500mg/j (A)	2 à 3	-surveiller la fonction hépatique -surveiller la NFS -utiliser toujours en association	=	V
Amoxicilline+ Acide Clavulanique (AUGMENTIN®)	Amino-pénicillines	100 (E) Maxi 3000mg/j (E) (A)	2 à 3		=	V
Céfalexine (KEFORAL®, CEPOREXINE®)	Céphalo-sporines de 1ère génération	50 (E) 100 (A)	3	-surveiller la fonction rénale si association avec aminosides -réduire la posologie si IR	>	V
Ciprofloxacine (CIFLOX®, UNIFLOX®)	Fluoroquinolones	30 (E) Maxi 1500mg/j (E) (A)	2 à 3	-faire attention a l'apparition d'arthro-myalgies et/ou tendinopathies achilléennes qui nécessitent l'arrêt du traitement	=	V
Erythromycine (ERY®, EGERY®, ERYTHROCINE®)	Macrolides	50 (E) Maxi 3000mg/j (E) (A)	2	-surveiller fonction hépatique, rénale et cardiaque	=	V
Linézolide (ZYVOXID®) (AMM si âge> 18 ans)	Oxazolidinones	1200mg/j	2	-Surveiller NFS et plaquettes→ arrêt si signes de myélosuppression	=	H
Minocycline (MESTACINE®, MYNOCINE®)	Tétracyclines	4 (si>8ans) 100à 200mg/j (A)	2	-Dyschromies ou hypoplasies dentaires définitive <8ans -attention à la photosensibilisation et aux troubles vestibulaires fréquents	=	V
Oxacilline (BRISTOPEN®), Cloxacilline (ORBENINE®)	Pénicillines du groupe M Isoxazolyl-pénicillines	100 à 150 (E) 4 à 6g/j (A)	3 à 4		>	V
Pristinamycine (PYOSTACINE®)	Synergistines	75 (E) (A) Maxi 4000mg/j	2	-utilisation plutôt antagoniste avec macrolides et lincosanides	=	V
Rifampicine (RIFADINE®) (toujours en association)	Rifamycines	30 (E) 900 à 1200mg/j (A)	2	-NFS, bilan hépatique et rénale au préalable puis à J8 et J30 puis régulièrement -Intervalle de 12H avec les azolés	=	V

*AMM : autorisation de mise sur le marché ; = : posologie conforme à celle de l'AMM ; > : posologie supérieur à celle de l'AMM.** (A) : chez l'adulte ; (E) : chez l'enfant.

Tableau 6 : Principaux antibiotiques antistaphyloccociques utilisés per os dans la mucoviscidose.(22)

Nom	Classe pharmaco-thérapeutique	Posologie proposée en mg/kg par jour	Nombre de prises par jour	Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses	Conformité à l'AMM*	Disponibilité (-V : ville, -H : Hôpital)
Amikacine (AMIKACINE®)	Aminosides	35 (E) 1 à 1.5 g/j (A) selon la fonction rénale	1 à 3	-surveiller les fonctions rénales et auditives (taux résiduels) -administration de la dose en 1 seule injection quotidienne réduit la néphrotoxicité -réduire la posologie si IR	>	H
Amoxicilline+ Acide Clavulanique (AUGMENTIN®)	Amino-pénicillines	200(E) 2 à 12 g/j (A) Maxi 1200 mg acide clav /j et 200mg/injection (A)	2 à 3	-Association synergique avec les aminosides mais ne pas mélanger dans le même flacon	=	V
Ciprofloxacine (CIFLOX®)	Fluoroquinolones	30 (E) 400 à 1200 mg/j (A) Maxi 1200 mg/j (E) (A)	2 à 3	-Faire attention a l'apparition d'arthro-myalgies et/ou tendinopathies achilléennes qui nécessitent l'arrêt du traitement	=	H
Linézolide (ZYVOXID®) (AMM si âge> 18 ans)	Oxazolidinones	1200mg/j	2	-Surveiller NFS et plaquettes→ arrêt si signes de myélosuppression	=	H
Oxacilline (BRISTOPEN®)	Pénicillines du groupe M Isoxazolyl-pénicillines	300	3 à 4	-Nombreuses incompatibilités physico-chimiques → ne pas mélanger avec d'autres produits dans les flacons de perfusion	>	V
Rifampicine (RIFADINE®)	Rifamycines	30 (E) 900 à 1200 mg/j (A)	2	-NFS, bilan hépatique et rénale au préalable puis à J8 et J30 puis régulièrement -Intervalle de 12H avec les azolés	=	V (mais prescription hospitalière)
Téicoplanine (TARGOCID®)	Glycopeptides	20	1 à 2	-Surveiller les fonctions rénales et auditives pendant le traitement -surveiller les associations avec aminosides et médicaments néphrotoxiques ou ototoxiques	>	H
Vancomycine (VANCOCINE®)	Glycopeptides	40 (E) 2000mg/j (A)	4	-Idem Téicoplanine	=	H
Tobramycine (NEBCINE®)	Aminosides	15 (E) 10-12 (A)	1 à 3	-Idem Amikacine -présence de sulfites pouvant provoquer choc anaphylactique lors 1ère injection	>	V

Tableau 7 : Principaux antibiotiques antistaphyloccociques utilisés par voie IV dans la mucoviscidose.(22)

c) Principaux antibiotiques anti-pyocyaniques

L'infection à PA constitue un tournant évolutif péjoratif de la mucoviscidose : l'objectif est de retarder le plus possible la primocolonisation.
Les antibiotiques disponibles sont utilisés soit seuls, soit en association, par voie orale (tableau 8), IV (tableau 10) ou inhalée (tableaux 9.1 et 9.2) selon le stade et la gravité de l'infection, à des doses élevées éventuellement hors AMM.

La stratégie antibiotique dépend du stade de l'infection et doit être adaptée à chaque patient en fonction de son état clinique et fonctionnel, des données bactériologiques, de l'efficacité des traitements antérieurs, de l'observance et de l'âge.

Lors de la primocolonisation, le traitement doit être précoce et intensif afin de retarder le passage à la chronicité, stade à partir duquel l'éradication de PA est impossible.
Le protocole classique recommande l'association de 2 antibiotiques bactéricides par voie IV pendant 14 à 21 jours (bêta-lactamine + aminoside), suivie ou non d'aérosols de colistine pendant 3 à 6 mois. Les bêta-lactamines sont prescrites en 3 à 4 injections quotidiennes ou en perfusion continue (Ceftazidime). Le choix de la Ceftazidime en perfusion continue se justifie par ses résultats cliniques satisfaisants et sa bonne tolérance veineuse. L'aminoside le plus utilisé est la Tobramycine en dose unique journalière de moindre toxicité.
Ce premier traitement IV est réalisé à l'hôpital. L'efficacité est contrôlée de façon rapprochée, si possible mensuellement, par un ECBC. Une nouvelle cure IV est indiquée en cas de cultures positives.

Lors du passage de l'infection à la chronicité, le traitement antibiotique a pour but de diminuer l'inoculum bactérien, d'espacer les exacerbations et de ralentir la dégradation fonctionnelle respiratoire. Le traitement antibiotique s'associe à un renforcement de la prise en charge globale du patient.

Pour le traitement des exacerbations, il est recommandé d'utiliser la voie IV. Le choix des antibiotiques est fonction du dernier antibiogramme et des réponses thérapeutiques antérieures. Une bithérapie est recommandée afin d'éviter l'émergence de souches résistantes. On préconise l'association d'une bêta-lactamine et de Tobramycine pendant au moins 14 jours.
Pour le traitement systématique de l'infection chronique, il est généralement mis en place des cures antibiotiques IV tous les 3 mois.

Le traitement d'entretien par les antibiotiques inhalés est une alternative efficace, validée pour la Tobramycine, par cure de 28 jours avec un nébuliseur approprié, suivie de 28 jours sans traitement. Ce schéma est possible à partir de l'âge de 6 ans avec une posologie de 300 mg 2 fois par jour.
Ce traitement est maintenu tant qu'il existe un bénéfice clinique, la durée de traitement validée par l'AMM étant de 96 semaines. Des signes minimes d'aggravation clinique ou fonctionnelle respiratoire doivent faire recourir à une cure IV d'antibiotiques. Les cures systématiques IV trimestrielles gardent une place en cas de difficultés d'observance du traitement inhalé ou chez certains patients mieux stabilisés par les cures IV répétées, sans qu'une règle soit établie.
Le recours à la Ciprofloxacine per os en intercure peut être envisagé lorsque les cures IV se rapprochent.
L'association de Cotrimoxazole à la Ciprofloxacine n'est pas justifiée, compte tenu de la résistance naturelle de PA au Cotrimoxazole et de la sélection possible de variants de SA à colonies naines. Les macrolides, dont l'Azithromycine, sont une alternative dans le traitement de l'infection chronique du fait de leur action sur les facteurs de virulence de PA, de leur activité anti-inflammatoire et d'une action possible sur CFTR (indication hors AMM).
La poursuite du traitement doit être réévaluée à 3 mois.

Il faut favoriser, si possible, les traitements à domicile. La mise à disposition de diffuseurs portables et de « sets » de perfusion prêts à l'emploi facilite la pratique ambulatoire. Le capital veineux des patients doit au maximum être respecté et la mise en place de dispositifs à chambre implantable est facilement indiquée.

Nom	Classe pharmaco-thérapeutique	Posologie proposée en mg/kg par jour	Nombre de prises par jour	Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses	Conformité à l'AMM*	Disponibilité (-V : ville, -H : Hôpital)
Ciprofloxacine (CIFLOX®) (AMM si âge>5ans)	Fluoroquinolones	30 (E) 1 à 1.5g/j (A) Maxi 1500mg/j (E) (A)	2	-Faire attention a l'apparition d'arthro-myalgies et/ou tendinopathies achilléennes qui nécessitent l'arrêt du traitement	=	H
Azithromycine (ZITHROMAX®, ORDIPHA®) (Hors AMM chez l'enfant)	Macrolides	250 à 500mg/j <40kg 250mg 3fois/semaine >40kg 500mg 3fois/semaine	1	-surveiller fonction hépatique, rénale et cardiaque	>	V

Tableau 8 : Principaux antibiotiques utilisés per os dans l'infection à PA (22).

Nom	Classe pharmaco-thérapeutique	Posologie proposée en mg/kg par jour	Nombre de prises par jour	Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses	Conformité à l'AMM*	Disponibilité (-V : ville, -H : Hôpital)
Tobramycine (TOBI®)	Aminosides	600mg/j	2	-cycle de 28j de traitement puis 28j sans traitement…	=	V
Aztréonam (CAYSTON®)	Monobactames	225mg/j	3	-espacer les prises de 4h minimum	=	V (mais prescription initiale hospitalière)
Colistine (COLIMYCINE®)	Polypeptides cycliques ou Polymyxines	1 à 6 millions d'unités/j	2 à 3		Hors AMM	V

Tableau 9.1: Principaux antibiotiques utilisés par voie inhalée en aérosol dans l'infection à PA (22).

Depuis peu de temps de nouvelles formes pharmaceutiques par voie inhalée sont apparues. Celles-ci se présentent sous forme de poudres sèches permettant ainsi une plus grande liberté pour les patients quant à la prise de leurs traitements.

Nom	Classe pharmaco-thérapeutique	Posologie proposée en mg/kg par jour	Nombre de prises par jour	Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses	Conformité à l'AMM*	Disponibilité (-V : ville, -H : Hôpital)
Tobramycine (TOBI PODHALER®)	Aminosides	224mg/j	2	-cycle de 28j de traitement puis 28j sans traitement…	=	V
Colistine (COLOBREATHE®)	Polypeptides cycliques ou Polymyxines	250mg/j	2		=	V

Tableau 9.2 : Principaux antibiotiques utilisés par voie inhalée en poudre dans l'infection à PA (22).

Nom	Classe pharmaco-thérapeutique	Posologie proposée en mg/kg par jour	Nombre de prises par jour	Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses	Conformité à l'AMM*	Disponibilité (-V : ville, -H : Hôpital)
Ticarcilline (TICARPEN®) (+/- acide clavulanique ; CLAVENTIN®)	Carboxypénicillines	250 (E) 400 (A) Maxi 15g/j (A) (Maxi 20 mg/kg/j acide clav (E) et 1200mg/j acide clav (A))	3 à 4	-Surveiller l'ionogramme si traitement prolongé (kaliémie notamment) -nombreuses incompatibilités physico-chimiques	= (A) > (E)	H
Pipéracilline (+ Tazobactam TAZOCILLINE®, AMM si >12 ans)	Uréidopénicillines	300 (E) 200(A) Maxi 12g/j (A)	3 à 4	-Surveiller l'ionogramme si traitement prolongé (kaliémie notamment) -nombreuses incompatibilités physico-chimiques (notamment avec le bicarbonate)	=	V (mais prescription hospitalière)
Ceftazidime (FORTUM®, FORTUMSET®)	Céphalosporines de 3ème génération	200-250 Maxi 12g/j	3 ou en perfusion continue (avec dose de charge)		>	V
Aztréonam (AZACTAM®) (AMM chez adulte)	Monobactames	150-200 Maxi 12g/j (A)	3	-Utiliser avec précautions si allergie aux β-lactamines	>	V
Imipénème (TIENAM®)	Carbapénèmes	75 à 100 Maxi 4g/j	3	-Incompatibilités physico-chimiques avec les lactates	>	V (mais prescription hospitalière)
Meropénème (MERONEM®) (hors AMM chez l'enfant)	Carbapénèmes	120 à 160 Maxi 6g/j	3 à 4	-Utiliser avec précautions si allergie aux β-lactamines	>	V
Tobramycine (NEBCINE®)	Aminosides	15	1 à 3	-Idem Amikacine -présence de sulfites pouvant provoquer choc anaphylactique lors 1ère injection	>	V
Amikacine (AMIKACINE®)	Aminosides	35 (E) Maxi 20mg/kg/j (A) Dose totale <1.5g	1 à 3	-surveiller les fonctions rénales et auditives (taux résiduels) -administration de la dose en 1 seule injection quotidienne réduit la néphrotoxicité -réduire la posologie si IR	>	H
Ciprofloxacine (CIFLOX®)	Fluoroquinolones	30 (E) 400 à 1200 mg/j (A) Maxi 1200 mg/j (E) (A)	2 à 3	-Faire attention a l'apparition d'arthro-myalgies et/ou tendinopathies achilléennes qui nécessitent l'arrêt du traitement	=	H
Colistine (COLIMYCINE®)	Polymyxines	0.1-0.15 million d'unités/kg/j	2 à 3	-Surveiller la fonction rénale	>	V

Tableau 10: Principaux antibiotiques utilisés par voie IV dans l'infection à PA (22).

2) La kinésithérapie [19-23]

Dès la naissance ou dès que le diagnostic de mucoviscidose est évoqué, la kinésithérapie est mise en place même en l'absence de signes respiratoires. Il s'agit d'un traitement de fond qui sera pratiqué toute au long de la vie du patient.

Le but de la kinésithérapie respiratoire consiste à désencombrer les bronches afin de limiter la perte en capacités respiratoires des patients.

Selon l'atteinte respiratoire le nombre de séances peut varier de 2-3 séances par semaine dans les cas les plus légers de la maladie à 2-3 quotidiennes dans les cas les plus graves. En moyenne le nombre de séances est d'une séance quotidienne.

La kinésithérapie intervient aussi pour prévenir et corriger les troubles posturaux qui peuvent s'installer avec l'évolution de la maladie.

La kinésithérapie ne se pratique pas seulement au cours des séances de kinésithérapie encadrées par un professionnel, elle doit être permanente et préventive pour mieux éviter l'aggravation de la maladie. Elle doit ainsi être pratiquée par les patients eux-mêmes et par tous ceux qui les entourent qui sont maintenant formés aux différentes techniques via les kinésithérapeutes des CRCM.

Il est donc important que la pratique de la kinésithérapie soit maintenue tout au long de la vie du patient et qu'elle soit pratiquée régulièrement afin d'éviter le risque d'apparition et d'installation d'une obstruction bronchique à bas bruit.

3) L'activité physique [18-19]

En complément de la kinésithérapie respiratoire, la pratique d'un sport adapté favorise le drainage bronchique et permet de maintenir une bonne musculation permettant aux patients d'être plus résistants aux différentes infections.

Les effets positifs du sport chez les sujets atteints de mucoviscidose ne sont plus, aujourd'hui, sujets de controverse comme ils ont pu l'être auparavant. L'activité physique était alors considérée comme dangereuse et plutôt déconseillée car considérée comme augmentant le risque de complications de la maladie.

Parmi les sports conseillés on retrouve : la marche, la course, le tennis, le football, la natation (à condition qu'elle soit pratiquée dans des lieux surveillés sur le plan bactériologique)… ; les sports exposants à des barotraumatismes sont quant à eux déconseillés (plongée sous-marine, sports pratiqués à une altitude>2500m).

On considère actuellement que plus la tolérance à l'effort est élevée, plus l'évolution de la maladie est retardée et plus l'espérance de vie est allongée.

De plus, le sport est un facteur très important d'intégration dans la société. Si le sport ne peut remplacer les séances de « kiné » il contribue tout de même grandement à les optimiser.

4) L'aérosolthérapie [6-19-24]

L'aérosolthérapie consiste en la projection dans les voies respiratoires de substances, sous forme de fines particules, solides ou liquides, en dispersion dans l'air ou dans un gaz. Les particules inhalées doivent être suffisamment fines afin de rester en suspension et pouvoir atteindre l'arbre bronchique.

Le but de l'aérosolthérapie est de liquéfier le mucus présent dans les poumons mais aussi de diffuser des antibiotiques directement au niveau pulmonaire.

Ce type de traitement présente de nombreux avantages notamment pour les patients atteints de mucoviscidose car il permet une meilleure efficacité du traitement puisque le médicament est déposé directement au niveau des bronches et donc, en contact direct avec le mucus anormal.

De plus, l'efficacité recherchée est beaucoup plus rapide car le traitement arrive directement au niveau de la zone à traiter et n'a pas besoin d'être assimilé pour passer dans la circulation sanguine afin d'être transporté jusqu'à l'organe cible ce qui représente un réel avantage dans la mucoviscidose puisque les capacités d'assimilation et le volume de distribution sont différents par rapport à la population normale et puisqu'il est des fois impossible de passer par la voie orale si le patient est sondé ou si les antibiotiques par voie IV sont mal supportés.

Enfin cela permet de limiter les effets indésirables puisque contrairement aux autres médicaments il n'y a pas besoin d'augmenter les posologies afin d'avoir un effet par voie systémique puisque l'effet s'effectue ici directement en local.

Il existe différents types d'appareils, pour assurer un effet optimal en cas de mucoviscidose. Il existe différents types d'aérosols : les aérosols doseurs pressurisés (sprays) utilisés avec ou sans chambre d'inhalation, les inhalations de poudre sèche et les nébuliseurs.

Parmi les nébuliseurs utilisés on retrouve les nébuliseurs pneumatiques et les nébuliseurs à tamis vibrant.

L'efficacité d'un aérosol dépend de la quantité de médicament qui va se déposer au niveau des poumons. Pour cela, l'appareil aérosol doit produire une quantité importante de particules de diamètre compris entre 0,5 et 5µm afin d'atteindre les petites bronches et les alvéoles. Il ne doit pas modifier la concentration du médicament pendant la nébulisation et il doit être assez puissant c'est-à-dire nébuliser un volume important par rapport au volume total de solution placée dans la cuve.

Il faut donc choisir un appareil adapté aux médicaments inhalés (mucolytiques, bronchodilatateurs, anti-inflammatoires, antibiotiques), tenant compte de la taille des particules émises, de la déposition des médicaments dans les poumons, de la durée d'une séance, des aspects pratiques de l'appareil (entretien, poids, bruit…). Pour cela il est donc important que le médecin prescrive non seulement la posologie des médicaments mais également le type d'appareil aérosols après avoir pris en compte la nature et l'ensemble des éléments ci-dessus.

Le succès du traitement dépend beaucoup de la technique d'inhalation. Une bonne éducation à cette technique et des mises au point régulières peuvent améliorer considérablement l'efficacité du traitement :

- une position assise, dos et tête bien droits, pour que ni le tuyau, ni la trachée ne fassent des courbes inutiles qui vont bloquer l'avancée de l'aérosol
- la respiration doit être : régulière, idéalement exclusivement par la bouche, calme, sans inspiration brusque ni trop rapide, ce qui favoriserait une déposition des médicaments dans les grosses bronches, et non dans les petites comme cela est souhaitable ample, un peu au-dessus d'une respiration normale, mais sans faire d'inspirations ou d'expirations maximales, pour éviter l'essoufflement.

Les principaux médicaments utilisés par inhalations sont : les fluidifiants, les bronchodilatateurs et les antibiotiques.

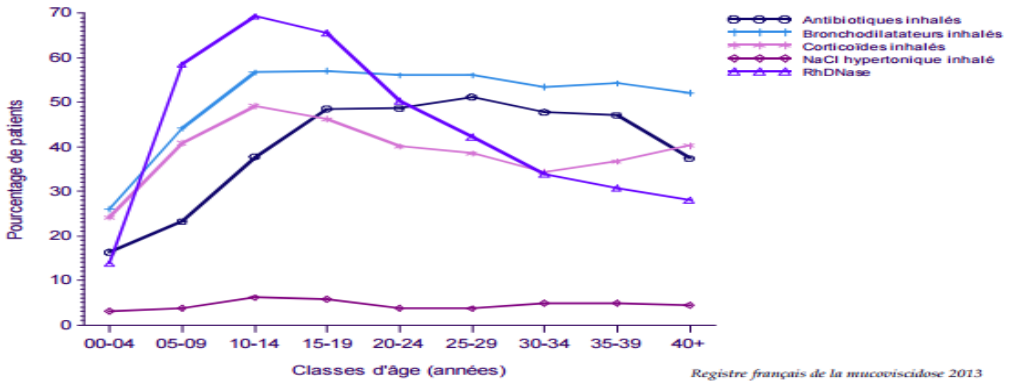


Figure 13 : Produits administrés en aérosolthérapie par classes d'âge. [38]

	Classes d'âge (années)										
	00-04	05-09	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40+	Total	%
Effectif total	*794*	*949*	*868*	*795*	*816*	*655*	*479*	*320*	*469*	*6145*	.
Patients sous aérosolthérapie*	348	738	772	714	675	533	374	255	371	4780	76.2 %
Antibiotiques inhalés, dont :	122	223	337	396	397	347	241	164	195	2422	38.6 %
- *Tobramycine*	72	125	236	249	243	204	117	69	64	1379	22.0 %
- *Colistine*	73	126	191	230	217	186	124	94	126	1367	21.8 %
- *Aztréonam*	.	3	10	14	23	33	23	5	22	133	2.1 %
Bronchodilatateurs inhalés	194	423	506	465	457	380	270	189	272	3156	50.3 %
Corticoïdes inhalés	181	392	439	377	327	261	173	128	210	2488	39.6 %
NaCl hypertonique inhalé	23	36	55	47	31	25	25	17	23	282	4.5 %
RhDNase	103	561	618	535	410	286	171	107	146	2937	46.8 %

* Par nébulisation, spray et/ou poudre

Registre français de la mucoviscidose 2013

Tableau 11 : Produits administrés en aérosolthérapie. [38]

a) Les fluidifiants [1-6-25]

1. PULMOZYME® (RhDNase)

Egalement appelée dornase alpha, cette enzyme obtenue par génie génétique est une protéine recombinante humaine, identique à la désoxyribonucléase humaine endogène qui hydrolyse l'ADN extracellulaire (notamment celui des leucocytes retrouvés dans le mucus) donc qui réduit l'encombrement bronchique et améliore la clairance muco-ciliaire des sujets atteints de mucoviscidose. En d'autres termes, elle fluidifie les sécrétions bronchiques qui sont alors plus facilement expectorées.

Elle est indiquée et présente une AMM dans le traitement de l'encombrement bronchique afin d'améliorer les fonctions respiratoires des patients atteints de mucoviscidose de plus de 5 ans et dont la capacité vitale forcée (CVF) est supérieure ou égale à 40% de la valeur attendue.
Le PULMOZYME® se présente sous la forme d'une solution pour inhalation par nébulisation, claire et incolore, sous forme d'ampoules à usage unique qui doivent être conservée impérativement au frigo, disponible en pharmacie de ville.
Cette solution s'administre à l'aide d'un nébuliseur pneumatique ou à tamis vibrant à raison d'une séance de nébulisation par jour. La posologie est d'une à deux séances par 24h à raison d'une ampoule par séance.
Afin d'améliorer l'efficacité, la nébulisation de la dornase alpha est généralement précédée d'une séance de physiothérapie de drainage bronchique. Mis à part une raucité de la voix et d'occasionnels rashs cutanés, la tolérance est excellente.

2. Le sérum salé hypertonique

La nébulisation de solutions salines hypertoniques (à 3% pour les bronchiolites du nourrisson et à 7%) exerce un effet osmotique sur les voies aériennes provoquant un influx d'eau en direction de la surface épithéliale permettant ainsi de rendre le mucus moins visqueux et plus facilement détachable. Cette fluidification de la muqueuse permet d'améliorer la clairance mucociliaire et les fonctions pulmonaires (transitoirement avec une augmentation de la CV), de réduire le taux d'exacerbations infectieuses et diminuer le nombre de nouvelles colonisations bactériennes.
Il est indiqué et présente une AMM chez les patients de plus de 6 ans atteints de mucoviscidose dont le VEMS est supérieur ou égal à 40% de la valeur théorique et en cas d'échec ou d'intolérance au PULMOZYME®. Il est également possible de combiner les deux.
Ainsi on peut utiliser le MUCOCLEAR®, solution stérile de chlorure de sodium pour nébulisation à 6%, utilisable en cas d'échec ou d'intolérance au PULMOZYME® ; et le SALITOL®, solution stérile de chlorure de sodium à 7% pour nébulisation utilisée chez les patients atteints de mucoviscidose en cas d'échec ou en complément du traitement avec PULMOZYME®. Ils sont tous deux disponibles en pharmacie de ville.
L'administration est habituellement effectuée 2fois/j par un nébuliseur pneumatique ou à tamis vibrant. La présence d'effets indésirables fréquents tels que la toux et le bronchospasme font qu'un test de tolérance doit être effectué antérieurement à la prescription. La concentration tolérée la plus élevée est administrée au long cours. L'administration d'un bronchodilatateur avant la nébulisation permet une réduction de l'incidence de bronchospasme.

3. Les mucolytiques ou mucorégulateurs

Les mucolytiques permettent de fluidifier le mucus et par conséquent de réduire l'encombrement pulmonaire. Ils permettent donc de faciliter l'expectoration et d'améliorer la respiration en empêchant le mucus de rester accrocher et donc de diminuer le nombre d'infections et de colonisations bronchiques.

Néanmoins ces médicaments sont aujourd'hui sujets de controverse puisque certaines études tendent à dire que ces médicaments fluidifieraient trop les sécrétions les rendant encore plus difficiles à expectorer. De plus, ces traitements pris per os seraient inutiles sur la rhéologie spécifique du mucus de la mucoviscidose.

Ces médicaments se présentent sous différentes formes :

-Aérosol : MUCOMYST® solution (N-acétylcystéine) se présentant sous forme d'ampoule de 5 mL disponible en pharmacie de ville et utilisée à raison de 1 à 2mL dilué par instillation ou en aérosol (dans un volume équivalent de sérum physiologique ou d'eau distillée) ; ou le MUCOFLUID (Mesna) qui se présente en ampoule de 3mL utilisé de la même façon que le MUCOMYST® mais qui est une réserve hospitalière.

-Par voie orale : de nombreuses spécialités existent tels que EXOMUC®, FLUIMUCIL®, MUCOMYST ® (Acétylcystéine), BRONCHOKOD®, RHINATHIOL® (Carbocystéine), SURBRONC® (Ambroxol) existant sous forme de sachets ou de sirop à raison de 2 à 3 prises par jour.

Les principaux effets indésirables rencontrés étant essentiellement des troubles digestifs, cédant en réduisant les posologies, et un risque de liquéfaction excessive des sécrétions bronchiques.

Ces médicaments, étant très acides pour les voies respiratoires et digestives, peuvent être utilisés sur une période de traitement courte (<5j) mais ne sont pas recommandés comme traitement dans la mucoviscidose.

b) Les bronchodilatateurs et les corticoïdes [6]

1. Les bronchodilatateurs

Ces médicaments permettent un relâchement des muscles lisses bronchiques et par conséquent une augmentation du calibre des bronches permettant ainsi de traiter les bronchospasmes.
Ces traitements sont utilisés en prévention de l'effort, une demi-heure avant l'effort. Ils permettent également de traiter les crises d'asthme pouvant accompagner la mucoviscidose.
On retrouve principalement deux grandes familles :

- Les β2 mimétiques de courte durée d'action existant sous forme d'inhalateur, de solution pour nébuliseur ou bien en forme injectable IV ou SC. Parmi ces β2 mimétiques on retrouve le Salbutamol (VENTOLINE®, AIROMIR®, VENTILASTIN®, SALBUMOL®) utilisé à raison de 1 à 2 bouffées de 100µg pouvant être répétées après quelques minutes, et la Terbutaline (BRICANYL®) dont la posologie est d'une inhalation de 500µg lors d'une exacerbation pouvant comme pour le Salbutamol être renouvelée après plusieurs minutes. Petite particularité pour la Terbutaline qui existe aussi sous forme orale en comprimé à libération prolongée de 5mg (dans la même classe et sous la même forme on retrouve le Bambutérol (OXEOL®) qui est un précurseur de la Terbutaline et qui existe en comprimés de 10 et 20mg).
- Les β2 mimétiques de longue durée d'action existant sous forme d'inhalation de poudre sans gaz propulseur ou sous forme d'aérosol. Dans cette catégorie de médicaments on retrouve principalement 3 molécules :
  - le Formoterol (FORADIL®) seul ou en association avec des corticoïdes, avec le Béclométhasone (INNOVAIR®) ou avec le Budésonide (SYMBICORT®), qui sont sous forme d'inhalateur doseur.
  - Le Salmétérol (SEREVENT®) qui peut lui aussi être associé à un corticoïde : le Fluticasone (SERETIDE®). Ces deux médicaments existent sous forme d'inhalateur doseur simple ou Diskus.
  - L'Indacatérol (ONBREZ®, OSLIF®) qui existe sous forme d'inhalateur avec gélules.

Ces molécules sont toutes utilisées à raison d'une ou deux prises par jour et sont disponible en pharmacie de ville.
Tous les β2 mimétiques, qu'ils soient de courte ou de longue durée d'action, présentent les mêmes effets indésirables à savoir de rares céphalées, vertiges, palpitations, tachycardie, tremblements, nausées, vomissements et crampes musculaires.

2. Les corticoïdes

Ils sont utilisés pendant les périodes d'exacerbations afin d'améliorer la fonction pulmonaire et de réduire l'hyperactivité bronchique, le rôle recherché étant l'activité anti-inflammatoire.

(a) Les corticoïdes inhalés

Ils sont utilisés en continu dans le traitement de fond de l'asthme et agissent en améliorant la clairance mucociliaire. Ils sont souvent associés aux β2 mimétiques à longue durée d'action.

Comme pour les β2 mimétiques, on retrouve principalement des formes en aérosol doseurs, en poudre sèche mais aussi des suspensions pour générateur d'aérosol.

Les trois principales molécules sont :

- Le Béclométhasone (BECLOJET®, QVAR®, BECOTIDE®, MIFLASONE® sous forme d'aérosol-doseur ; BECLOSPIN® en suspension pour nébulisation).
- Le Budésonide (MIFLONIL®, NOVOPULMON® sous forme de poudre à inhaler ; PULMICORT® existant en aérosol-doseur, en poudre ou en suspension pour nébulisation).
- Le Fluticasone (FLIXOTIDE® existant en aérosol doseur ou poudre pour inhalation).

Ces molécules, dosées de 50 à 500 µg/dose et disponibles en pharmacie de ville, sont utilisées à raison de 1-2 bouffées par prise 2 à 4 fois par jour.

Afin de permettre une efficacité optimale du dispositif, il faut bien respecter le mode d'emploi : agiter l'appareil, expirer complètement, puis mettre l'embout buccal entre les lèvres, fond de la cartouche orienté vers le haut et inspirer par la bouche aussi profondément que possible en déclenchant la pulvérisation puis retenir sa respiration pendant quelques secondes, se rincer la bouche et avaler un verre d'eau afin de minimiser le risque de candidose oro-pharyngée pouvant être responsable d'une malnutrition et d'une perte de poids.

On pourra également conseiller une chambre d'inhalation s'il y a des problèmes de coordination main-poumon notamment chez l'enfant de -6 ans.

(b) Les corticoïdes par voie orale et IV

En plus de leur utilisation en cas de non amélioration clinique après 14 jours de traitement antibiotiques et de corticoïdes inhalés, les corticoïdes par voir IV et oraux sont utilisés dans l'aspergillose broncho-pulmonaire. A noter que des bolus IV de corticoïdes peuvent être utilisés dans les exacerbations sévères.

Certaines études ont également mis en évidence l'efficacité de la prise de façon prolongée des corticoïdes oraux sur l'inflammation mais ont également démontrées que leurs emplois à long terme favorisaient les infections à pyocyanique chronique.

Il faut toutefois utiliser ces molécules avec précautions au vue des effets indésirables comme les retards de croissance, anomalies de métabolisme du glucose pouvant être délétères notamment chez les patients atteints de mucoviscidose. Ces effets indésirables sont surtout retrouvés pour les formes orales et IV.

Il faut également faire attention en cas de prises de corticoïdes à long terme qui peuvent favoriser l'apparition d'une insuffisance des glandes surrénales. En cas de prises prolongées de corticoïdes par voie orale, lors de l'arrêt de la corticothérapie ou en cas de suspicion d'insuffisance surrénalienne, il faudra surveiller le taux de cortisol en faisant un dosage entre 7h et 9h du matin (intervalle ou le taux de cortisol est le plus élevé). Si une insuffisance surrénalienne aigüe est détectée à l'arrêt des corticoïdes, il faudra mettre en place un traitement à base d'hydrocortisone afin de relancer la production surrénalienne. La dose conseillée est comprise entre 1 et 2 mg/kg/j chez l'enfant et de 1 mg/kg/j chez l'adulte en cure n'excédant pas 2 semaines sauf dans l'ABPA avérée ou la durée du traitement peut être beaucoup plus longue avec une diminution rapide et surtout progressive des doses pour éviter l'insuffisance surrénalienne aigue. Il semble utile de conseiller un contrôle de la glycémie postprandiale pendant la durée du traitement.

3. Mannitol (BRONCHITOL®) (26)

Il est indiqué dans la mucoviscidose chez les adultes âgés de 18 ans et plus en tant que traitement d'appoint d'une prise en charge thérapeutique standard optimale (BRONCHITOL® et PULMOZYME® peuvent être associés).

Le mécanisme d'action exact n'est pas établi mais le Mannitol inhalé peut modifier les propriétés viscoélastiques du mucus, augmenter l'hydratation de la couche de liquide périciliaire et augmenter la clairance du mucus des sécrétions retenues grâce à l'activité mucociliaire. Il s'agit d'un sucre responsable d'un effet osmotique en attirant l'eau dans les voies respiratoires. Une toux productive peut contribuer à éliminer les crachats.

Il s'agit d'un médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle disposant d'une AMM depuis le 13 avril 2012.

L'initiation du traitement par BRONCHITOL (400 mg) devra être réalisée sous la supervision et la surveillance d'un médecin ou d'un professionnel de santé ayant reçu une formation appropriée et disposant de l'équipement nécessaire pour réaliser une spirométrie, surveiller la saturation sanguine en oxygène (SpO2), traiter un bronchospasme aigu ainsi que mettre en route une réanimation.

La posologie du traitement régulier ne sera prescrite qu'après le test d'initiation du traitement (*voir annexe*). Chez les patients recevant plusieurs traitements par voie inhalée, l'ordre d'administration recommandé est le suivant:

1. Bronchodilatateur (administré 5 à 15 minutes avant BRONCHITOL).
2. BRONCHITOL
3. Physiothérapie/exercice
4. Dornase alfa (le cas échéant)
5. Antibiotiques inhalés (le cas échéant)

La dose recommandée de BRONCHITOL est de 400 mg deux fois par jour soit 10 gélules à inhaler à l'aide du dispositif d'inhalation deux fois par jour le matin et le soir, la dose du soir étant prise 2 à 3 heures avant le coucher.

5) Les traitements anti-inflammatoires [6]

a) Les AINS (ibuprofène)

Ils permettent de réduire l'inflammation provoquée par les polynucléaires neutrophiles. Ils ne sont cependant pas recommandés dans la mucoviscidose faute d'études réalisées afin d'évaluer le bénéfice risque.

L'ibuprofène est très efficace sur l'inflammation et notamment sur les arthropathies mais il faut surtout faire très attention à sa très grande toxicité rénale et faire attention à l'utiliser avec la bonne dose sinon une apparition d'effet pro inflammatoire peut survenir.

En effet, les effets indésirables de ces molécules sont nombreux : épistaxis, brulures d'estomac, hémorragie digestive et insuffisance rénale notamment en cas d'association avec un traitement aminoside.

Seul l'Ibuprofène est actuellement utilisé.

b) L'Azithromycine (ZITHROMAX®)

Il s'agit d'une molécule faisant partie de la famille des macrolides qui sont des substances ayant des effets anti-inflammatoires permettant de réduire la production de cytokines pro-inflammatoires des polynucléaires, de diminuer la sécrétion de mucus et empêchant l'adhérence de Pseudomonas aeruginosa. Tous cela permettant de diminuer la dégradation des fonctions respiratoires et surtout de diminuer le nombre d'exacerbations.

Cependant certaines études montrent que chez certains patients sévèrement atteints, un effet délétère peut être constaté avec une aggravation des fonctions respiratoires.

Il faut donc vérifier la tolérance au traitement après instauration de celui-ci et arrêter le traitement en cas d'aggravation des fonctions respiratoires.

Dans tous les cas, la poursuite du traitement doit être réévaluée à 3 mois.

La posologie recommandée dans cette indication est de 250mg 3 fois/semaine si <40kg et 500mg 3fois/semaine si>40kg.

Ses principaux effets indésirables sont les troubles digestifs et quelques risques d'hépatites.

6) La vaccination [27-28-29-30]

Les recommandations vaccinales chez les patients atteints de mucoviscidose comportent les vaccins du calendrier vaccinal : DTCP (Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, Poliomyélite), HiB (Haemophilus influenzae b), BCG (tuberculose), ROR (rougeole, oreillons, rubéole) et des recommandations particulières concernant les vaccinations contre la grippe, le pneumocoque, les hépatites A et B, et la varicelle.

Âge des personnes jamais vaccinées / Vaccins contre :	Personnes concernées	Schémas de vaccination et délais minimum entre les doses	Rappel suivant	Nombre total de doses
1 - 5 ans				
Diphtérie (D), Tétanos (T), Polio (P), Coqueluche acellulaire (Ca)	Tous	0, 2 mois, 8–12 mois	6-7 ans **(ou ≥ 2 ans après le premier rappel)**	4
Haemophilus influenzae b (Hib)	Tous			1
Hépatite B	Tous	0, 1 ou 2 mois, 6 mois		3
Méningocoque C (vaccin conjugué)	Tous			1
Pneumocoque (vaccin conjugué)	Enfants âgés de 12 à 23 mois	0, 2 mois (intervalle d'au moins 2 mois entre les doses)		2
Rougeole (R), Oreillons (O), Rubéole (R)	Tous	0, 1 mois		2
6 - 10 ans				
Diphtérie (D), Tétanos (T), Polio (P), Coqueluche acellulaire (Ca)	Tous	0, 2 mois, 8-12 mois	11-13 ans **(ou ≥ 2 ans après le premier rappel)**	4
Hépatite B	Tous	0, 1 ou 2 mois, 6 mois		3
Méningocoque C (vaccin conjugué)	Tous			1
Rougeole (R), Oreillons (O), Rubéole (R)	Tous	0, 1 mois		2

Age des personnes jamais vaccinées / Vaccins contre :	Personnes concernées	Schémas de vaccination et délais minimum entre les doses	Rappel suivant	Nombre total de doses
11 - 15 ans				
D T Polio Coqueluche acellulaire (Ca)	Tous	0, 2 mois, 8-12 mois	À 25 ans : dTcaPolio	4
Hépatite B	Tous	0, 6 mois		2
Méningocoque C (vaccin conjugué)	Tous			1
Papillomavirus (HPV)	Toute jeune fille de 11 à 14 ans révolus	0, 6 mois / 0, 1, 6 mois / 0, 2, 6 mois, selon âge et vaccin utilisé		2 ou 3
Rougeole (R), Oreillons (O), Rubéole (R)	Tous	0, 1 mois		2
≥ 16 ans				
d T Polio (d)[1] 1ère dose avec ca[2]	Tous	0, 2 mois, 8-12 mois	À 25 ans : dTcaPolio ou dTPolio si dernier ca < 5 ans	4
Méningocoque C (vaccin conjugué)	Tous jusqu'à l'âge de 24 ans révolus			1
Papillomavirus (HPV)	Jeunes femmes de 15 à 19 ans révolus	0, 1 ou 2 mois, 6 mois selon âge et vaccin utilisé		3
Rougeole (R), Oreillons (O), Rubéole (R)	Tous nés depuis 1980	0, 1 mois		2
Rougeole (R), Oreillons (O), Rubéole (R)[3]	Femmes nées avant 1980 en âge de procréer			1

[1] dTPolio : vaccin combiné diphtérie tétanos, poliomyélite avec une dose réduite d'anatoxine diphtérique (d).
[2] dTcaPolio : vaccin combiné diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche avec des doses réduites d'anatoxine diphtérique (d) et d'antigènes coqueluchéux (ca).
[3] Dans le cadre du rattrapage de la vaccination contre la rubéole pour les femmes en âge de procréer.

	Vaccins contre :	18-24 ans	25 ans	35 ans	45 ans	65 ans	> 65 ans
Recommandations générales	Diphtérie (d), Tétanos (T), Poliomyélite (P)		Rappel dTcaP[1] ou dTP si dernier rappel de dTcaP < 5 ans		Rappel dTP	Rappel dTP	Rappel dTP à 75, 85 ans…
	Coqueluche acellulaire (ca)						
	Grippe					1 dose annuelle	
Rattrapage	Coqueluche acellulaire (ca)		1 dose dTcaPolio chez l'adulte jusqu'à **39 ans révolus**, n'ayant pas reçu de rappel à 25 ans				
	Méningocoque C (vaccin conjugué)	1 dose[2]					
	Papillomavirus humains (HPV) chez jeunes femmes	3 doses selon le schéma 0, 1, 6 mois ou 0, 2, 6 mois (**jeunes femmes jusqu'à l'âge de 19 ans révolus**)					
	Rougeole (R), Oreillons (O), Rubéole (R)	Atteindre 2 doses au total chez les personnes nées depuis 1980					
	Rubéole				1 dose de ROR chez les femmes non vaccinées		
Populations particulières et à risque	Coqueluche acellulaire (ca)	Cocooning[3] : Personnes non vaccinées depuis l'enfance : 1 dose de dTcaPolio[1]. Pour les personnes antérieurement vaccinées à l'âge adulte et à nouveau en situation de cocooning, revaccination si la dernière dose de vaccin coqueluchéux date de plus de 10 ans (**délai minimal d'un mois** entre 1 dose de dTPolio et 1 dose de dTcaPolio)					
	Grippe	1 dose annuelle si risque particulier[4]					
	Hépatite A	2 doses selon le schéma : 0, 6 mois si exposition à un risque particulier[5]					
	Hépatite B	3 doses selon le schéma : 0, 1, 6 mois si exposition à un risque particulier[6]. Pour certains cas particuliers, *cf. infra*[7]					
	Méningocoque ACYW (conjugué)	1 dose au contact d'un cas[8]					
	Méningocoque B	2 doses à un mois d'intervalle chez les personnes ayant un déficit en complément ou en properdine, recevant un traitement anti-C5A ou aspléniques et chez les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques					
	Pneumocoque	Pour les adultes à risque élevé d'infection invasive à pneumocoque[9], voir les différents schémas vaccinaux et tableau (paragraphe 2.11)					
	Varicelle	2 doses[10] si risque particulier					

Nota bene : les vaccins indiqués sur fond jaune existent sous forme combinée. Encadrés verts : co-administration possible.

Tableaux 12,13 et 14: Vaccinations obligatoires et recommandées en fonction de l'âge.(29)

Les vaccins vivants atténués ne sont pas contre-indiqués, mais doivent être réalisés avant une éventuelle transplantation pulmonaire. Le développement de nouveaux vaccins contre les infections à *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* et Virus respiratoire syncitial (VRS) représente un enjeu important pour ces patients.

Outre les vaccins obligatoires et recommandés à l'ensemble de la population, deux vaccins sont particulièrement importants et recommandés dans la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose :

-pour les nourrissons, on retrouve le SYNAGIS® (Palivizumab). Il s'agit du premier traitement indiqué dans la prévention des infections respiratoires basses graves dues au virus respiratoire syncytial (VRS), nécessitant une hospitalisation chez les enfants à risque élevé d'infection à VRS :

* Enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et âgés de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS.

* Enfants de moins de 2 ans qui ont nécessité un traitement pour dysplasie broncho-pulmonaire au cours des 6 derniers mois.

* Enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique.

La posologie de Palivizumab recommandée est de 15 mg/kg, administrée une fois par mois pendant les périodes à risque d'infections communautaires à VRS. Chez les enfants hospitalisés avec une infection à VRS et traités par le Palivizumab, il est recommandé, pour réduire le risque de ré-hospitalisation, de poursuivre l'administration mensuelle des doses de Palivizumab pendant toute la durée de l'épidémie à VRS.

Ce traitement est un médicament à prescription médicale obligatoire et il est extrêmement onéreux. Néanmoins, malgré son utilité, les familles et les médecins doivent lutter chaque année avec les caisses d'assurance maladie afin que ces derniers prennent en charge le remboursement du traitement en intégralité, le prix de ce dernier étant de plusieurs centaines d'euros.

-le vaccin contre l'Influenzavirus ou virus de la grippe (AGRIPPAL®, FLUARIX®, FLUARIXTETRA®, IMMUGRIP®,INFLUVAC®,OPTAFLU®,VAXIGRIP®).

Le virus de la grippe sévit habituellement d'octobre à mars. Parce qu'il évolue chaque année, il est indispensable de s'en protéger et de se faire vacciner chaque année.

Au-delà de la fièvre, de la fatigue intense et des courbatures bien connues, la grippe saisonnière peut entraîner des complications graves pour les personnes à risque :

*infection pulmonaire bactérienne grave (ou pneumonie),

*aggravation d'une maladie chronique déjà existante (diabète, insuffisance respiratoire, cardiaque ou rénale, mucoviscidose…).

C'est pourquoi le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) recommande la vaccination pour :

- les personnes de 65 ans et plus,
- les personnes atteintes de certaines maladies chroniques,
- les femmes enceintes,
- les personnes souffrant d'obésité. Pour toutes ces personnes, le vaccin est gratuit.

7) L'oxygénothérapie [31]

Avec l'avancée de la maladie et au vue de la dégradation pulmonaire, les patients finissent par avoir besoin d'une oxygénothérapie à court (<15h/j) ou à long terme (>15h/j). Elle est prescrite lors de l'apparition d'une insuffisance respiratoire chronique grave avec une hypoxémie persistante lors des périodes de surinfections bronchiques.

En général, lors de l'instauration du traitement on utilise des bouteilles de 2 tailles différentes : une grande utilisée au domicile et une petite permettant la mobilité de la personne.

L'oxygénothérapie de longue durée est indiquée si :

-PaO2 ≤ 55 mm/Hg ou SaO2 ≤ 90 % sous air ambiant ;

- ou désaturation artérielle nocturne (SaO2 ≤ 90 % plus de 10 % de la durée de l'enregistrement) ;

-ou hypoxémie de repos < 60 mm Hg avec HTAP.

Une oxygénothérapie transitoire et/ou une oxygénothérapie de déambulation (si désaturation d'effort avec SaO2 < 85 %) peuvent être indiquées, en particulier au cours d'une exacerbation.

8) La greffe pulmonaire [1-7-32-33-34]

	Toutes années confondues	En 2013
LISTE D'ATTENTE DE GREFFE	Tous inscrits	Inscrits en 2013
Nb de patients	**152**	**101**
Age moyen (années)	27.9	27.7
Ages extrêmes (années)	8.4-61.5	8.4-61.5
Décédés sur liste d'attente	2	2
TRANSPLANTATION	Tous greffés*	Transplantés en 2013
Nb de patients	**638**	**101**
Organes :		
- bi-poumons - N (%)	571 (89.5 %)	85 (84.2 %)
- foie - N (%)	19 (3.0 %)	1 (1.0 %)
- rein - N (%)	31 (4.9 %)	4 (4.0 %)
- autre organe - N (%)	9 (1.4 %)	2 (2.0 %)
Greffes combinées :		
- cœur / poumon - N (%)	30 (4.7 %)	1 (1.0 %)
- cœur / poumon / foie - N (%)	2 (0.3 %)	
- bi-poumons / foie - N (%)	19 (3.0 %)	6 (5.9 %)
- bi-poumons / rein - N (%)	4 (0.6 %)	1 (1.0 %)
- foie / rein - N (%)	2 (0.3 %)	
- autre greffe combinée - N (%)	6 (0.9 %)	1 (1.0 %)
Age moyen (années)	32.5	28.5
Ages extrêmes (années)	8-61.8	8.4-61.5
Décédés post-greffe en 2013	24	8

Registre français de la mucoviscidose 2013

* 48 patients ont eu 2 greffes ou plus.

Tableau 15 : Caractéristiques des patients sur liste d'attente et transplantés. [38]

Elle constitue la dernière alternative possible lorsque l'atteinte pulmonaire est trop avancée et menace la vie du patient.

Elle est, dans la grande majorité des cas, bi-pulmonaires, la greffe uni pulmonaire n'étant pas souhaitable au vue du risque de contamination du greffon avec le poumon restant. Le reste des greffes sont des greffes cardio-pulmonaires qui sont réalisées uniquement lorsqu'il existe une atteinte cardiaque associée mais dans la majorité des cas le cœur des patients atteints de mucoviscidose est en bon état, sans hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

Les éléments retenus qui justifient l'inscription d'un patient sur la liste d'attente de transplantation pulmonaire sont :

- Un VEMS <30% de la valeur théorique
- Une hypoxémie (PaO2< 60mmHg justifiant une oxygénothérapie à domicile) et/ou une hypercapnie (PaCO2> 45mmHg)
- Le risque que représentent certaines complications
- Des contraintes thérapeutiques majeures
- Un profil évolutif défavorable avec une altération croissante de la qualité de vie

Si le patient est infecté par le germe Burkholderia Cepacia, la greffe ne pourra avoir lieu que si le genomovar (=désigne des souches qui sont phylogénétiquement différentiables, mais sont phénotypiquement indifférenciables) le permet car selon celui-ci la mortalité post-greffe peut être augmentée.

Après la greffe, on s'aperçoit que le VEMS atteint 70 à 80% en moyenne avec une prise de poids franche et une remusculation.

Toutefois ces effets spectaculaires doivent être à relativiser car la période post greffe peut être à l'origine de complications notamment par la présence d'une immunité diminuée rendant le patient plus à risque d'être infecté.

Le traitement médicamenteux après une greffe pulmonaire comporte 4 groupes de médicaments.

*Ceux destinés à prévenir le rejet du greffon (traitement immunosuppresseur) ;

*Ceux destinés à prévenir certaines infections opportunistes (antibiotiques, antifongiques, antiviraux) ;

*Ceux nécessaires pour combattre les éventuels effets secondaires du traitement immunosuppresseur (antihypertenseur, hypocholestérolémiant, prévention ou traitement de l'ostéoporose...) ;

*Les médicaments des différentes atteintes non pulmonaires de la maladie initiale.

Les principaux médicaments immunosuppresseurs sont : la ciclosporine (NEORAL®), le tacrolimus (PROGRAF®), l'azathioprine (IMUREL®), le mycophénolate (CELLCEPT®, MYFORTIC®), l'évérolimus (CERTICAN®), le sirolimus (RAPAMUNE®) et les dérivés de la cortisone (prednisolone, prednisone, SOLUPRED®, CORTANCYL®)

Leur rôle est de faire accepter le greffon par le système immunitaire responsable de la défense de l'organisme.

Néanmoins, ces traitements présentent de nombreuses contraintes pour les patients. Ce sont des traitements à prendre à vie, à heures fixes, qui présentent une interaction avec de nombreux autres médicaments y compris la phytothérapie. Il faut également supprimer le pamplemousse de son alimentation (interférence avec le traitement) et en cas de vomissement dans l'heure suivant la prise des immunosuppresseurs, reprendre de nouvelles doses. Au delà d'une heure, l'absorption a pu se faire, ne pas prendre de nouvelles doses.

Outre les contraintes, ces traitements présentent une grande toxicité. Tous ces médicaments immunosuppresseurs, indispensables au maintien en fonction du greffon pulmonaire ont en commun d'augmenter le risque de survenue d'infections notamment virales, fongiques ou bactériennes ainsi que le risque d'apparition de cancers dit viro-induits, en plus de leur toxicité personnelle.

Toute affection digestive qui met en péril l'absorption de ces médicaments expose au risque de rejet aigu. On fera donc particulièrement attention en cas de nausées, vomissements, diarrhées.
L'autre problème majoritairement rencontré est la pénurie de greffons qui rend les délais d'attente pour la greffe assez longs, ces délais étant alors délétères pour la santé des patients. La mort par rejet restant également habituelle.

Les progrès des techniques chirurgicales, de l'anesthésie et des traitements contre le rejet et les infections sont constants, permettant une amélioration de la fonction du greffon à long terme.
En 2015, le bénéfice de la greffe sur l'espérance de vie et la qualité de vie ne fait aucun doute. Il a progressé depuis 10 ans et va encore augmenter.

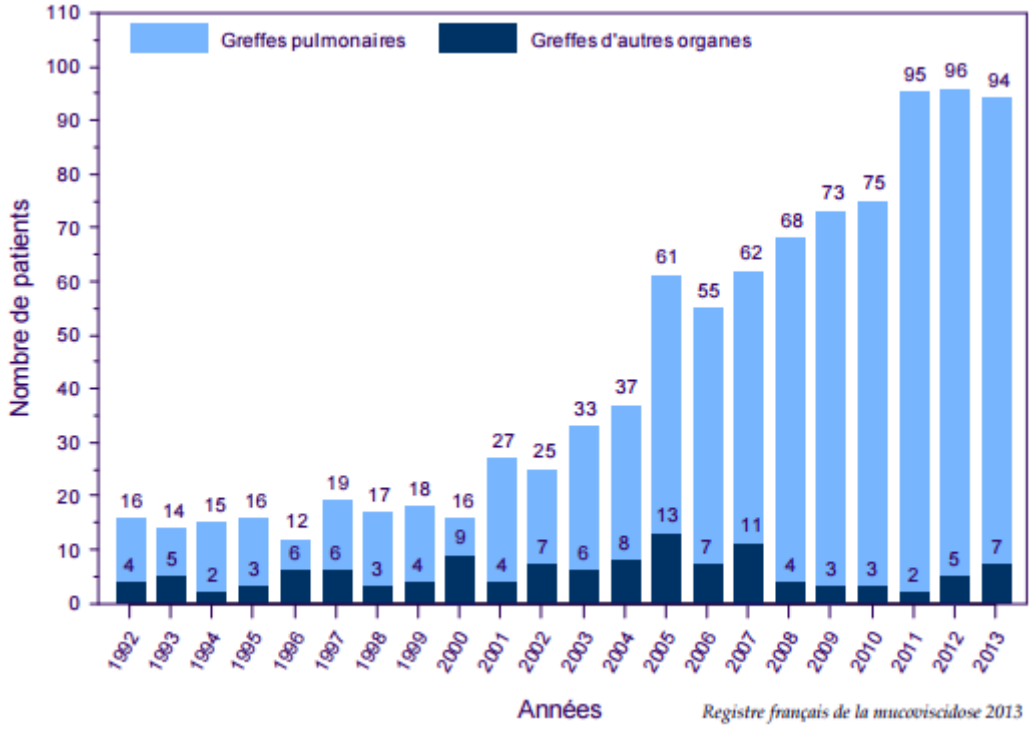


Figure 14 : Nombre de transplantations dans l'année, évolution depuis 1992. [38]

II. Au plan digestif [1-6-14-35-36-37-38]

L'objectif est ici de maintenir une croissance normale en permettant une meilleure assimilation de la nourriture. Le but étant de permettre aux patients atteints de mucoviscidose, via des réserves énergétiques, d'être plus résistants vis-à-vis des infections.

Ils existent de nombreuses thérapeutiques permettant de soulager les différents symptômes de la mucoviscidose.

	Classes d'âge (années)										
	00-04	05-09	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40+	Total	%
Effectif total	*746*	*958*	*891*	*815*	*815*	*677*	*504*	*348*	*521*	*6275*	
Thérapeutiques à visées hépatique, digestive et nutritionnelle											
Acide ursodésoxycolique	122	250	357	347	319	273	163	99	112	2042	32.5 %
Anti-acides	258	340	380	388	397	370	261	198	258	2850	45.4 %
Extraits pancréatiques	580	772	750	700	708	601	429	285	314	5139	81.9 %
Nutrition entérale	25	34	75	68	55	33	20	10	10	330	5.3 %
Supplémentation orale	166	273	347	274	277	248	171	93	107	1956	31.2 %
Vitamines liposolubles	678	902	840	756	725	604	444	292	367	5608	89.4 %
Modulateur du gène CFTR											
Ivacaftor	.	11	13	16	12	8	7	4	9	80	1.3 %

Registre français de la mucoviscidose 2013

Tableau 16 : Thérapeutiques à visées hépatique, digestive et nutritionnelle. [38]

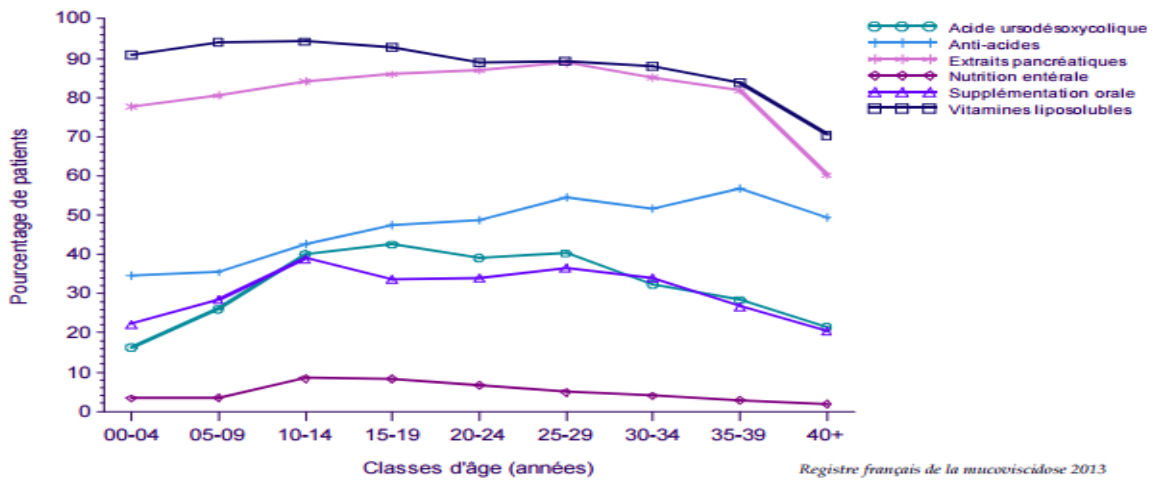


Figure 15 : Thérapeutiques à visées hépatique, digestive et nutritionnelle, par classes d'âge. [38]

1) L'insuffisance pancréatique [1-14-35-36]

Comme vu précédemment, les patients atteints de mucoviscidose présente une défaillance pancréatique exocrine à l'origine d'un défaut de production d'enzymes impliquées dans la digestion étant à l'origine d'une mauvaise digestion des aliments, et notamment des graisses, et d'une mauvaise assimilation des nutriments et vitamines.

Afin de remédier à ce défaut de production, les patients atteints d'une insuffisance pancréatique doivent prendre des extraits pancréatiques avant chaque repas et collations contenant des graisses. Ce sont principalement un mélange de trois enzymes : la lipase qui digère les graisses, la protéase qui digère les protéines et l'amylase qui digère les sucres complexes comme l'amidon. Les extraits pancréatiques sont disponibles à différentes concentrations. Le nombre indiqué correspond à la quantité de lipase dans le produit. La quantité d'enzymes nécessaire est prescrite par le médecin ou le diététicien du CRCM et varie selon l'âge, le poids ainsi que la quantité de graisses dans les aliments consommés.

On retrouve principalement deux spécialités :
-CREON® : microgranules gastro-résistants sous forme de gélules de 12 000 ou 25 000 U de lipase pour les enfants et les adultes et le 5000 U disponible dans les pharmacies de ville pour les nourrissons.
-EUROBIOL® existant sous forme de gélules de 300mg de microgranules gastro-résistantes de 25 000 U de lipase ou sous forme de flacon de 20 g de granulés non gastro-résistants avec cuillère doseuse contenant 30 granulés /cuillère correspondant à 12 500 U de lipase.
Pour les patients étant incapables d'avaler des gélules ou présentant une gastrectomie, il est possible d'ouvrir les gélules gastro-résistantes afin de mélanger leur contenu à un liquide ou un aliment semi-liquide tout en faisant attention à ne pas croquer ni mâcher les microgranules ou microcomprimés qu'elles contiennent car elles sont gastroprotégées et par conséquent inefficaces si croquées.

La posologie habituellement recommandée est de l'ordre 50 000 à 75 000 UI de lipase par repas à répartir au cours du repas, et de 25 000 UI supplémentaires lors des collations. Cette prescription permet de contrôler la stéatorrhée dans l'immense majorité des cas. En cas d'échec, il faut s'assurer de l'observance du traitement, du respect de la date de péremption et des conditions de stockage correctes à l'abri de la chaleur. Il faut réévaluer les apports alimentaires (qualitativement et quantitativement) et éventuellement augmenter la posologie d'une gélule à 25 000 UI supplémentaire à l'occasion des repas plus copieux.

Il est recommandé de ne pas dépasser la posologie des extraits pancréatiques au-delà de 12 gélules à 25 000 UI par jour même en cas de correction incomplète de la stéatorrhée.
Les posologies maximales recommandées par la FDA sont de :
-250 000 U de lipase/jour chez l'adulte
-10 000 U de lipase /kg/jour chez l'enfant
-2 000 à 4 000 U de lipase pour 120mL de préparation alimentaire chez le nourrisson.
Ces extraits pancréatiques permettent un maintient du poids, une croissance satisfaisante chez l'enfant mais aussi de diminuer les troubles digestifs associés (diarrhée, douleurs abdominales…).
Une stéatorrhée résistante après ce délai témoigne d'une acidité gastrique normale ou élevée favorisant la dégradation des extraits pancréatiques et peut nécessiter alors un traitement complémentaire par des anti-acides ou des anti-sécrétoires gastriques. Le but de ces traitements étant de diminuer l'acidité gastrique afin d'améliorer l'activité enzymatique.
Dans les molécules utilisées, on retrouve : les inhibiteurs de la pompe à proton ou IPP (MOPRAL®, INEXIUM®, OGAST®, EUPANTOL®, INIPOMP®, LANZOR®, PARIET®) ; les pansements digestifs (GAVISCON®) et les prokinétiques (MOTILIUM®, PRIMPERAN®).

2) L'insuffisance hépatique [6-37]

a) Traitement médicamenteux

Le principal traitement utilisé pour soulager les troubles hépatiques est l'acide ursodésoxycholique (CHOLURSO®, DELURSAN®, URSOLVAN®).

Il s'agit d'un acide biliaire rétablissant l'équilibre entre les constituants de la bile, ce qui permet une dissolution progressive des calculs de cholestérol pur dans 70% des cas environ.
Il stimule donc la sécrétion de la bile et permet de protéger les cellules hépatiques permettant une amélioration de la fonction d'excrétion hépatique.

Son administration prolongée permet une amélioration des taux sériques d'enzymes hépatiques et même leur normalisation dans près de la moitié des cas.
Il est indiqué dans les hépatopathies cholestatiques chroniques et notamment dans l'atteinte hépatique de la mucoviscidose.

Ce traitement se présente sous forme de comprimés de 250 ou 500 mg pour le CHOLURSO® ou le DELURSAN® et sous forme de gélules de 200 mg pour l'URSOLVAN®.

La posologie dépend du trouble à traiter : s'il s'agit de lithiase vésiculaire la posologie sera de 5 à 10mg/kg/jour soit 2cp/jour en 2 prises ; s'il s'agit d'hépatopathies cholestatiques alors la posologie sera de 13 à 20mg/kg/jour en 2 prises. La durée habituelle du traitement est quant à elle de l'ordre de 6 mois.

La principale précaution à prendre avec ce traitement est de surveiller les fonctions hépatiques (transaminases et phosphatases alcalines) en début de traitement puis tous les 3 mois.

b) Greffe hépatique

L'atteinte du foie et des voies biliaires est fréquente, et dans la majorité des cas, elle est bénigne. Seule la cirrhose biliaire multi-lobulaire, compliquée par une hypertension portale sévère peut constituer une indication à une greffe hépatique. Si la fonction respiratoire est relativement conservée, la greffe hépatique sera réalisée seule. Si l'insuffisance respiratoire est sévère (VEMS inférieur à 30%), une greffe pulmonaire associée devra être discutée car le risque d'aggravation respiratoire post-greffe est important.

III. Les nouveaux traitements disponibles et les thérapies en cours d'étude [2-39-40-41-42-43-44]

1) La thérapie génique [39]

Elle consiste, via l'utilisation de vecteur, à remplacer au niveau des cellules une partie d'ADN défaillante en y introduisant une copie saine du gène défectueux.

L'acheminement du gène sain vers les cellules cibles nécessite l'utilisation de vecteurs qui sont des transporteurs de matériel génétique.

Les deux principaux vecteurs utilisés sont :

-les vecteurs viraux qui permettent, via leurs propriétés structurelles, de pénétrer facilement dans les cellules et ainsi d'introduire un matériel génétique nouveau au niveau du noyau des cellules. Ces transferts de gènes sont principalement réalisés par les rétrovirus, les lentivirus, les adénovirus et les adeno-associated virus. Le problème de ces vecteurs est qu'ils sont responsables d'une réaction immunitaire de l'hôte à l'origine d'une destruction des vecteurs qui ne peuvent alors pas atteindre leurs cibles et qui perdent progressivement leurs efficacités. Diminuer cette réaction est un objectif essentiel pour les chercheurs en vue d'une utilisation optimale des vecteurs viraux en thérapie génique.

-les vecteurs synthétiques qui sont des molécules artificielles capables de lier du matériel génétique de taille variable. Elles ne présentent pas de risque infectieux et n'entraînent qu'une faible réaction de l'organisme et une faible toxicité. Actuellement ce sont essentiellement des vecteurs liposolubles qui sont utilisés.

2) La thérapie de la protéine [2-40-41-42-43-44]

Outre la thérapie génique, la recherche s'intéresse aussi à des molécules capables de restaurer ou de stimuler la fonction de la protéine CFTR.

Ces molécules sont classées en deux catégories selon leurs effets :

-les correcteurs qui sont des molécules capables de corriger les anomalies de la protéine CFTR et de la rendre ainsi disponible au niveau de l'épithélium. Parmi ces molécules, on retrouve Vx661 (un nouveau correcteur du canal chlore) dont l'association au KALYDECO a montré de bons résultats au niveau pulmonaire poussant le laboratoire à l'origine des études à continuer les recherches sur d'autres mutations.

-les potentiateurs qui sont des molécules qui stimulent la protéine CFTR et par conséquent la rende plus active.

En 2012, le premier médicament potentiateur, KALYDECO® ou Ivacaftor (Laboratoire Vertex Pharmaceuticals) a reçu une autorisation européenne de mise sur le marché.

KALYDECO® comprimés est indiqué dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus, et pesant 25 kg et plus, porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R.
KALYDECO® est également indiqué dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 18 ans et plus porteurs d'une mutation R117H du gène CFTR.

La prescription de KALYDECO® est réservée aux médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose. Si le génotype du patient n'est pas connu, un génotypage par une méthode fiable et validée devra être réalisé avant l'initiation du traitement, afin de confirmer la présence de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) indiquée ci-dessus ou d'une mutation R117H sur au moins un allèle du gène CFTR. Le variant polythymidique [poly-T] identifié avec la mutation R117H doit être déterminé conformément aux recommandations locales.

La dose recommandée de KALYDECO® comprimés est de 150 mg par voie orale toutes les 12 heures (soit une dose journalière totale de 300 mg administrée avec un repas riche en graisses.
En cas d'oubli d'une prise, s'il s'est écoulé moins de 6 heures depuis l'heure de prise habituelle, le patient doit prendre la dose le plus tôt possible, puis prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Si un délai de plus de 6 heures s'est écoulé, le patient doit attendre et prendre la dose suivante à l'heure habituelle.

Suite à plusieurs études, il en ressort que le VEMS est amélioré en moyenne de 6,7 à 10,7 % chez les patients ayant reçu KALYDECO® et diminué de 0,2% chez ceux ayant reçu le placebo. Il a également été mis en avant une diminution des ions chlorure dans la sueur ainsi qu'un gain de poids chez les patients ayant reçu KALYDECO®, en revanche il n'y a pas eu d'amélioration pour les infections respiratoires.

Un autre médicament associant une molécule correctrice et une molécule potentiatrice vient d'obtenir une AMM : ORKAMBI®.
ORKAMBI® est indiqué dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR.

La prescription d'ORKAMBI® est réservée aux médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose. Si le génotype du patient n'est pas connu, un génotypage par une méthode fiable et validée devra être réalisé pour confirmer la présence de la mutation F508del sur les deux allèles du gène CFTR.

La dose recommandée est de 2 comprimés (chaque comprimé contenant 200 mg de Lumacaftor/125 mg d'Ivacaftor) par voie orale toutes les 12 heures (soit une dose quotidienne totale de 800 mg de Lumacaftor/500 mg d'Ivacaftor). ORKAMBI® doit être pris avec des aliments contenant des graisses. Les comprimés doivent être pris immédiatement avant ou après un repas ou une collation contenant des graisses.

En cas d'oubli d'une prise, s'il s'est écoulé moins de 6 heures depuis l'heure de prise habituelle, la dose prévue d' ORKAMBI® doit être prise avec un repas ou une collation contenant des graisses. Si un délai de plus de 6 heures s'est écoulé, le patient doit attendre et prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Les patients ne doivent pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée.
Les études ont montrées une amélioration du VEMS de l'ordre de 2,6 à 4,0 % avec une diminution importante de la fréquence des exacerbations respiratoires (-30 à -39%) et des hospitalisations sur une période de 24 semaines. A noter que de nombreux essais cliniques sont actuellement terminées ou en cours d'études et que d'autres candidats médicaments sont en phase de développement ou d'essais cliniques ou précliniques. (Voir annexe 3).

Troisième partie : Mucoviscidose et supplémentation vitaminiques

I. Etat nutritionnel dans la mucoviscidose [6-14-45]

1) Vitamines liposolubles et insuffisance pancréatique

La production d'énergie étant plus faible dans la mucoviscidose au vue des difficultés d'assimilation des aliments, celle-ci doit donc être compensée par une alimentation différente par rapport à la population générale.

Les patients atteints de mucoviscidose se voient donc proposer une alimentation hypercalorique avec une supplémentation en vitamines liposolubles A, D, E, K qui sont difficilement assimilées car dépendant de l'assimilation des graisses contrairement aux vitamines hydrosolubles (vitamines du groupe B et vitamine C) qui sont elles absorbées normalement.
Pour une absorption optimale, les suppléments vitaminiques (A, D, E, K) doivent toujours être administrés en même temps que les extraits pancréatiques pendant ou au début des repas.

Les recommandations générales sont : 500 UI/j de vitamine E, 400-800 UI/j de vitamine D, 5 000-10 000 UI/j de vitamine A, 5 mg de vitamine K tous les 3 ou 7 jours lors de carences, de cholestase ou d'antibiothérapie continue (ces posologies sont adaptées au cas par cas dans la mucoviscidose en fonction des différentes carences des patients).

Les traitements de supplémentation vitaminiques les plus rencontrés sont :
-Vitamine A ou Rétinol: A 313® qui se présente sous forme de capsules molles de 50 000 UI.
-Vitamine D : elle existe sous de nombreuses formes :

- Cholécalciférol ou Vitamine D3 naturelle : elle existe sous forme d'ampoules buvables de 100 000 UI pour UVEDOSE®, de 80 000 ou 200 000 UI pour le ZYMAD® ; ou sous forme de flacon-goutte avec 333 UI par goute pour ADRIGYL® ou 300 UI par goutte pour ZYMAD®.
- Ergocalciférol ou Vitamine D2 : il s'agit du STEROGYL® qui existe sous forme de flacon-goutte de 400 UI par goutte, d'ampoules buvables ou injectables de 600 000 UI ou de flacon avec piston gradué à 1500 UI/mL pour les enfants (UVESTEROL D®).

-Vitamine E ou Tocophérol: elle existe principalement sous forme de capsules molles de 200 mg (DERMORELLE®) ou de 500 mg (TOCO 500®, TOCOLION®, TOCOPA®, TOCOPHEROL®).
-Vitamine K : elle existe sous forme d'ampoules buvables ou injectables de 2 ou 10mg sous le nom de VITAMINE K1 ROCHE®.
-Enfin on retrouve aussi un médicament regroupant les vitamines A, D et E : l'UVESTEROL ADEC® utilisé chez les enfants. Il s'agit de gouttes buvables administrées à l'aide d'une pipette graduée à 1 mL et la posologie est en principe d'1 mL par jour.

2) Nutrition hypercalorique

Concernant l'alimentation celle-ci doit fournir 120 à 140 % des apports recommandés pour la population générale.
Dans la mucoviscidose, les apports alimentaires se répartissent de la façon suivante :
-12 à 15% de protéines dont 2/3 de protéines animales (viandes, poissons, œufs, fromages) et 1/3 de protéines végétales (céréales, légumineuses).
-45 à 50 % de glucides dont 10 % de sucres ajoutés. L'apport en glucides sera fourni par les glucides complexes comme l'amidon que l'on trouve dans les céréales (pain, pâtes, riz, semoule…), les pommes de terre et les légumes secs.
-35-40% de lipides avec une préférence pour les acides gras mono et polyinsaturés notamment les oméga 3 et 6 qui sont des acides gras essentiels (AGE) indispensables au bon fonctionnement de l'organisme (huile de maïs, de tournesol …).
Si les besoins caloriques restent insuffisants, des compléments alimentaires peuvent être ajoutés entre les repas afin d'atteindre les apports quotidiens nécessaires. Ils représentent une source supplémentaire de calories, protéines, vitamines, oligo-éléments et électrolytes non négligeables (FORTIMEL®, DELICAL® ou CLINUTREN®…).
Si la dénutrition reste encore trop importante, une alimentation par voie entérale pourra être mise en place soit par gastrostomie ou sonde naso-gastrique afin de permettre un gain de masse maigre et de poids à court terme.

Enfin il faudra surveiller une éventuelle carence en oligo-éléments notamment concernant le fer permettant d'être plus résistant vis-à-vis des infections, en zinc dont la carence perturbe le transport et l'utilisation de la vitamine A et en sélénium qui est un élément important pour la protection du corps contre les dommages causés par les radicaux libres et par l'infection . Les suppléments proposés sont de 10 à 20 mg de fer et de zinc par jour et de 15 à 60 microgrammes de sélénium par jour selon l'âge.

II. Pharmacologie des vitamines A, D, E et K et des oligo-éléments Zn et Se

1) Vitamine A [46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56]

a) Généralités et rôle physiologique

Elle est essentielle pour l'organisme et intervient dans de nombreux domaines :

- le renouvellement tissulaire et la croissance cellulaire : la vitamine A est nécessaire à la différenciation épidermique et elle permet le renouvellement des cellules de la peau et son élasticité.

-le développement embryonnaire et la reproduction : chez l'homme, le rétinol internalisé dans les cellules testiculaires est indispensable à la spermatogenèse. Chez la femme, le rétinol a un rôle essentiel pour la croissance et le développement du fœtus via la synthèse de l'acide rétinoïque qui est nécessaire à la différenciation cellulaire.

-La synthèse de glycoprotéines : le rétinol favorise l'incorporation du mannose dans les glycoprotéines, il intervient ainsi dans la synthèse de l'α1-macroglobuline, de la fibronectine et des récepteurs de l'hormone de croissance.

-la vision et plus particulièrement dans la vision nocturne : Le 11-cis-rétinal est à la base de la synthèse de la rhodopsine qui permet la vision crépusculaire et de la iodopsines qui permet la vision des formes et des couleurs. Le rétinol intervient également dans la synthèse de glycoprotéines indispensables au maintien de l'intégrité de la cornée.

-l'immunité : rôle modulateur de la vitamine A dans l'immunité via l'acide tout-trans-rétinoïque qui stimule la prolifération des lymphocytes et des thymocytes ainsi que la synthèse des immunoglobulines par les lymphocytes B. (47)

Elle interviendrait également au niveau pulmonaire en tant qu'anti-oxydant et serait essentiel pour l'intégrité des cellules épithéliales dans le tractus respiratoire, cela aurait ainsi des effets protecteurs sur l'état respiratoire.

En effet certaines études ont évoqué une corrélation positive entre les taux de rétinol sérique bas et une diminution de la fonction pulmonaire et, par conséquent, une augmentation des exacerbations pulmonaires a été décrite chez ces patients (49), (51).D'autres études évoquent le fait que l'inflammation a tendance à abaisser les niveaux de vitamine A sérique chez les patients mucoviscidosique, avec récupération des taux sériques associés à la résolution des exacerbations pulmonaires (48), (50), (52), (53) .

De plus il est évoqué que chez les patients avec une IgG sérique élevée indiquant une inflammation chronique on trouve un taux sérique de vitamine A inférieur de façon significative. Toutefois ces résultats restent à confirmer car certaines études, bien que validant le fait que des taux d'IgG plus élevées soient associées à des taux de rétinol sérique inférieur ainsi que des taux plus élevés d'IgG soient généralement liée avec VEMS% inférieur, n'évoquent aucune association entre les taux de rétinol sérique et VEMS% (50).

D'autre part plusieurs études ont mis en évidence que les taux de vitamines A et E étaient significativement augmentés après une greffe pulmonaire ce qui semblerait évoquer une relation entre le fait d'avoir des poumons sains, sans inflammation et un taux de vitamine A plus élevé (54).

b) Sources et valeurs de références

La vitamine A existe sous différentes formes, rétinol ou caroténoïdes provitamines A, provenant principalement de l'alimentation. Les principaux apports de rétinol sont d'origine animale avec les abats, l'huile de foie de morue, la viande, le poisson et le jaune d'œuf tandis que les principales sources de caroténoïdes (=provitamines A) sont elles d'origine végétale.

Les aliments les plus riches en provitamines A étant les légumes (carottes, épinards, laitue, cresson, légumes à feuilles vertes), les fruits (abricot, melon, fruits rouges, pastèques, mangue) ainsi que les tomates qui sont très riches en lycopène qui est un caroténoïde antioxydant.

Liste des aliments riches en vitamine A, rétinol et bêta-carotène : (55)

Aliment pour 100gr	***Teneur en vitamine A***
Foie	11 à 24 mg
Poissons gras	1 mg
Beurre	0,7 mg
Carottes	0,2 mg

Malgré les nombreux aliments comportant de la vitamine A, une grande partie des patients souffrant de mucoviscidose présente une carence plus ou moins sévère en vitamine A notamment en cas d'atteinte hépatique ou de carence en zinc.

C'est pourquoi une supplémentation en vitamine A est proposée à ces patients. Cependant, cette supplémentation est à adapter au cas par cas et à surveiller via des prises de sang afin d'éviter toute hypervitaminose A pouvant provoquer des troubles tels qu'une plus faible densité minérale osseuse et un risque accru de fractures ainsi qu'une hépatotoxicité. Une hypervitaminose A pouvant également être à l'origine de troubles de la vision, de maux de têtes, de dessèchement de la peau, d'anorexie et de douleurs articulaires.

Le tableau suivant représente les taux sanguins normaux en vitamine A en fonction de l'âge :

Tranches d'âge en années	Taux vitamine A [µmol/l]
1-6ans	0.70-1.50
7-12ans	0.90-1.70
13-19 ans	0.90-2.50
Adultes	1.05-2.80

Il est à noter que des taux >4.50µmol/l sont considérés comme toxique. (47)

c) Formules chimiques et Métabolisme

La vitamine A (C20H30O), appelée aussi rétinol, appartient au groupe des vitamines liposolubles.

Le rétinol est une molécule hydrophobe synthétisée à partir de l'isoprène. Dans l'organisme, la vitamine A existe sous forme de rétinol (ROL), de rétinal (RAL), d'acide rétinoïque (AR, forme active principale) et de rétinyl phosphate ou esters de rétinol (ER) qui constituent ses formes métaboliquement actives.

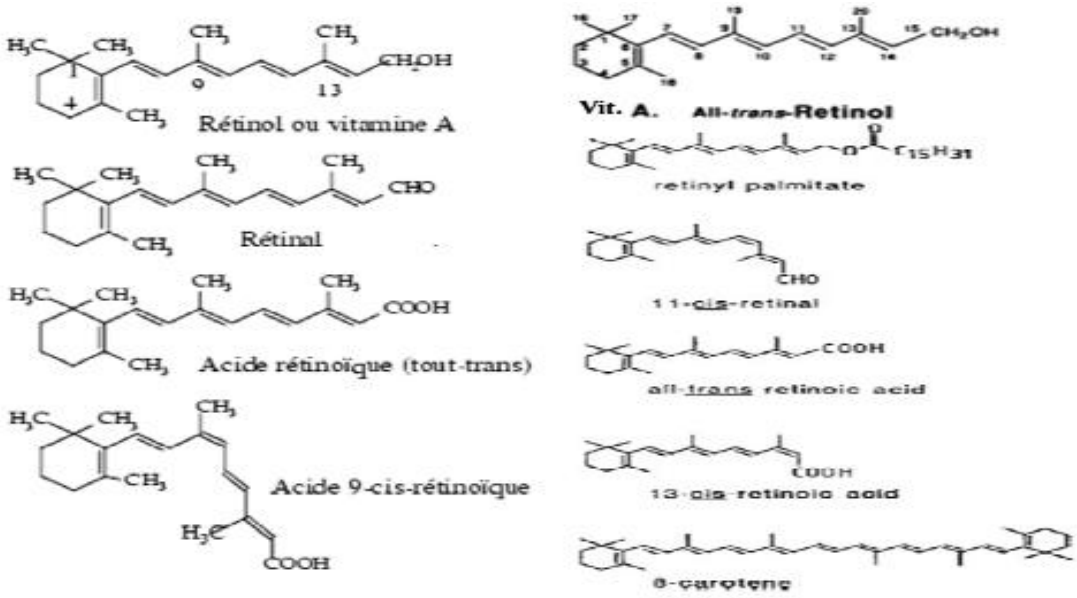


Figure 16 : Structure des principaux rétinoïdes et β-carotènes (56)

Les esters de rétinol (vitamine A préformée) se trouvent dans la nourriture d'origine animale. Les β-carotènes (provitamine A) se trouvent eux dans les végétaux.

Dans l'intestin, les ER solubilisés préalablement dans les micelles sont hydrolysés d'abord dans le lumen intestinal par une triacylglycerol lipase pancréatique (PTL), ensuite sur la surface des enthérocytes par la rétinyl-ester hydrolase (REH) de la bordure en brosse pour former du ROL qui va pénétrer ensuite dans les enthérocytes.

Des études ont montré l'importance des matières grasses pour l'absorption de la vitamine A. Un apport alimentaire de 5 à 10 g de graisse ou d'huile par jour, améliorerait grandement l'absorption intestinale de la Vitamine A. Les sels biliaires sont donc indispensables à l'absorption de la vitamine A et du carotène. Une obstruction des voies biliaires risque donc de provoquer une avitaminose A.

Préalablement solubilisés dans les micelles, les caroténoïdes passent à travers la bordure en brosse intestinale par voie passive (plus efficacement s'il y a eu cuisson des aliments). Les caroténoïdes sont absorbées dans les enthérocytes où ils sont d'abord oxydés par l'enzyme carotène-15,15'-dioxygénase pour donner deux molécules de rétinal, réduites à leur tour par une rétinaldéhyde-réductase pour former le rétinol. Ce ROL ainsi que le ROL directement ingéré ou nouvellement produit et absorbé dans les enthérocytes, sont liés à des protéines cytoplasmiques de type CRBP-II et ensuite sont estérifiés (ou ré-estérifiés) dans les enthérocytes par l'enzyme lécithine-rétinol acyltransférase (LRAT) de préférence avec l'acide palmitique.

Ensuite les esters de rétinol (ER) sont inclus dans des Chylomicrons et sortent des enthérocytes dans la lymphe qui va les transporter au foie. La mise en réserve est faite dans le foie (le principal organe de stockage de la vitamine A) sous forme des esters (palmitate) de rétinol (ER) majoritairement dans les cellules hépatiques étoilées (cellules Ito) sous forme des gouttelettes lipidiques et un peu dans les hépatocytes typiques. Dans le foie, au besoin, des enzymes REH peuvent hydrolyser de nouveau les ER en ROL autant dans les cellules étoilées (cellules Ito) que dans les hépatocytes. Dans les hépatocytes typiques ce ROL est (selon besoins) soit oxydé vers l'AR sur la voie métabolique régulière pour usage interne de l'hépatocyte, soit lié au « rétinol-binding protein » (RBP) - associé à la protéine transthyrétine (TTR) et sécrété dans la circulation, soit transféré (en tant que réserve intermédiaire de ROL rapidement disponible), vers les cellules hépatiques étoilées (cellules Ito).

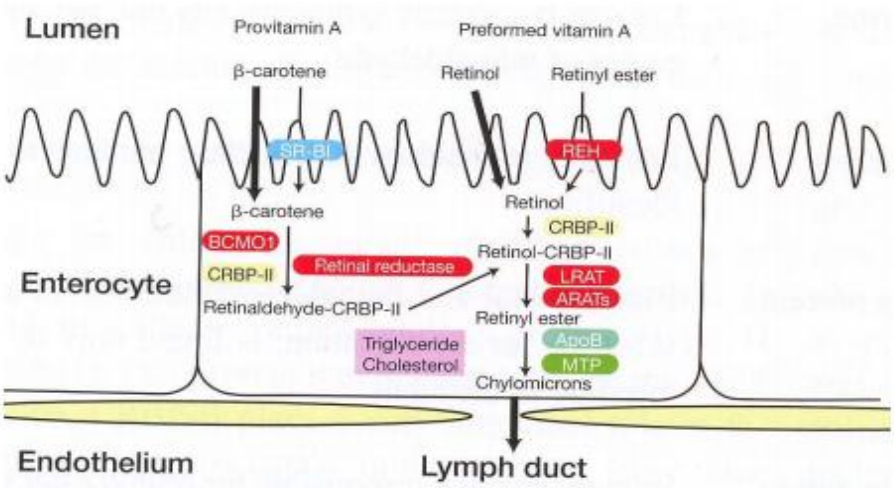


Figure 17 : Absorption et digestion intestinale des diverses formes de Vitamine A alimentaire (56)

Plusieurs isoformes des rétinoïdes se retrouvent in-vivo et ont différentes fonctions dans l'organisme. Par exemple l'isomère 11-cis RAL est très important dans la fonction visuelle mais les isomères d'AR n'ont aucun rôle dans la vision. L'isomère tout-trans de l'AR est un des ligands pour les récepteurs nucléaires RARs et le 9-cis AR est un ligand pour les RARs et aussi pour les RXRs. L'action biologique de ces isomères d'AR se manifeste par leur liaison entrainant l'activation des récepteurs nucléaires RAR/RXR, qui stimulent ensuite les éléments de réponse à l'AR (RARE) se trouvant sur les promoteurs des gènes et contrôlent ainsi la régulation de l'activité transcriptionnelle par la répression ou par l'expression protéique des gènes cible. De cette façon les rétinoïdes contrôlent d'abord l'embryogenèse et ensuite les processus de prolifération, différenciation cellulaire et de l'apoptose par la régulation des gènes chez les vertébrés depuis l'embryogenèse jusqu'à la mort. Un autre isomère de l'AR, le 13-cis (Isotrétinoïne) naturellement retrouvé chez les Eucaryotes, dans le sang et les tissus humains, n'ayant pas la capacité d'influencer directement l'activité des gènes, est utilisée comme agent dermatologique pour soigner le psoriasis et l'acné sévère. Il n'est pas recommandé aux femmes enceintes, vu qu'il est capable d'isomériser en at-RA lequel est tératogène. Étant donné que l'AR est nécessaire à la différenciation lymphocytaire (ex. lymphocytes T et B), la vitamine A est très importante pour le système immunitaire. Directement ou indirectement (par son rôle sur la synthèse protéique) la vitamine A est nécessaire à la régénération des tissus épithéliaux et au fonctionnement normal de la plupart des organes dont le fonctionnement du cerveau. L'AR est aussi utile dans le traitement des cancers. (Ex., cancers de la prostate, du sein, de la peau, du poumon, leucémie pro-myélocytaire etc.). (56)

2) Vitamine D [57-58-59-60-61-62-63]

a) Rôle physiologique

La vitamine D possède également de nombreuses propriétés :

- Tout d'abord, elle intervient de manière très importante dans le processus d'ossification par plusieurs mécanismes :

  -Au niveau intestinal, elle stimule l'absorption du calcium et du phosphore en réglant leurs teneurs dans le sang.

  - Au niveau de l'os, elle assure la fixation du calcium et du phosphore de manière à favoriser la minéralisation du squelette.

  -Au niveau du rein, elle augmente la réabsorption tubulaire du calcium.

Ces actions conjointes permettent une meilleure croissance et une bonne consolidation de l'os et des dents, ce qui induit une prévention de l'ostéoporose et des fractures.

Pour cela, elle agit en étroite relation avec les hormones qui contrôlent le métabolisme calcique : la parathormone (PHT) sécrétée par les parathyroïdes et hypercalcémiante, et la calcitonine sécrétée par la thyroïde et hypocalcémiante.

- La vitamine D prévient l'apparition du rachitisme, surtout dans les pays où l'ensoleillement est peu important.
- La vitamine D est essentielle au bon fonctionnement neuromusculaire.
- Elle est indispensable à la coagulation sanguine en stimulant l'agrégation plaquettaire.
- Elle participe à la régulation cardiaque.
- La vitamine D renforce le système immunitaire. Elle agit notamment comme protection pour le système immunitaire de la peau et améliore sa structure, conservant ainsi l'intégrité des différentes couches et participant alors au maintien de l'hydratation.

b) Sources et valeurs de références

Elle est apportée par l'alimentation mais également produite directement lors d'une exposition au soleil, les besoins varient donc aussi en fonction de la saison et de l'exposition solaire.

Du fait de la mauvaise assimilation de la vitamine D provenant de l'alimentation, les sujets atteints de mucoviscidose, tout comme les personnes vivant dans des régions peu ensoleillées, présentent un déficit chronique en vitamine D.

Les aliments les plus riches en vitamine D sont les poissons de mer gras (hareng, saumon, sardine, morue….) mais une faible quantité est aussi apportée par les abats (foie), les œufs, le beurre ….

On considère que les besoins en vitamine D sont doublés chez les patients atteints de mucoviscidose.

Produits	µg/100g*
huile de foie de morue	200
saumon, hareng, anchois, pilchard	12-20
sardine, truite arc en ciel, maquereau, margarine	8-12
anguille, thon, huître, caviar, jaune d'œuf	3-8
truite des rivières, limande, œufs de lompe	1,5-3
rouget, foies de génisse et d'agneau, beurre, jambon, lard, pâtés, champignons.	0,6-1,5

* 1 µg = 40 UI

Tableau 17 : Sources alimentaires de vitamine D (Base de données Ciqual, ANSES).(61)

Une hypovitaminose D entraine une diminution de la densité minérale osseuse et une augmentation du risque de fracture dans la mucoviscidose. Une étude a notamment rapportée que 50-75% des adultes atteints de mucoviscidose avaient une faible densité osseuse, avec environ 20-25% d'ostéoporose et 40% d'ostéopénie (57).

Une carence entraine également des troubles staturo-pondéraux avec un retard de croissance mais également des douleurs osseuses ainsi que des déformations de la colonne vertébrale (notamment des cyphoses) et du bassin. De plus, une carence en vitamine D peut être à l'origine de problèmes d'anémie, d'agitation, d'irritabilité et de douleurs musculaires.

Enfin, en plus de son action sur l'os, il existe des preuves croissantes des avantages pour la santé de la vitamine D. La 1,25-Dihydroxyvitamine D, la forme biologiquement active de la vitamine D, est impliquée dans la régulation des réponses immunitaires et interviendrait notamment au niveau des cytokines inflammatoires (57).

La supplémentation doit donc être adaptée au cas par cas en fonction du risque d'ostéoporose et les doses sont alors adaptées aux taux sanguins de vitamine D.

La surcharge en vitamine D doit également être prévenue. En effet un excès de vitamine D peut être à l'origine de nombreux désordres cliniques tels que : des céphalées, une asthénie, une perte d'appétit allant jusqu'à l'anorexie, un amaigrissement, un arrêt de croissance, des nausées et vomissements, des diarrhées, une polyurie avec une polydipsie, une déshydratation, une hypertension artérielle ; une lithiase calcique, une calcification tissulaire (dépôt de calcium sur les tissus), en particulier rénale (calculs rénaux) et vasculaire (durcissement des artères); et une insuffisance rénale. On peut également retrouver des troubles neurologiques tels que des troubles de l'humeur ou des troubles dépressifs.

Il est donc important de surveiller régulièrement le taux de vitamine D chez les patients atteints de mucoviscidose afin de prévenir toute carence ou tout excès. (58)

Le tableau suivant représente les taux sanguins normaux en vitamine D : (59)

Formes de vitamine D	**Taux vitamine D [nmol/L]**	**Taux vitamine D [ng/mL]**
Vitamine D3 – cholécalciférol	60-105	24-40
25-hydroxy-cholécalciférol	25-137	10-55
1,25-dihydroxy-cholécalciférol	0.058-0.156	0.024-0.065

c) Formules chimiques et métabolisme

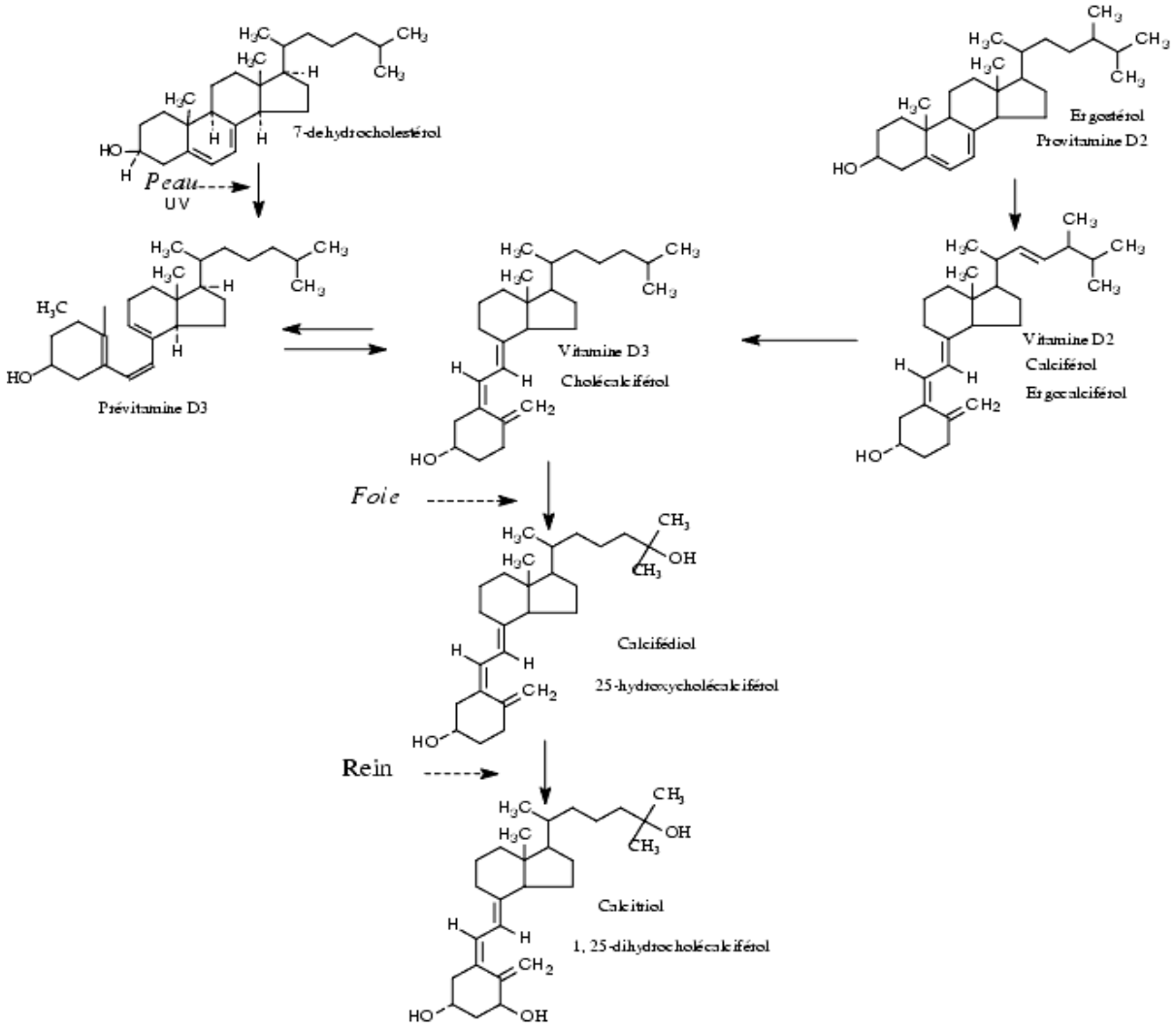


Figure 18 : Synthèse et métabolisme de la vitamine D. (60)

La synthèse de vitamine D peut se faire via différentes voies se terminant toutes par la production des mêmes métabolites :

-le poisson, le soleil ainsi que certains médicaments sont responsables d'un apport de vitamine D3 ou cholécalciférol (La vitamine D3 est synthétisée dans la peau à partir de la pro-vitamine D3 (7-dehydrocholestérol) qui sous l'influence du rayonnement ultraviolet B (UVB) se transforme en pré-vitamine D3),

-D'autres aliments tels que les champignons ainsi que d'autres médicaments sont responsables eux d'un apport en vitamine D2 ou ergocalciférol.

Ces deux métabolites que sont la vitamine D3 et la vitamine D2 sont d'abord métabolisés par le foie par la 25-hydroxylase en 25-hydroxycalciferol (25(OH)D) (D2 ou D3) ou Calcidiol puis par le rein en deux métabolites : l'un qui est le 24,25-dihydroxycalciferol ou (24,25(OH)2D) et qui représente la vitamine D dite inactive ; l'autre, via la 1-α-hydroxylase, qui est le 1,25-dihydroxycalciferol ou calcitriol (1,25(OH)D) et qui représente la vitamine D active.

Certaines hormones, comme la parathormone (PHT), jouent un rôle sur la synthèse de la vitamine D en favorisant la production de calcitriol ou en inhibant la synthèse de 24,25-dihydroxycalciferol. (61-62).

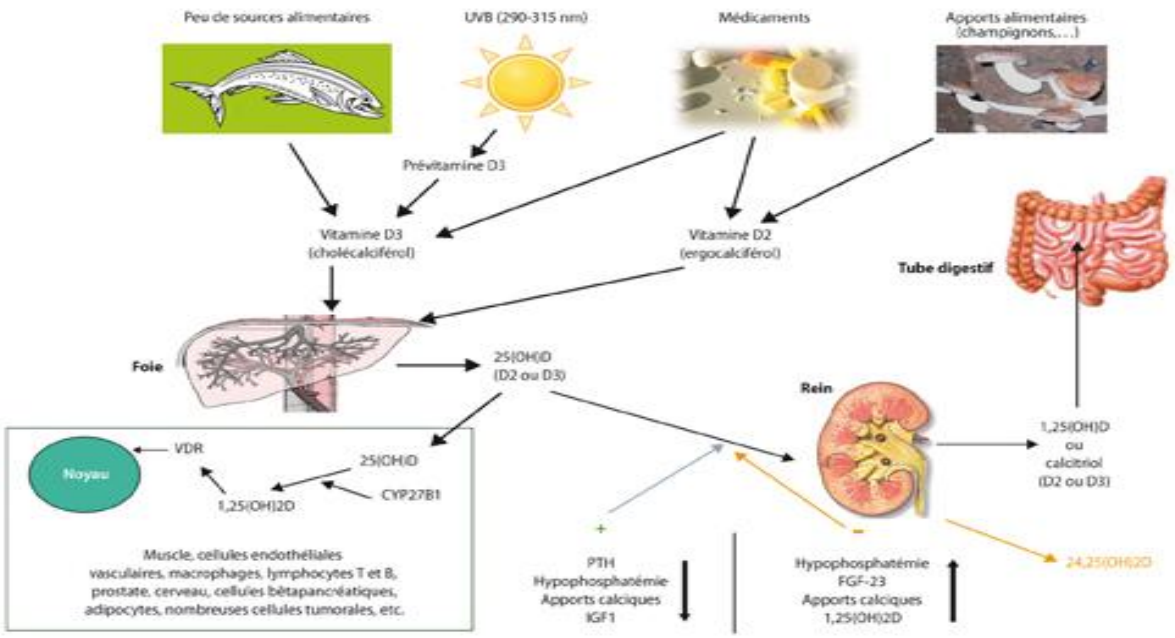


Figure 19 : Schéma du métabolisme de la vitamine D. (63)

3) Vitamine E [47-64-65-66-67]

a) Rôle physiologique

La vitamine E ou alpha tocophérol est un puissant antioxydant qui joue un rôle important dans la protection des membranes cellulaires, la croissance des cellules, la reproduction et le bon fonctionnement du corps.

Elle présente également des propriétés au niveau de la vue ainsi que sur les systèmes immunitaire, neurologique et cardio-vasculaires.

En effet, étant un puissant anti-oxydant elle permet de neutraliser les radicaux libres protégeant ainsi les cellules de l'organisme et ralentissant leur vieillissement prématuré. Ceci permettant de ralentir le vieillissement oculaire ainsi que celui de la peau, permettant ainsi un maintien de l'hydratation de la peau et un bon état des tissus, et retardant l'usure des cartilages pouvant être responsable de douleurs dans la mucoviscidose.

Au niveau neurologique, elle est impliquée dans la cognition et une carence peut être responsable d'ataxies cérébelleuses et de difficultés cognitives (64).

Au niveau immunitaire, elle possède une action anti-infectieuse et elle renforce les défenses immunitaires. Elle participe également à la formation et à la protection des globules rouges ainsi qu'au développement des cellules sexuelles et le tocophérol stimule la fertilité et la fécondité.

Enfin au niveau cardio-vasculaire, la vitamine E permet de diminuer le taux de LDL cholestérol empêchant ainsi les dommages dus à l'athérosclérose et protège ainsi des maladies cardio-vasculaires.

b) Sources et valeurs de référence

La vitamine E est une vitamine liposoluble (soluble dans les graisses) et insoluble dans l'eau, résistante à la chaleur, à la lumière, aux acides et à l'oxydation de l'air, mais instable en présence d'oxygène et détruite par les rayons UV.

Les principales sources de vitamine E sont d'origine végétale. On la retrouve dans les huiles et margarines (tournesol, germe de blé), les fruits oléagineux (noisettes, amandes, avocats)… (65) (66)

Aliment	Teneur en mg pour 100 g	Aliment	Teneur en mg pour 100 g
Huile de germe de blé	133,0	Thon	6,3
Huile de palme rouge(non raffinée)	105,0	Huile d'olive	5,1
Huile d'argousier (argousier)	100	Mûre	3,5
Huile d'argan	90,0	Crème fraîche	3,5
Huile de tournesol	48,7	Avocat	3,2
Huile de pépins de raisin	28,8	Asperge	2,5
Pollen frais de ciste	27,8	Épinard	2,0
Germe de blé	27,0	Persil	1,8
Huile de palme (raffinée)	25,6	Beurre	1,5
Margarine	25,0	Cervelle	1,2
Noisette et amandes sèches	20,0	Œuf et fromage	1,0
Huile de colza	18,4	Tomate et chou	1,0
Germe de maïs et d'orge	15,0	Cassis	1,0
Huile d'arachide	13,0	Farine de blé complète	1,0
Soja	11,0		
Soja sec	8,5		
Arachide fraîche	8,1		

Tableau 18 : Sources alimentaires de vitamine E.(65)

Etant mal absorbée dans la mucoviscidose, la supplémentation en vitamine E est systématique chez les patients présentant une insuffisance pancréatique. De plus, elle doit toujours se réaliser de façon concomitante à la prise d'extraits pancréatique qui ne suffisent pas toujours à retrouver un taux de vitamine E normal et qui pourra être amélioré par la prise simultanée d'acide ursodésoxycholique utilisée dans le traitement de l'atteinte hépatobiliaire.

Les valeurs de référence sont répertoriées dans le tableau ci-dessous : (47)

Tranches d'âge en années	Taux vitamine E [µmol/l]
<1an	6.0-9.0
1-12ans	7.0-21.0
13-19 ans	14.0-23.0
Adultes	12.0-42.0

c) Formules chimiques et métabolisme

La vitamine E est un terme générique qui désigne l'ensemble des tocophérols et tocotriénols, dérivés du 6-chromanol. Les caractéristiques générales sont:

-Présence d'un noyau 6-hydroxy-chromane (ou 6- chromanol)

-Existence d'une chaîne latérale à 16 atomes de carbone.

Parmi l'ensemble des stéréo-isomères, c'est l'α- tocophérol qui a l'activité vitaminique la plus élevée alors que la plus abondante dans l'alimentation est le γ-tocophérol. (47)

La vitamine E existe sous huit formes naturelles, quatre tocophérols et quatre tocotriénols :

- *α*-tocophérol
- *β*-tocophérol
- *γ*-tocophérol
- *δ*-tocophérol
- *α*-tocotriénol
- *β*-tocotriénol
- *γ*-tocotriénol *(propriétés apoptotiques)*
- *δ*-tocotriénol

Les tocophérols sont constitués d'un noyau chromanol et d'une chaîne latérale saturée à 16 atomes de carbone. Les tocotriénols diffèrent des tocophérols par la présence de trois doubles liaisons sur cette chaîne latérale.

La différence entre les formes alpha, bêta, gamma et delta réside dans le nombre et la position des groupements méthyle sur le noyau chromanol : (66)

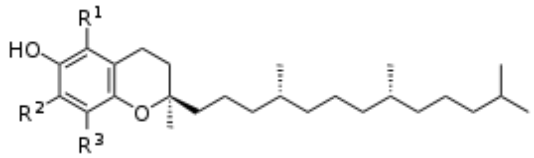
Substituants des tocophérols	R^1	R^2	R^3	Nom
	CH_3	CH_3	CH_3	α-tocophérol
	CH_3	H	CH_3	β-tocophérol
	H	CH_3	CH_3	γ-tocophérol
	H	H	CH_3	δ-tocophérol

Figure 20 : Formules chimiques de la vitamine E.(66)

La vitamine E est peu synthétisée par l'organisme. Il est donc nécessaire d'en consommer quotidiennement par le biais de l'alimentation ou de la supplémentation.

Son absorption intestinale est de l'ordre de 50% aux doses thérapeutiques. Dans l'intestin, les esters de la vitamine E (c'est l'OH du cycle chromanol qui est estérifié par des acides) sont hydrolysés et libèrent la vitamine E. En présence de sels biliaires, la vitamine E est absorbée par les enthérocytes où elle est incluse dans les chylomicrons et suit leur absorption.

Elle pénètre dans la circulation sanguine par l'intermédiaire du système lymphatique. Dans le sang, elle est transportée par les lipoprotéines, en particulier les LDL.

Elle est stockée surtout dans le muscle et le tissu adipeux, mais également dans le foie, certaines glandes endocrines et dans les thrombocytes.
La vitamine E est peu ou pas métabolisée dans l'organisme, 70% de la vitamine E est éliminée par voie hépatique, le reste étant transformé principalement en glycuronide et excrété par voie urinaire. (65) (67)

4) Vitamine K [68-69-70]

a) Rôle physiologique

Elle intervient principalement dans la coagulation en participant à la synthèse par le foie de plusieurs facteurs indispensables à la coagulation comme la prothrombine ou facteur II, la proconvertine ou facteur VII, le facteur antihémophilique B ou facteur IX, le facteur de Stuart ou facteur X et les protéines C et S qui sont des facteurs anticoagulants ; mais également dans le remodelage osseux , l'inhibition de la calcification de la paroi artérielle, le contrôle de la prolifération cellulaire et la transduction de signal.
De plus, elle contribue à la phosphorylation oxydative dans toutes les cellules et elle est nécessaire à la synthèse de certains acides aminés qui interviennent dans la fixation du calcium dans les os et permettant donc une bonne minéralisation osseuse. (68)

b) Sources et valeurs de référence

Les besoins en vitamine K sont normalement couverts par l'alimentation. Les apports journaliers recommandés en vitamine K1 sont de 60 à 100 µg par jour (5 µg/jour semblent suffisants pour maintenir le taux de prothrombine à 100 %).

La teneur en vitamine K1 est variable selon les aliments et varie aussi selon le mode de culture des légumes, le mode de cuisson des aliments (en présence de corps gras ou non) et leur assaisonnement : aussi, la salade à l'huile de soja apporte plus de vitamine K que la salade cuite à la vapeur. Ainsi, les apports en vitamine K1 varient selon les pays, les saisons, les habitudes alimentaires, de 30 à 250 µg/j. (68)

Aliments	Teneur en µg pour 100g
Chou frisé	700
Navets	700
Foie de porc	500
Epinards	380
Choux de Bruxelles	180
Brocolis	180
Viande de bœuf	150
Foie de bœuf	150
Laitue	120
Cresson	80

Tableau 19 : Sources alimentaires de vitamine K (68).

Une hypovitaminose K peut être responsable d'un allongement du temps de coagulation avec par conséquent une augmentation du risque d'ecchymoses et de saignements (plaies cutanées, nez et gencives) mais aussi d'hémorragies internes notamment digestives. Elle peut également être responsable de fractures et d'ostéoporose et à un rôle conjoint avec la vitamine D pour la solidité osseuse et l'ostéosynthèse.

c) Formules chimiques et métabolisme

La vitamine K ou phylloquinone est un nutriment indispensable dont la structure permet de lui attribuer un rôle de transporteur d'hydrogènes ou d'électrons comme l'ubiquinone ou coenzyme Q. (69)

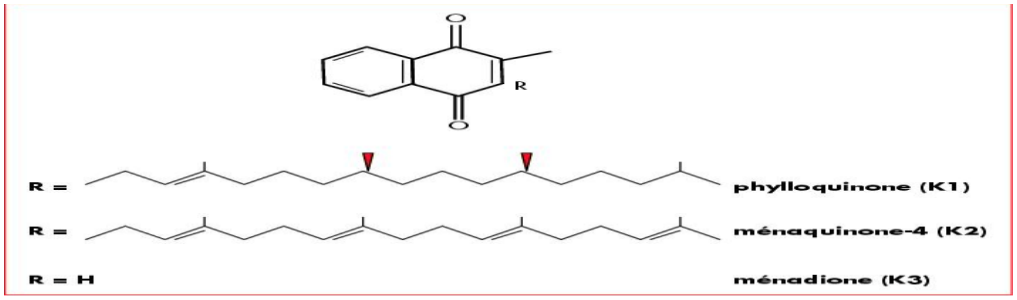


Figure 21 : Formules chimiques de la vitamine K (70).

La famille des vitamines K regroupe des composés liposolubles, qui ont en commun un noyau 2-méthyl-1,4-naphtoquinone et diffèrent par un radical R en position 3. La vitamine K1 est appelée phylloquinone ou encore phytoménadione car elle est retrouvée à une forte teneur dans les végétaux, particulièrement dans les légumes verts.

La vitamine K2 regroupe les ménaquinones d'origine animale, elle est présente dans le lait, le fromage ou le soja fermenté. Ce sont également des ménaquinones que produisent les bactéries intestinales.

Enfin, contrairement aux vitamines K1 et K2 d'origine naturelle, la vitamine K3 ou ménadione avec un simple radical hydrogène n'est produite que par synthèse et est considérée comme une provitamine, donnée comme alimentation aux animaux, à partir de laquelle sont synthétisées des ménaquinones.

Chez l'homme, la vitamine K1 est principalement retrouvée dans le foie tandis que la vitamine K2 est concentrée préférentiellement dans les artères et au niveau de localisations extrahépatiques.

Sur le plan moléculaire, quatre composants clés sont nécessaires pour l'étape de γ-carboxylation : le précurseur de la protéine vitamine K-dépendante incluant son propeptide, deux enzymes situées au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique que sont la γ-glutamyl carboxylase et le complexe vitamine K époxyde-réductase (VKOR), enfin, la vitamine K à l'état réduit ou hydroquinone (KH_2). Ainsi, les formes quinones de la vitamine K (K) apportées par l'alimentation ne sont pas directement utilisables mais nécessitent une réduction préalable en KH2 pour être actives. Lors de la réaction de γ-carboxylation, la forme réduite KH_2 est convertie en forme époxyde (KO), laquelle est recyclée en forme K sous l'action d'une sous-unité de VKOR (VKORC1) dithiol-dépendante, puis en forme KH_2 sous l'action non clairement élucidée de VKOR ou d'une autre réductase.

Au niveau hépatique, la forme quinone (K), mais non la forme époxyde KO, peut être également réduite par d'autres réductases peu sensibles à l'action des AVK, parmi lesquelles la DT-diaphorase,-dépendante de NAD(P)H, ou une autre réductase-dépendante de NADH : c'est cette dernière enzyme qui serait active lors de l'utilisation de vitamine K1 (phytoménadione) comme antidote en cas de surdosage ou d'intoxication aux AVK, mais dans des conditions physiologiques, cette voie de production de KH_2 est mineure. (70)

La fonction principale de la vitamine K est d'être un co-substrat pour la γ-carboxylation des protéines vitamine K-dépendantes, étape de maturation post-traductionnelle indispensable à leur activité. La carboxylation en γ des résidus acides glutamiques (Glu) en « Gla » se fait sous la dépendance d'une γ-glutamyl-carboxylase, au niveau du réticulum endoplasmique. C'est la vitamine K1 qui est préférentiellement utilisée pour la γ-carboxylation des protéines de la coagulation dans l'hépatocyte alors que c'est plutôt la forme K2 pour celle des protéines du métabolisme osseux. Pour chacune de ces protéines vitamine K-dépendantes, la présence de résidus Gla au sein de domaines dits « Gla »

est un pré requis pour la liaison des ions calcium et/ou pour l'interaction-dépendante de ces ions avec des surfaces chargées négativement : liaison aux phospholipides anioniques exposés à la surface des membranes cellulaires pour les protéines de la coagulation, liaison à l'hydroxyapatite dans la matrice extracellulaire pour le remodelage osseux. (70)

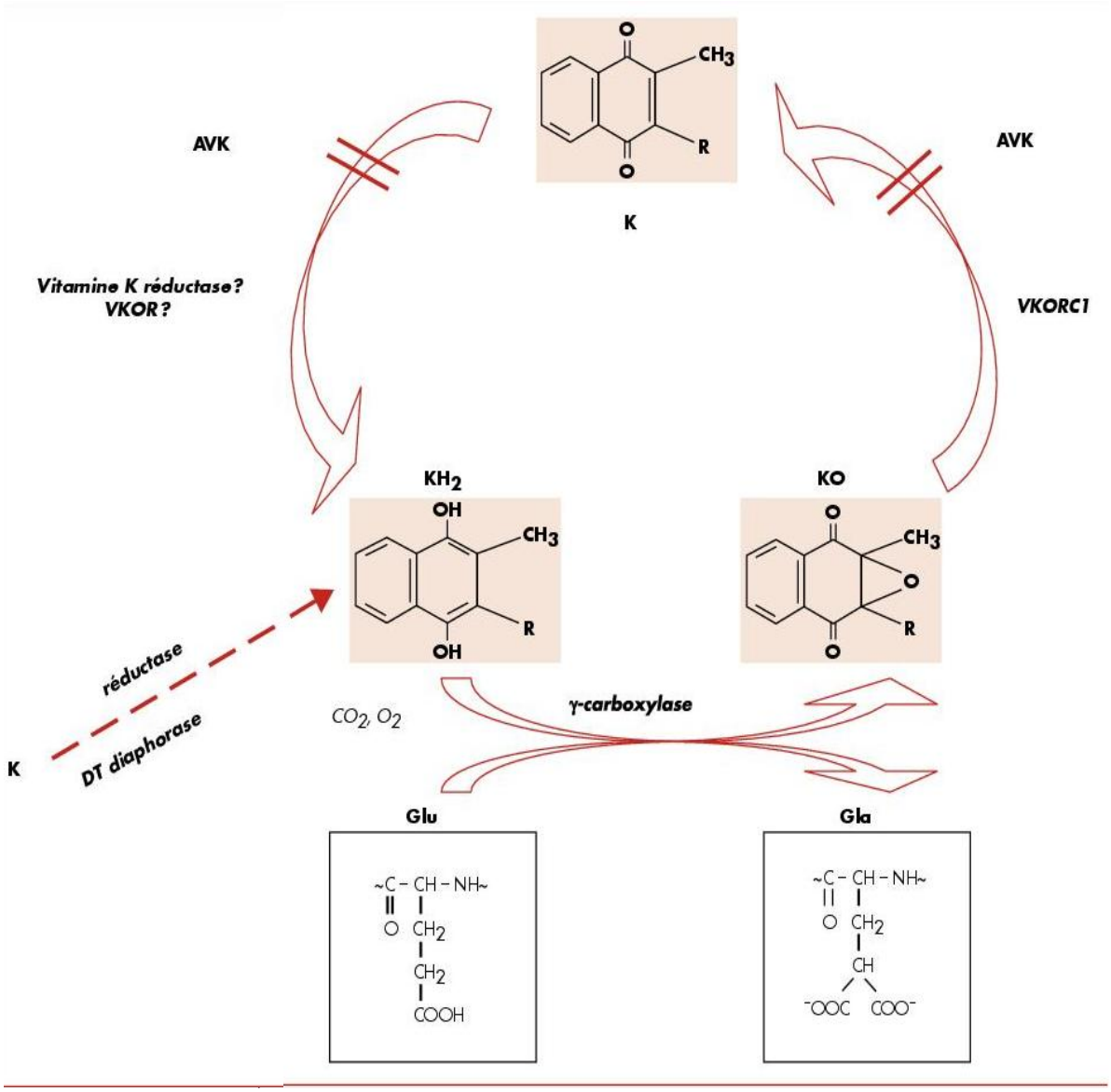


Figure 22 : Métabolisme de la vitamine K.(70)

5) Le Zinc (Zn) [71]

Le zinc est un oligoélément important pour l'organisme et plus particulièrement pour le patient atteint de mucoviscidose. En effet, il est très important au point de vue immunitaire permettant à ce dernier de combattre les bactéries et les virus et intervenant également dans la synthèse des protéines et de l'ADN.

Les quantités nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme dépendent principalement de l'âge de l'individu. Les quantités moyennes recommandées au quotidien pour les différents âges sont énumérés ci - dessous en milligrammes (mg) :

Étape de la vie	Montant recommandé
Naissance à 6 mois	2 mg
Nourrissons 7-12 mois	3 mg
Enfants 1-3 ans	3 mg
Enfants 4-8 ans	5 mg
Enfants 9-13 ans	8 mg
Adolescents 14-18 ans (garçons)	11 mg
Adolescents 14-18 ans (filles)	9 mg
Adultes (hommes)	11 mg
Adultes (femmes)	8 mg
Les adolescentes enceintes	12 mg
Femmes enceintes	11 mg
adolescentes allaitantes	13 mg
Les femmes qui allaitent	12 mg

Tableau 20 : Quantités moyennes de zinc recommandées en fonction de l'âge (71).

Chez les sujets atteints de mucoviscidose, la supplémentation en zinc varie de 1 à 20mg en fonction de l'âge, des taux sériques de zinc et de l'état de santé du patient.

On retrouve principalement le zinc dans des aliments tels que les huitres, les fruits de mer, la viande rouge, la volaille, les céréales, les noix et les produits laitiers.

Il faut toutefois faire attention à ne pas apporter un excès de zinc à l'organisme qui pourrait entrainer l'apparition d'effets indésirables, les signes d'un excès de zinc incluant nausées, vomissements, perte d'appétit, crampes d'estomac, diarrhées et maux de tête.

6) Le Sélénium (Se) [72]

Le sélénium est un élément indispensable pour lutter contre l'oxydation et la dégradation des cellules causées par les radicaux libres produits en excès dans la mucoviscidose en cas d'infection prolongée.

Tout comme le zinc, la quantité de Se nécessaire dépend de l'âge du patient ainsi que du taux sérique en Se du patient.

Les quantités moyennes recommandées au quotidien pour les différents âges sont indiquées ci - dessous en microgrammes (mcg) :

Étape de la vie	Montant recommandé
Naissance à 6 mois	15 mcg
Nourrissons 7-12 mois	20 mcg
Enfants 1-3 ans	20 mcg
Enfants 4-8 ans	30 mcg
Enfants 9-13 ans	40 mcg
Adolescents 14-18 ans	55 mcg
Adultes 19-50 ans	55 mcg
Adultes 51-70 ans	55 mcg
Adultes 71 ans et plus	55 mcg
les adolescents et les femmes enceintes	60 mcg
adolescentes et femmes qui allaitent	70 mcg

Tableau 21 : Quantités moyennes de sélénium recommandées en fonction de l'âge.(72)

Les aliments contenant du Se sont les mêmes que ceux contenant du Zn.

Attention à d'éventuels excès de Se pouvant au fil du temps causer les effets suivants : nausées, diarrhées, irritabilité, décoloration des dents et problèmes nerveux. Des excès importants peuvent même être à l'origine de problèmes respiratoires, cardiologiques et rénaux.

7) Les Apports Journaliers Recommandés (AJR) et les Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) [73-74-75]

a) Les Apports Journaliers Recommandés (AJR) [73]

Les Apports Journaliers Recommandés (AJR) sont des valeurs réglementaires européennes adoptées pour leur facilité d'usage. Elles sont utilisées dans l'étiquetage nutritionnel pour les vitamines et minéraux et ne prennent pas en compte les différences liées à l'âge ou au sexe. Elles peuvent différer des ANC qui ne sont pas utilisables sur les emballages, mais en sont proches.

Apports journaliers recommandés

	AJR		AJR
Vitamine A	800 µg	Chlorure	800 mg
Vitamine D	5 µg	Calcium	800 mg
Vitamine E	12 mg	Phosphore	700 mg
Vitamine K	75 µg	Magnésium	375 mg
Vitamine C	80 mg	Fer	14 mg
Thiamine (Vitamine B1)	1,1 mg	Zinc	10 mg
Riboflavine (Vitamine B2)	1,4 mg	Cuivre	1 mg
Niacine (Vitamine PP)	16 mg	Manganèse	2 mg
Vitamine B6	1,4 mg	Fluorure	3,5 mg
Acide folique (Vitamine B9)	200 µg	Sélenium	55 µg
Vitamine B12	2,5 µg	Chrome	40 µg
Biotine	50 µg	Molybdène	50 µg
Acide pantothénique	6 mg	Iode	150 µg
Potassium	2000 mg		

Tableau 22 : Récapitulatif des AJR des principales vitamines et des principaux oligoéléments.(73)

AJR en vitamines et oligoéléments selon la DIRECTIVE 2008/100/CE DE LA COMMISSION du 28 octobre 2008 (Voir Annexe 4).

b) Les Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) [73-74-75]

Les ANC sont des références scientifiques, permettant d'établir des points de repères pour la population française. Sur le plan pratique, les ANC représentent les besoins nutritionnels moyens mesurés sur un large groupe d'individus auxquels sont ajoutés 2 écarts type représentant le plus souvent chacun 15 % de la moyenne. Cette marge de sécurité statistique permet de prendre en compte la variabilité interindividuelle et de couvrir ainsi les besoins de la plus grande partie de la population : 97,5 % des individus. Les ANC sont des valeurs optimales pour la population en matière de santé, et pas seulement en prévention de carence.

ANC EN VITAMINES LIPOSOLUBLES (source AFSSA-CERNA-CNRS 2001)				
catégorie	Vit A (µg)	Vit D (µg)	Vit E (mg)	Vit K (µg)
0-3 mois	330	20-25	4	5-10
3-5mois	350	20-25	4	5-10
6-11mois	350	20-25	4	5-10
1-3 ans	400	10	6	15
4-6 ans	450	5	7.5	20
4-9ans	500	5	9	30
Garçon et Fille 10-12ans	550	5	1	45
Adolescent 13-15ans	700	5	12	45
Adolescent 16-19 ans	800	5	12	65
Adolescente 13-15ans	600	5	12	45
Adolescente 16-19 ans	600	5	12	65
Homme 20-65 ans	800	5	12	45
Femme 20-65 ans	600	5	12	45
Homme > 65ans	700	5	12	45
Femme > 65ans	600	5	12	45
Personnes âgées >75 ans	700 (h) 600 (f)	10-15	20-50	70
Femme enceinte 1er et 2ème Trimestre	600	5	12	45
Femme enceinte 3ème trimestre	700	10	12	45
Femme allaitante	950	10	12	45

Tableau 23 : ANC en vitamines liposolubles en fonction de l'âge de la population. (74)

ANC EN MINERAUX ET OLIGO-ELEMENTS (source AFSSA-CERNA-CNRS 2001)										
catégorie	Ca (mg)	P (mg)	Mg (mg)	Fer (mg)	Zinc (mg)	Iode (µg))	Cuivre (mg)	Fluor (mg)	Sélénium (µg)	Chrome (µg)
0-3 mois	400	100	40	7	5	80	0.4-0.7	0.1	20	25
3-5mois	400	100	40	7	5	80	0.4-0.7	0.1	20	25
6-11mois	600	275	75	7	5	80	0.4-0.7	0.2	20	25
1-3 ans	500	360	80	7	6	80	0.8	0.5	20	25
4-6 ans	700	450	130	7	7	90	1	0.8	30	35
4-9ans	900	600	200	8	9	120	1.2	1.2	40	40
Garçon et Fille 10-12ans	1200	80	280	10	12	150	1.5	1.5	45	45
Adolescent 13-15ans	1200	830	410	13	13	150	1.5	2	50	50
Adolescent 16-19 ans	1200	800	410	13	13	150	1.5	2	50	50
Adolescente 13-15ans	1200	800	370	16	10	150	1.5	2	50	50
Adolescente 16-19 ans	1200	800	370	16	10	150	1.5	2	50	50
Homme 20-65 ans	900	800	420	9	12	150	2.5	2.5	60	65
Femme 20-65 ans	900	750	360	16	10	150	1.5	2	50	55
Homme > 65ans	1200	750	420	9	11	150	1.5	2.5	70	70
Femme > 65ans	1200	800	360	9	11	150	1.5	2	60	60
Personnes âgées >75 ans	1200	800	400	10	12	150	1.5	2	80	
Femme enceinte 1er et 2ème Trimestre	900	750	360	25-35	10	150	1.5	2	50	55
Femme enceinte 3ème trimestre	1000	800	400	25-35	14	200	2	2	60	60
Femme allaitante	1000	850	390	10	19	200	2	2	60	60

Pas d'ANC pour le Na, K et chlore dont la consommation est en général largement excédentaire par rapport aux besoins. Une modération de Nacl est conseillée 6-8g/j

Tableau 24 : ANC en minéraux et oligoéléments en fonction de l'âge de la population. (75)

III. Balance oxydant/anti-oxydant (stress oxydatif) [76-77-78-79-80-81]

1) Mucoviscidose et oxydation [76-77-78-79]

Le stress oxydant se définit comme un déséquilibre entre la production de radicaux libres (RL), responsables au niveau cellulaires de dégâts sur l'ADN, les lipides membranaires et sur les protéines, et la capacité de l'organisme à produire des antioxydants agissant comme un système de protection afin de lutter contre l'action des radicaux libres.

L'atteinte pulmonaire chronique dans la mucoviscidose entraine un stress oxydatif important avec une production exagérée de radicaux libres (radicaux hydroxyles, ions superoxydes). En effet, les infections à répétitions entrainent, via le recrutement en excès de polynucléaires neutrophiles, une surproduction de cytokines pro-inflammatoires (TNFα, IL1, IL6, IL8), une augmentation de la production de facteurs oxydants et de protéases (élastases, cathepsine-G, gélatinases, collagénases...) ; alors qu'il y a, liée à la maladie, une carence en facteurs antioxydants.

La majoration du stress oxydatif est également due au fait que le métabolisme de base élevé de la mucoviscidose entraine une production accrue de radicaux libres, certains composants de *Pseudomonas aeruginosa* (pyocholine et pyocyanine) pouvant également induire la production de RL. Les RL en excès inactivent les antiprotéases, initient la peroxydation lipidique avec des radicaux aldéhydes qui vont activer les PNN et régulent l'activité du facteur nucléaire NF-KB (qui permet la transcription de gènes de l'inflammation TNFα, Il6) qui peut s'auto activer par ses produits.

Le dernier point important pouvant augmenter le stress oxydant est le fait que la protéine CFTR soit défectueuse. En effet, en temps normal, CFTR est responsable de la sécrétion de glutathion qui est un antioxydant permettant de protéger les cellules.
Lors d'une exposition à des facteurs oxydants, la cellule subit une activation du CFTR qui entraine alors une déplétion du glutathion qui réagit alors avec les oxydants. Si l'exposition aux oxydants vient à durer dans le temps, la transcription du gène GCLC en charge de la synthèse du glutathion est stimulée, alors que l'expression du CFTR est diminuée permettant ainsi à la cellule de restaurer des taux élevés de glutathion.
Il se traduit alors au niveau pulmonaire un épaississement du mucus protégeant ainsi l'épithélium contre une charge supplémentaire d'oxydants jusqu'à restauration des taux de glutathion.

Les infections chroniques retrouvées dans la mucoviscidose entrainent donc une diminution de l'expression de CFTR ainsi qu'une diminution de libération de glutathion antioxydant.

2) Mucoviscidose et antioxydants [79]

En plus de la production importante de RL, la mucoviscidose se caractérise par une diminution des défenses antioxydantes. En effet, l'insuffisance pancréatique exocrine, retrouvée chez la plupart des patients mucoviscidosiques, entraine une malabsorption en vitamines liposolubles antioxydantes (A, E) et une majoration des besoins notamment en sélénium et vit C étant donné l'intensité du stress oxydatif ; ceci étant responsable de la carence du système anti-oxydant.
On peut distinguer deux grandes classes d'antioxydants : les antioxydants enzymatiques ainsi que les antioxydants non-enzymatiques intra et extracellulaires intervenants selon un ordre bien précis.

Parmi les antioxydants enzymatiques, on retrouve :
-Les superoxydes dismutases (SOD) qui permettent de neutraliser l'action des radicaux superoxydes en les transformant en peroxyde d'hydrogène (H2O2) puis en oxygène et en eau via la catalase.
-La catalase (CAT) qui est une enzyme présente dans les hématies et les peroxysomes. Elle catalyse les réactions de dismutation du peroxyde d'oxygène en eau et oxygène, ce qui permet d'éviter la genèse de radicaux hydroxyles extrêmement réactifs.
-La glutathion peroxydase qui est présente dans les cellules et qui a la capacité de neutraliser les hydroperoxydes tels que le peroxyde d'oxygène, les peroxydes lipidiques…
On retrouve également la mélatonine qui est une neurohormone aux propriétés antioxydantes.

Les antioxydants non enzymatiques agissent eux comme un bouclier anti-oxydant et assurent l'intégrité structurale des acides nucléiques, des protéines et des lipides.
Parmi les antioxydants non enzymatiques, on retrouve :
-L'α-Tocophérol (vit E) : Cette vitamine inhibe la propagation de la peroxydation lipidique. Cette molécule est une excellente piégeuse de radicaux lipidiques. Chaque molécule d'α-Tocophérol peut réagir avec deux radicaux. Après réaction elle se convertit en radical α-tocophéroxyle, molécule très peu réactive, et migre à la surface de la membrane cellulaire où elle est reconvertie en α-Tocophérol grâce à l'acide ascorbique (Vitamine C).
-Les Caroténoïdes : on y retrouve l'α-carotène, le β-carotène, le lycopène, la lutéine, la zéaxanthine, le β-cryptoxanthine et la canthaxanthine. Ils agissent en piégeant les RL via leur système conjugué de doubles liaisons (le β-carotène étant particulièrement réactif puisqu'il neutralise au moins deux radicaux peroxydes).

-L'Ubiquinol (Coenzyme Q10) : Il s'agit d'un coenzyme intervenant dans les mitochondries en empêchant la synthèse de composés oxydatifs. Comme la vitamine C, il permet de régénérer le radical α-Tocophéroxyle pour former l'α-Tocophérol.

3) Stress oxydatif et balance oméga-6/oméga-3 [80-81]

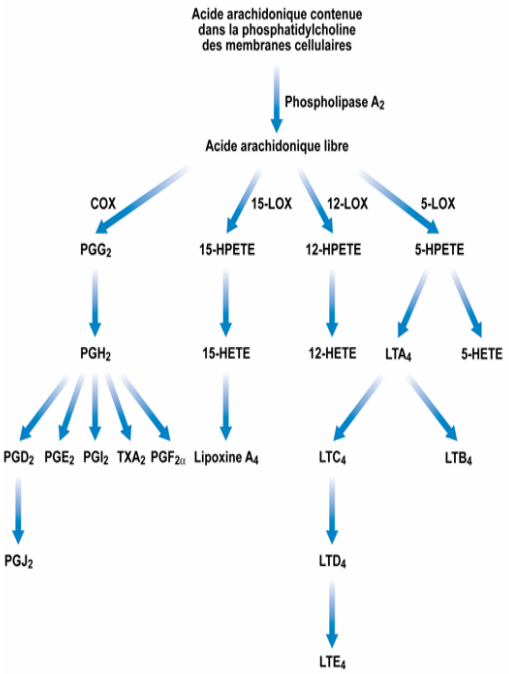
Il y a un autre élément qui intervient dans le stress oxydatif et plus particulièrement dans l'inflammation : c'est la répartition en acides gras polyinsaturés ou AGPI (rapport oméga-6/ oméga-3) largement en faveur des oméga-6 (rapport compris entre 1/10 et 1/20).
Ces AGPI sont indispensables pour l'organisme puisqu'ils interviennent dans la synthèse de toutes les membranes cellulaires notamment dans celles des cellules intervenant dans l'inflammation.
Les AGPI proviennent essentiellement de l'alimentation et ne peuvent être fabriqués par l'organisme d'où leur nom d'acides gras essentiels ou AGE.
On distingue deux familles d'AGE qui sont les oméga-3 (ω3) et les oméga-6 (ω6).

Parmi les oméga-3 les plus courants, on retrouve : l'ALA (acide alpha-linolénique) principalement d'origine végétale et qui est retrouvé dans les noix, le colza ou les graines de lin; l'EPA (acide eicosapentaénoïque) et le DHA (acide docosahexaénoïque) principalement d'origine animale et qui sont retrouvés surtout dans les poissons de mers froides.

Les principaux oméga-6 sont représentés par : le LA (acide linoléique), le GLA (acide gamma-linolénique) et l'AA (acide arachidonique) que l'on retrouve dans les huiles végétales courantes (huile de tournesol, de palme, de maïs).

Ces deux familles d'AGE représentent deux voies métaboliques parallèles qui se trouvent en compétition. Les ω3 et les ω6 sont les précurseurs d'un ensemble de messagers chimiques que l'on nomme les eicosanoïdes qui agissent dans le corps humains comme des hormones.
Les eicosanoïdes sont généralement synthétisés afin de répondre aux besoins métaboliques des cellules. L'intensité de la réponse, une fois amorcée, est limitée par la proportion des précurseurs (oméga-3 et oméga-6), largement en faveur des oméga-6 (principalement dû au type d'alimentation) et des inhibiteurs présents dans les tissus. Or, comme il y a plus d'oméga-6 dans les cellules inflammatoires c'est donc l'acide arachidonique qui est le principal substrat pour la synthèse des eicosanoïdes.

La synthèse des eicosanoïdes à partir de l'acide arachidonique se fait selon le schéma suivant :



Parmi les eicosanoïdes dérivant de l'acide arachidonique, on retrouve principalement PGE2 qui possède beaucoup d'effets pro-inflammatoires, LTB4 qui est un agent potentiellement attractant pour les leucocytes induisant la libération d'enzymes lysosomales et la production d'espèces réactives de l'oxygène et de cytokines pro-inflammatoires telle que TNFα.

Le fait d'augmenter la quantité d'apport en oméga-3 permet d'augmenter leurs quantités dans les cellules inflammatoires permettant une compétition avec l'acide arachidonique pour le métabolisme inflammatoire puisque l'EPA et le DHA sont également des substrats pour les COX et LOX mais formant des métabolites différents et moins réactifs.

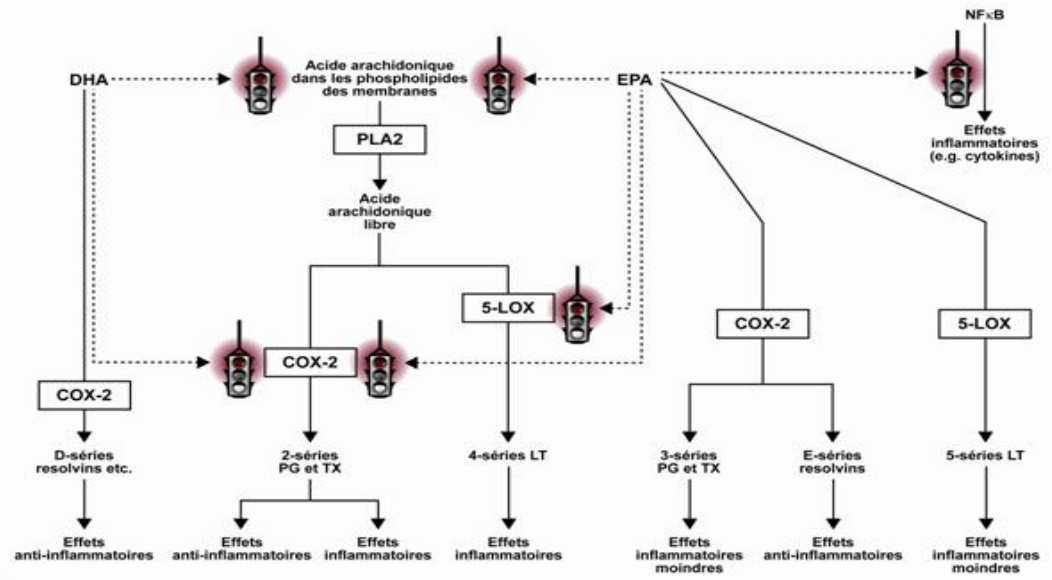


Figure 23 : Schéma des effets anti-inflammatoires des oméga-3 (81).

N.B : les feux rouges indiquant que la voie est inhibée

Les eicosanoïdes provenant des oméga-3 et des oméga-6 exercent donc des fonctions physiologiques opposées. En effet, ceux découlant des oméga-6 peuvent entrainer l'agrégation des plaquettes sanguines et des effets pro-inflammatoires tandis que ceux résultant des oméga-3, en plus d'antagoniser le métabolisme de l'acide arachidonique ont des effets contraires anti-aggrégant et anti-inflammatoire. Des études ont également démontré que l'EPA et le DHA pouvaient inhiber la production d'IL-6 et de TNF-α par les monocytes.

Cette diminution de l'inflammation étant responsable d'une diminution de production de RL et par conséquent d'une diminution du stress oxydatif. C'est pourquoi il est important dans la mucoviscidose qu'un équilibre de la balance oméga-6/oméga-3 soit atteint.

Quatrième partie : Etude observationnelle prospective des apports nutritionnels et des complémentations en vitamines antioxydantes (A, D, E) chez les patients atteints de mucoviscidose ayant un déficit nutritionnel important

I. Description générale de l'étude épidémiologique [82-83-84-85-86-87-88-89]

Il s'agit d'une étude prospective réalisée sur un ensemble de 47 enfants (24 filles, 23 garçons), sur 165 patients suivis par le CRCM, ayant des déficits nutritionnels importants nécessitant la mise en place d'une supplémentation nutritionnelle par des compléments alimentaires.

Lors de cette étude, les enfants ont été divisés en 3 tranches d'âge : 0-6ans, 6-12 ans et >12 ans.

Cette étude a été réalisée par un réseau de professionnels de santé travaillant conjointement et comprenant :

- des **diététiciens de prestataires médicaux** qui ont effectué un total de 116 enquêtes (entre 1 et 3 enquêtes par patient) réalisées tous les 3 à 6 mois. Ces recueils sur une période de 3 jours consécutifs, comprenaient l'ensemble des apports alimentaires correspondant à l'ensemble des repas journaliers ainsi que les différentes supplémentations nutritionnels et médicamenteuses de chaque patients. Le contenu des aliments précis en protides glucides lipides acides gras vitamines et oligoéléments ont été déterminés grâce à un logiciel utilisant la banque de données CIQUAL (base européenne de référence en ce qui concerne la composition précise des aliments) (82-83);(voir annexes 5 et 6).

-les **équipes du CRCM** (médecins, infirmières, kinésithérapeutes…) qui ont réalisés parallèlement à ces relevés des bilans radiologiques et biologiques afin de déterminer la répercussion des différents apports sur l'état général des patients et plus particulièrement sur les plans morphologique et surtout pulmonaire.

L'objectif final de cette étude est de déterminer, via les données relevées et en fonction des différentes tranches d'âge, les apports en vitamines liposolubles les plus adaptés en fonction des taux sanguins et en fonction de l'état général des patients.

1) Paramètres statistiques de l'étude

Lors de cette étude nous avons utilisé en premier lieu la moyenne lorsque les données n'étaient pas trop loin d'une répartition normale et qu'il n'y avait pas trop de valeurs extrêmes auxquels cas nous avons alors utilisé la médiane.
La moyenne est exprimée en fonction de l'écart type (moyenne (±écart-type)) tandis que la médiane est exprimée avec les valeurs minimales et maximales (médiane [minimum–maximum]). Nous avons utilisé un T-test pour comparer deux valeurs et considérer un $p<0.05$ comme significatif.

2) Données démographiques et anthropométriques

a) Age

Cette étude a été réalisé sur des patients dont la moyenne d'âge est de 10,2 (± 3,5) ans avec un âge médian de 10,1 ans et des valeurs minimales et maximales comprises entre [2,4 et 18,4] années.

	Moyenne ± écart-type	Médiane [Minimum-Maximum]
Age	10,2 (±3,5)	10,1 [2,4–18,4]

Les patients ont été divisés en 3 catégories d'âge représentant au total 116 enquêtes de bilans nutritionnels dont la répartition est présentée dans le tableau suivant :

Catégories d'âge	Nombre de bilans par tranches d'âge	Pourcentage
0-6ans	13	11,2
6-12ans	64	55,2
>12 ans	39	33,6

b) Mutations

Type de mutations	ΔF508/ΔF508	1717-8G→A/ 1717-8G→A	ΔF508/ 2116 del CTAA	ΔF508/ 1609 del CA	ΔF508/ 1717-1G->A	ΔF508/ 1811+1,6 KB A>G	ΔF508/ 3659 del C	ΔF508/ G551D
Nombre d'individus affectés	29	2	1	1	1	1	1	1
Fréquence en %	61,7	4,26	2,13	2,13	2,13	2,13	2,13	2,13

Type de mutations	ΔF508/ L206W	ΔF508/ N1303K	ΔF508/ R1162X	Δ5F08/ R117C	ΔF508/ W846X	ΔF508/ Y1092X	ΔF508 / I507del	G 85E/ 621 +1 G>T	TOTAL
Nombre d'individus affectés	1	2	1	1	1	2	1	1	47
Fréquence en %	2,13	4,26	2,13	2,13	2,13	4,26	2,13	2,13	100

Ces données confirment bien la répartition des mutations que l'on retrouve classiquement dans la mucoviscidose avec >60% de patients homozygotes ΔF 508 et >80 % de patients ayant au moins une mutation ΔF 508 (dans notre étude 44/47 patients sont porteurs d'au moins une mutation ΔF 508 soit 93,6% de patients hétérozygotes pour la mutation).

c) Poids

Au niveau du poids, on retrouve un poids moyen à 30 (±10,5) kg et un poids médian à 27,8 kg avec des valeurs minimales et maximales comprises entre [12,4 et 60] kg.

	Moyenne (± écart-type)	Médiane [Minimum-Maximum]
Poids	30 (±10,5)	27,8 [12,4–60]

d) Z-score Poids et IMC

Le Z-score exprime l'écart de la valeur mesurée par rapport à la valeur moyenne, en déviation standard.

Le Z-score se calcule selon la formule suivante :

$$Z - Score = \frac{\text{Mesure observée} - \text{Moyenne}}{Déviation\ standard}$$

L'IMC ou indice de masse corporelle est une unité de grandeur permettant d'estimer la corpulence d'une personne et se calculant de la manière suivante :

$$IMC = \frac{\text{Poids (en kg)}}{Taille^2\ (en\ m)}$$

L'interprétation se fait selon la classification de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé).

Valeur de l'IMC	**Interprétation (selon l'OMS)**
Inférieur à 16	Anorexie ou dénutrition
Entre 16.5 et 18.5	Maigreur
Entre 18.5 et 25	Corpulence normale
Entre 25 et 30	Surpoids
Entre 30 et 35	Obésité modérée (Classe 1)
Entre 35 et 40	Obésité élevée (Classe 2)
Supérieur à 40	Obésité morbide ou massive

Tableau 25 : Classification de l'IMC selon l'OMS

Dans notre étude, voir tableau ci-dessous, le Z-score Poids négatif (médiane à -0,4 [-1,9–2]) et le Z-score IMC négatif (médiane à -0,5 [-2,5–0,9]) mettent en évidence la présence d'un biais dans notre étude qui a été réalisée chez des enfants avec des difficultés de croissance alors que les autres enfants suivis par le CRCM ont une corpulence normale avec des Z-score positifs.

	Médiane [Minimum-Maximum]	Moyenne (± écart-type)
Z-score Poids	-0,4 [-1,9–2]	-0,3 (±0,9)
Z-score IMC	-0,5 [-2,5–0,9]	-0,6 (±0,6)

3) Données radiologiques et biologiques [84-85]

a) Score de BRASFIELD (84)

Le score de Brasfield est un système de notation utilisé dans la mucoviscidose. Il est basé sur l'interprétation de la radiographie pulmonaire et présente une bonne corrélation avec la fonction pulmonaire. Il peut cependant y avoir une certaine subjectivité dans la notation entre les différents radiologues.

Ce score est basé sur une note maximale de 25 points avec des points marqués selon les catégories suivantes :

Catégories	Définitions	Score
1-piégeage de l'air	Distension pulmonaire généralisée avec bombement sternal, dépression diaphragmatique et/ou cyphose dorsale	0 : absent 1 à 5 selon la gravité
2-opacités linéaires	Opacités linéaires denses, en rail, arborisées, ou à extrémités semi-circulaires	0 : absent 1 à 5 selon la gravité
3-opacités nodulaires ou kystiques	Opacités circulaires multiples finement cerclées de diamètre ≥ 0,5 cm avec centre clair ou opaque	0 : absent 1 à 5 selon la gravité
4-lésions étendues	Atélectasie lobaire ou segmentaire Syndrome de condensation lobaire ou segmentaire non rétractile (pneumopathie aigüe incluse)	0 : absent 3 : atélectasie ou condensation lobaire ou segmentaire 5 : atélectasies ou condensations multiples
5-gravité générale	Impression globale de sévérité du cliché thoracique	0 : absent 1à 4 : selon l'intensité 5 : complications (cardiomégalie, pneumothorax…)

Tableau 26 : Score de Brasfield (84)

La note globale correspond à 25 (qui correspond à la note maximale) – total des points obtenues pour chacune des catégories. Plus la note globale est basse plus la maladie est sévère (le score minimum possible étant 3).

Dans le cadre de notre étude nous retrouvons un score de Brasfield médian à 19,5 avec des valeurs minimales et maximales comprises entre [12–24].

On considère qu'un score de Brasfield <20 est représentatif d'une dilatation des bronches et témoigne donc de la présence d'une inflammation chronique.

b) Données inflammatoires (85)

1. Taux d'IgG

Les immunoglobulines G sont des protéines du système immunitaire qui représentent plus de 75% des anticorps présents dans le sang et qui luttent contre les infections bactériennes, virales ou fongiques qui attaquent les tissus organiques.

Il s'agit d'un marqueur d'inflammation sanguine qui traduit notamment une inflammation tissulaire et plus particulièrement pulmonaire chez les sujets mucoviscidosiques notamment lorsqu'il se situe au dessus de 8G/L chez les enfants.

Notre étude évoque un taux d'IgG médian de 10,3 [4,5–20,3] G/L témoignant donc de la présence d'une inflammation chez les patients.

2. Pourcentage de PNN

Les PNN sont des cellules issues de précurseurs de la moelle osseuse. Après leur passage dans le sang, ils sont dotés de propriétés leur permettant d'attirer certaines particules étrangères (chimiotactisme) notamment bactériennes. Ils sont en outre capables d'ingérer (phagocytose) et de détruire ces particules étrangères grâce à leurs nombreuses granulations (lysosomes) riches en diverses enzymes. Le nombre de PNN est donc augmenté au cours des infections bactériennes.

Les principales causes d'une augmentation du nombre de PNN sont les infections bactériennes mais aussi certains états inflammatoires présents tous deux dans la mucoviscidose.

Dans notre étude, on retrouve un taux médian de PNN à 52,7 [10,3–80,4] % traduisant la présence d'une inflammation chez nos patients.

4) Taux sanguins en vitamines [86]

Taux sanguins	Moyenne (± écart-type)	Médiane [minimum–maximum]
Vitamine A (en mg/L)	0,3 (±0,1)	0,3 [0,1–0,6]
Vitamine A (en µmol/L)	1,2 (±0,4)	1,2 [0,5–2,2]
Vitamine A (en UI/L)	1140 (±380)	1140 [475–2095]
vitamine D (en µg/L)	23,5 (±7,7)	22,1 [11–52,1]
Vitamine D (en nmol/L)	58,5 (±19,3)	55,25 [27,5–130,3]
Vitamine D (en UI/L)	940 (±308)	884 [440–2084]
vitamine E (en mg/L)	16,3 (±6,5)	15 [7–36,6]
vitamine E (en µmol/L)	37,8 (±15,1)	34,7 [16,2–85]
Vitamine E (en UI/L)	24,3 (±9,7)	22 ,4 [10,4–54,5]

-Vitamine A : UI = Unité Internationale et 1 UI = 0,3 microgramme = 0,0003 mg↔ 1µg = UI de rétinol ÷ 3,33=0.0035µmol -

Vitamine E : 1 UI de vitamine E = 0,67 mg de vitamine E↔1mg=1,49UI=2,32µmol

- Vitamine D : 1UI = 0,025 microgramme ↔1 µg d'ergocalciférol (vitamine D2) ou de cholécalciférol (vitamine D3) = 40 UI de vitamine D=2.5nmol/L.

Le tableau ci-dessous montre les valeurs de référence globales utilisées dans la population saine pour chaque vitamine :

Valeurs de référence	en µmol/L	en mg/L	En UI/L
Vitamine A	0,7-2,5	0,2-0,7	667-2333
Vitamine D	60-105 (nmol/L)	24-40 (µg/L)	960-1600
Vitamine E	10-32	2,9-9,1	6,4-20,6

On constate ainsi que sur l'ensemble des enquêtes, le taux en vitamine A est normal mais proche de la limite minimale recommandée, le taux en vitamine D est quant à lui légèrement inférieur aux valeurs de référence. Ceci s'expliquant par le fait que dans la mucoviscidose la consommation en vitamines antioxydantes est augmentée à cause de l'inflammation pulmonaire chronique. De plus, on considère qu'il faudrait dans la mucoviscidose près de 50 µg/L de vitamine D afin d'être protéger contre l'infection chronique au staphylocoque doré, l'inflammation pulmonaire chronique et le diabète.

On constate également que le taux de vitamine E est quant à lui légèrement supérieur aux valeurs de référence.

5) Apports nutritionnels totaux [82-87-88]

a) En nutriments

Apports nutritionnels totaux en g/kg/j	Protéines	Glucides		Lipides						
	Protéines totales	Glucides totaux	Sucres totaux	Lipides totaux	AG saturés totaux	AG mono-insaturés totaux	AG poly-insaturés totaux	Choles-térol total	ω-3 totaux	ω-6 totaux
Médiane [minimum–maximum]	3,3 [1,5–6,1]	9,7 [4,2–18,6]	2,5 [0,3–8,6]	3,3 [1,3–6,3]	1,2 [0,3–2,6]	1,1 [0,4–3]	0,5 [0,1–1,4]	7,5 [1–21,9]	0,04 [0–33,3]	0,2 [0–0,8]
Moyenne (±écart-type)	3,3 (±0,9)	9,8 (±3)	2,7 (±1,5)	3,4 (±1)	1,2(±0,4)	1,2(±0,5)	0,5(±0,2)	8(±3,6)	1,2 (±4,9)	0,2 (±0,1)

Les apports journaliers en nutriments se répartissent de la façon suivante : 45-50% de glucides, 35-40% de lipides et 12-15% de protides avec :

-1 à 2 g/kg/j de protides

-8 à 14g/kg/j de glucides

-2 à 3g/kg/j de lipides

On peut alors constater qu'en moyenne la répartition en nutriments est bien respectée avec des taux en mg/kg/j légèrement supérieurs à la norme notamment pour les protides et les lipides (mais pas pour les glucides qui eux sont normaux) comme recommandés dans la mucoviscidose.

Néanmoins on peut constater que certains patients présentent une alimentation déséquilibrée.

Concernant l'apport protidique, on retrouve un apport maximal en protéines de 6,1g/kg/j qui est un apport pouvant être néphrotoxique. Il faudra orienter ce patient vers une alimentation plus riche en lipides très énergétiques et moins riches en protides afin de protéger ses reins.

En ce qui concerne l'apport glucidique on retrouve le même genre de problème avec un apport maximal en glucides de 18,6g/kg/j et de sucres de 8,6 g/kg/j qui sont des apports bien trop importants notamment avec le risque de survenue d'un diabète avec l'évolution de la maladie. Là aussi il faudra donc instaurer avec le patient une alimentation moins riche en glucides et surtout en sucres rapides et préférer une alimentation plus riche en lipides avec une préférence pour les AG insaturés.

Pour les lipides totaux, on ne retrouve pas d'apports maximum trop importants.

La répartition en lipides recommandée est la suivante : 10-12% AGS, 20% AGMI et 10% AGPI.

On constate que nos patients ont tendance à consommer trop d'AGS et pas assez d'AGMI ou d'AGPI.

Il faudra donc essayer d'adapter légèrement la répartition de l'alimentation en lipides.

De plus on peut observer que la somme totale AGS, AGMI et AGPI n'est pas égale à 100% des lipides totaux. Ceci vient du fait que selon les familles d'aliments et la nature des lipides contenus, les acides gras représentent environ 56 à 95% des lipides totaux, le reste correspondant à la fraction glycérol, à l'insaponifiable (stérols, vitamines liposolubles…), parfois à des groupements phosphates etc. Pour cette raison, la somme des teneurs en acides gras (saturés, mono-insaturés et polyinsaturés) n'égale pas la teneur en lipides totaux.

Enfin on peut également s'apercevoir que certains patients ont des apports totaux en nutriments très bas provenant du fait que certains bilans (17) ont été effectués avant la mise en place d'une NE.

b) En vitamines

Le tableau suivant énumère les apports nutritionnels totaux journaliers en vitamines liposolubles en fonction du poids :

Apports nutritionnels totaux en vitamines	Vitamine A (en µg/kg/j)	Vitamine D (En µg/kg/j)	Vitamine E (En mg/kg/j)
Médiane [minimum–maximum]	25 [2,1–71,2]	0,3 [0–4,5]	0,6 [0,1–1,4]
Moyenne (±écart-type)	28,1 (±13)	0,5 (±0,8)	0,6 (±0,3)

Si l'on transpose ces données en µg/j pour les vitamines A et D et en mg/j pour la vitamine E, on obtient les apports vitaminiques totaux/j avec :

Apports nutritionnels totaux en vitamines	Vitamine A en µg/j	Vitamine D en µg/j	Vitamine E en mg/j
Médiane	743 [56,2–2284]	7,2 [0–84,5]	16,2 [2–42,4]

Si l'on compare ces données aux ANC vues précédemment, on peut alors constater que les valeurs obtenues sont en moyenne au dessus des apports nutritionnels conseillés.

Néanmoins, on peut constater que malgré l'importance de ces apports vitaminiques qui peuvent même être très importants notamment en vitamine A (2284µg/j) et en vitamine D (84,5µg/j), les taux sanguins en vitamines sont à la limite inférieure voire en dessous des seuils considérés comme normaux.

Ceci peut s'expliquer par la malabsorption des vitamines liposolubles retrouvée dans la mucoviscidose mais pourrait également traduire une surconsommation de ces vitamines par l'organisme pour lutter contre l'inflammation pulmonaire chronique et les périodes de surinfection.

6) Apports nutritionnels par les compléments alimentaires

a) En nutriments

Les apports nutritionnels en nutriments apportés par les compléments alimentaires en g/j sont répertoriés dans le tableau suivant :

Apports par les suppléments nutritionnels en g/j	Protéines	Glucides		Lipides						
	Protéines totales	Glucides totaux	Sucres totaux	Lipides totaux	AG saturés totaux	AG mono-insaturés totaux	AG poly-insaturés totaux	Choles-térol total	ω-3 totaux	ω-6 totaux
Médiane [minimum–maximum]	21,5 [0–143,5]	65,3 [0–301,4]	0 [0–33,1]	21 [0–100,5]	1 [0–25,5]	7,5 [0–60]	3,2 [0–30]	0	0 [0–798]	0
Moyenne (±écart-type)	26,7 (±23,4)	76,6 (±67,6)	0,38 (±3,25)	24,7 (±23,1)	3,4 (±5)	10,9 (±13,1)	6 (±7,3)	0	27,5 (±115,7)	0

Si l'on traduit ces valeurs en g/kg/j, on obtient les résultats suivants :

Apports par les suppléments nutritionnels en g/kg/j	Protéines	Glucides		Lipides			
	Protéines totales	Glucides totaux	Sucres totaux	Lipides totaux	AG saturés totaux	AG mono-insaturés totaux	AG poly-insaturés totaux
Médiane [minimum–maximum]	0,8 [0–2,4]	2,2 [0–8,1]	0 [0–2,1]	0,6 [0–2,9]	0,04 [0–0,5]	0,24 [0–1,7]	0,12 [0–0,9]

Enfin si l'on compare les apports nutritionnels obtenus pour les compléments alimentaires aux apports totaux en nutriments on constate que les compléments alimentaires constituent à eux seuls 24% soit ¼ des apports totaux en glucides et protides et 18% des apports totaux en lipides.

Si l'on s'attarde un peu plus sur les lipides, on remarque que les compléments alimentaires apportent près de 3% des AGS, 22% des AGMI et 24% des AGPI ce qui signifie qu'au niveau de leur alimentation, les patients consomment en majorité des AGS plutôt que des AGMI ou AGPI.

Si l'on regarde les valeurs maximales obtenues pour chaque catégorie, on constate même que pour certains patients, on atteint déjà les recommandations en nutriments rien qu'avec les compléments alimentaires.

L'ensemble de ces données met donc en avant la difficulté des enfants de l'étude à se nourrir correctement et montre la nécessité des compléments alimentaires afin de conserver des indices poids et IMC corrects.

b) En vitamines

Les apports nutritionnels en vitamines apportés par les compléments alimentaires sont répertoriés dans le tableau suivant :

Apports par les suppléments nutritionnels	Vitamine A (en µg/j)	Vitamine D (En µg/j)	Vitamine E (En mg/j)
Médiane [minimum–maximum]	363 [0–951]	5 [0–114]	8 [0–36]
Moyenne (±écart-type)	411 (±279)	11,2 (±22,7)	9,7 (±7,1)

On constate que, comme pour les nutriments, les compléments alimentaires apportent à eux seuls la quasi-totalité des ANC en vitamines et qu'ils représentent environ 50% des apports journaliers totaux en vitamines.

Néanmoins, malgré cet apport conséquent, on remarque que les taux sanguins de vitamines sont inférieurs aux valeurs de référence d'où l'obligation de rajouter une supplémentation médicamenteuse afin d'obtenir des taux plus proches des taux recommandés.

7) Apports médicamenteux en vitamines

Apports par les traitements médicamenteux		Vitamine A	Vitamine D	Vitamine E
Médiane [minimum–maximum]	En UI/Kg/j	332 [49–2174]	202 [35,8–784,3]	13 [0–45,4]
	En µg/Kg/j pour les vitamines A et D En mg/Kg/j pour la vitamine E	99,6 [14,7–652,2]	5,1 [0,9–19,6]	8,7 [0–30,4]
Moyenne (±écart-type)	En UI/Kg/j	585 (±585)	233,6 (±143,9)	13,4 (±8,7)
	En µg/Kg/j pour les vitamines A et D En mg/Kg/j pour la vitamine E	175,5 (±175,5)	5,8 (±3,6)	9 (±5,8)

Si l'on transpose ces données en µg/j pour les vitamines A et D et en mg/j pour la vitamine E, on obtient les apports vitaminiques totaux/j avec :

Apports médicamenteux en vitamines	Vitamine A en µg/j	Vitamine D en µg/j	Vitamine E en mg/j
Médiane	4260 [499,8–15000]	166,5 [27,8–333,3]	214 [0–1000]

Ces apports médicamenteux paraissent vraiment très élevés par rapport aux ANC mais au vue des taux sanguins en vitamines ils se révèlent être indispensables car malgré ces traitements médicamenteux on arrive à peine à atteindre des taux en vitamines liposolubles normaux.

8) Apports énergétiques

a) Apports énergétiques fournis par les compléments alimentaires

	Moyenne (± écart-type)	Médiane [Minimum-Maximum]
Apports énergétiques en Kcal/j	635,3 (±553,4)	518,1 [0–2654]
Apports énergétiques en Kcal/Kg/j	22,2 (±19)	17,1 [0–65,5]

b) Apports énergétiques totaux

	Moyenne (± écart-type)	Médiane [Minimum-Maximum]
Apports énergétiques totaux en Kcal/Kg/j	83 (±21,9)	82,7 [35,4–149,9]

Les recommandations actuelles établies dans la mucoviscidose étant de 120 à 140 Kcal/kg, on constate dans cette étude que la médiane des apports énergétiques totaux est bien inférieure aux recommandations établies dans la mucoviscidose. On s'aperçoit également que les compléments alimentaires apportent à eux seuls 20% des apports énergétiques totaux ce qui est considérable et même que pour certains la quasi-totalité des apports énergétiques totaux est apportée par les compléments alimentaires (avec un maximum de 65,5Kcal/Kg/j).

Ces faibles apports énergétiques traduisent encore une fois la difficulté de certains patients de l'étude à s'alimenter correctement et confirment la nécessité de la mise en place d'un soutien nutritionnel par des compléments alimentaires en plus d'une alimentation équilibrée chez ces patients.

9) Apports en enzymes pancréatiques [89]

Afin de compenser l'insuffisance pancréatique retrouvée dans la mucoviscidose, responsable de la mauvaise absorption des nutriments et des vitamines liposolubles, les patients sont obligés de prendre des extraits pancréatiques au début de chaque repas.

On considère dans la mucoviscidose que l'apport en enzymes pancréatiques doit être compris entre 1000 et 2000 UI/Kg/repas.

La posologie optimale doit être recherchée et modulée au cours du temps, en fonction du contenu en graisses du régime alimentaire et de l'état digestif du patient, c'est-à-dire du nombre de selles et de la stéatorrhée.

Pour rappel les recommandations de l'ANSM sont les suivantes :

Pour les nourrissons et les enfants de moins de 4 ans : une présentation en granulés gastro-résistants à un dosage à 2 500 U/dose est recommandée afin de permettre une identification facile de la dose à ne pas dépasser et faciliter l'ajustement de la dose au fractionnement des repas et collations.

Enfant de plus de 4 ans : la dose initiale recommandée est de 500 UI / kg par repas.

Il ne faut pas dépasser 2 500 UI/kg /repas ou 10 000 UI/kg/jour ou 4 000 Unités de lipase/g de graisses ingérées.

Adolescent et adulte : la dose initiale recommandée est de 500 UI / kg par repas.

Ne pas dépasser la dose de 250 000 UI / jour.

Les apports en enzymes pancréatiques de cette étude sont présentés dans le tableau suivant :

	Moyenne (± écart-type)	Médiane [Minimum-Maximum]
Apports en enzymes pancréatiques en UI/Kg/j	6150 (±2712)	6425 [0–12721]

On constate que les apports médians en enzymes pancréatiques sont conformes à ceux recommandés dans la mucoviscidose.

Néanmoins on constate que certains patients n'ont pas d'apports en extraits pancréatiques car ils n'ont pas d'insuffisance pancréatique exocrine et que certains patients ont des apports supérieurs aux apports maximum recommandés avec 12721 UI/kg/j.

II. Résultats de l'étude en fonction de l'âge [90-91-92-93]

1) Paramètres de l'étude (90-91-92-93)

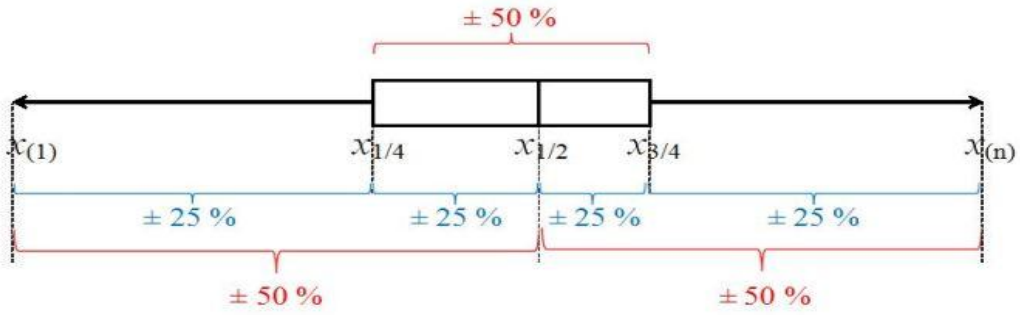
Afin de déterminer le plus précisément possible les besoins en vitamines liposolubles des patients, ces derniers on était divisé en 3 tranches d'âge : 0-6 ans (groupe 1) ; 6-12 ans (groupe 2) et >12ans (groupe 3).

Comme il s'agit d'enquêtes multi variées, on utilisera une technique d'ajustement de Bonferroni pour comparer et augmenter la signification des tests. Cet ajustement consiste à identifier le nombre de tests n, puis à effectuer chacun des n tests non pas au niveau de signification α, mais au niveau α/n. Dans la suite de l'étude on considérera que si $\alpha < 0,05$ le test sera significatif et donc dépourvu de hasard.

Les résultats seront présentés sous la forme de moyennes pour chaque tranche d'âge. Afin de comparer les valeurs obtenues, on utilisera la valeur-p ou p-value (p) et on considérera que si $p \leq 0,05$ le test sera significatif, que si $p \leq 0,01$ le test sera très significatif et qu'il y aura des différences significatives entre les groupes et que si $p > 0,1$ cela signifiera qu'il n'y a pas de différence significative entre les groupes.

Puis nous représenterons les données obtenues sous forme de boxplot ou « diagramme à moustache » afin de pouvoir comparer au mieux la répartition des données selon les différentes tranches d'âge.

Un boxplot se représente de la manière suivante et nous indique de façon simple et visuelle quelques traits marquants de la série observée :



- la médiane nous renseigne sur le milieu de la série (x ½);
- les largeurs des deux parties de la boîte rendent compte de la dispersion des valeurs situées au centre de la série (la boîte contient 50% (environ) de l'ensemble des observations : 25% à gauche de la médiane (x¼) et 25% à sa droite (x³⁄₄)) ;
- la longueur des moustaches renseigne sur la dispersion des valeurs situées au début de la série ordonnée (les valeurs les plus petites correspondant à 25% des observations) ou à la fin de celle-ci (les valeurs les plus grandes correspondant aussi à 25% des observations) ;
- de façon générale, la boîte et les moustaches seront d'autant plus étendues que la dispersion de la série statistique est grande.

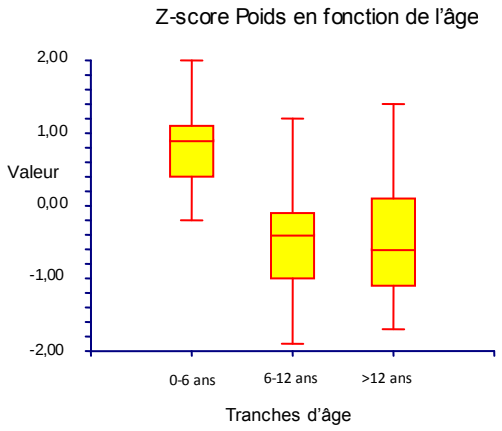
Les valeurs extrêmes, qui ne sont pas contenues dans les boxplot, seront représentées par des étoiles.

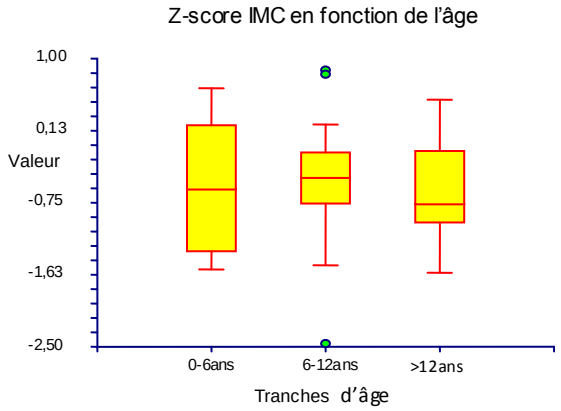
2) Z-score Poids et IMC

Catégories d'âge	Z-score Poids	Différence avec le(s) groupe(s)	Z-score IMC	Différence entre les groupes
0-6ans	0,85	2 et 3	-0,56	NS
6-12 ans	-0,41	1	-0,50	NS
>12 ans	-0,48	1	-0,64	NS

Avec pour le Z-score poids, p=0,000015<<<0,01 donc le test est très significatif et il y a donc des différences entre les 3 groupes et pour le Z-score IMC p=0,69>0,1 donc il n'y a pas de différence significative entre les 3 groupes.

NS= non significatif





On constate que le Z-score poids des plus jeunes (groupe 1) est de 0,85 signifiant que ces enfants ont un poids supérieur au poids optimal mais que les groupes 2 et 3 ont quant à eux des Z-score poids négatifs, respectivement de -0,41 et de -0,48, traduisant au fil des années la difficulté de ces patients à maintenir les poids souhaités.

Concernant les Z-score IMC on constate qu'ils sont négatifs pour les trois groupes et donc que les patients, quelque soit la catégorie d'âge, ont des corpulences bien inférieures aux corpulences de référence.

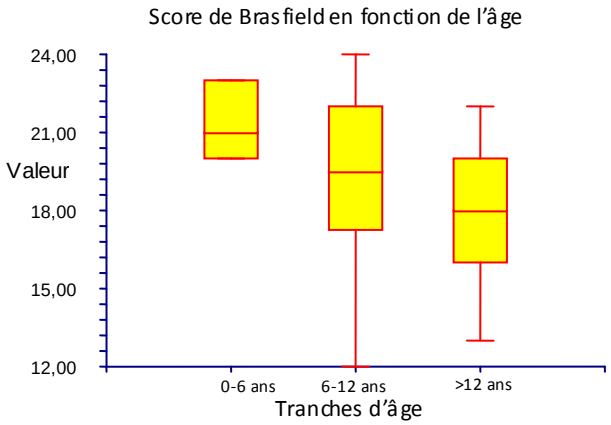
De plus on constate que pour les 0-6ans l'IMC est négatif alors que le poids est positif ce qui signifie que les enfants de cette catégorie sont également plus grands que la norme. Par contre en ce qui concerne les 6-12 ans et les >12 ans, les Z-score poids et IMC sont tous deux négatifs. Or, afin que les patients aient une corpulence normale il faut qu'ils aient une réserve de poids supérieure à leur taille. Dans cette étude on peut voir que pour les groupes 2 et 3 il n'y a pas de réserve de poids expliquant alors les faibles IMC obtenus et qui ont tendance à être d'autant plus négatifs que l'âge augmente.

3) Données radiologiques et biologiques

a) Score de Brasfield

Catégories d'âge	Score de Brasfield	Différence avec le(s) groupe(s)
0-6ans	21,3	3
6-12 ans	19,3	
>12 ans	18	1

Avec p=0,04<0,05 donc le test est significatif.



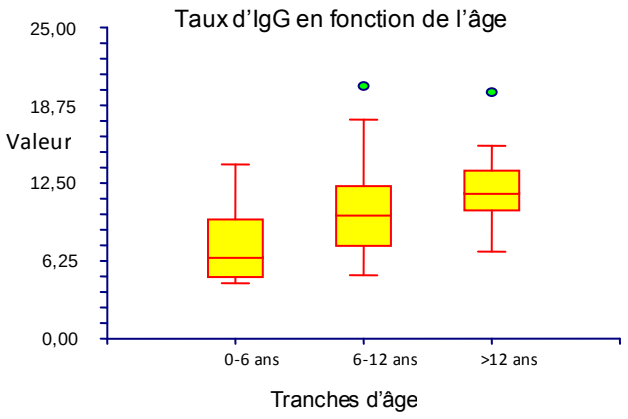
On constate qu'il y a une légère différence entre les 0-6 ans et les >12 ans avec les 0-6 ans qui ont encore un score assez élevé avec une faible dilatation bronchique (score de Brasfield>20) mais qu'en générale plus l'âge augmente plus le score de Brasfield diminue traduisant l'augmentation de la dilatation pulmonaire au fur et à mesure de l'évolution de la maladie.

b) Données inflammatoires

1. Taux d'IgG

Catégories d'âge	Taux IgG	Différence avec le(s) groupe(s)
0-6ans	7,46	3
6-12 ans	10,4	
>12 ans	11,8	1

Avec p=0,02<0,05 donc le test est significatif

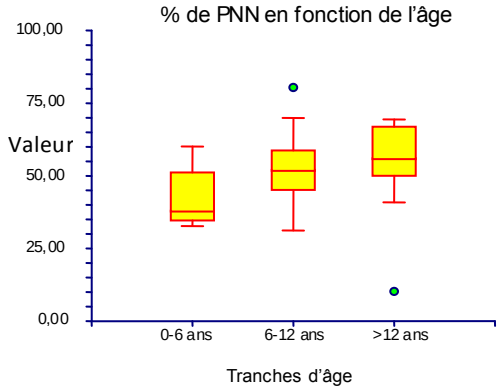


On constate que comme pour le score de Brasfield il y a une différence entre les 0-6 ans et les >12 ans avec une augmentation progressive des taux d'IgG avec l'âge. De plus, on considère que le taux normal d'IgG est compris entre 6 et 8 G/L ce qui signifie que dans les taux observés seul celui des 0-6 ans est normal alors que pour les 2 autres groupes on est au dessus de la norme traduisant l'augmentation au fur et à mesure du temps de l'inflammation notamment pulmonaire.

2. Pourcentage de PNN

Catégories d'âge	Pourcentage de PNN	Différence avec le(s) groupe(s)
0-6ans	41,9	NS
6-12 ans	52,4	NS
>12 ans	55,5	NS

Avec p=0,07>0,05 donc le test n'est pas significatif.



On constate qu'il n'y a pas de différence significative entre les 3 groupes. Néanmoins on considère qu'un taux de PNN voisin de 50% traduit un état inflammatoire ce qui est le cas dans notre étude pour les 6-12ans et les >12ans.

De plus on constate également que le taux de PNN à également tendance à augmenter avec l'âge traduisant l'avancée de l'inflammation avec le temps.

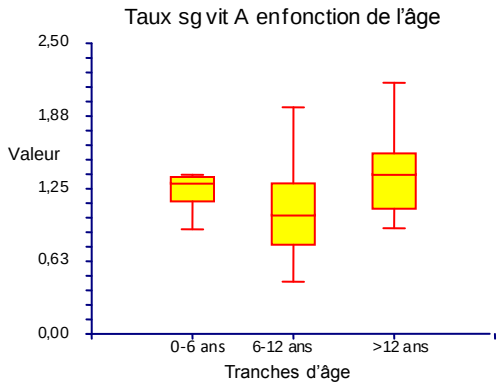
c) Interprétation des résultats

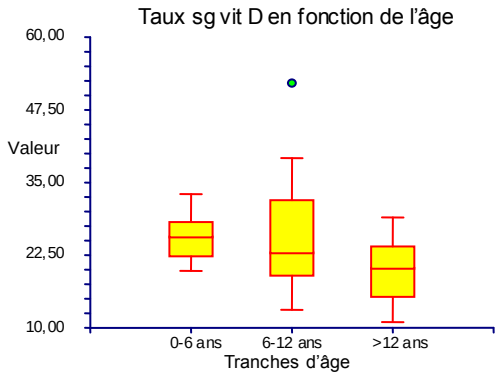
On constate que, pour les plus jeunes, le Brasfield ne montre pas de dilation des bronches ou peu et que les dosages sanguins ne montrent pas d'inflammation. On peut donc en déduire que, pour les jeunes enfants, les difficultés de croissance sont en lien avec les difficultés d'alimentation alors que pour les plus âgés il y a une participation importante de l'état structurel et de l'infection bronchique avec comme conséquence plus d'inflammation et donc des besoins énergétiques qui dépassent leurs capacités d'alimentation.

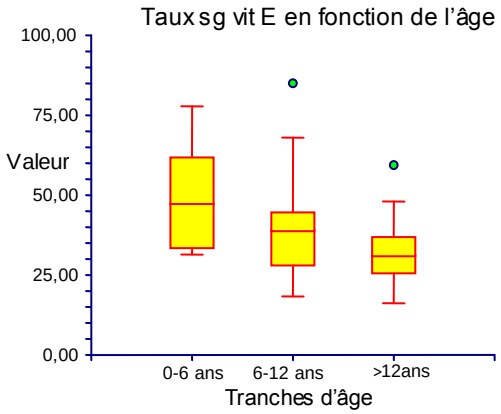
4) Taux sanguins en vitamines

Catégories d'âge	Taux vitamine A en µmol/L	Différence avec le(s) groupe(s)	Taux vitamine D en µg/L	Différence avec le(s) groupe(s)	Taux vitamine E en µmol/L	Différence avec le(s) groupe(s)
0-6 ans	1,23		26	Non	49,9	3
6-12 ans	1,08	3	25,4	Non	38,6	
>12 ans	1,37	2	20,2	Non	32,5	1

Avec pour la vitamine A, p=0,03<0,05 ; pour la vitamine D p=0,048< 0,05 ; pour la vitamine E p=0,03<0,05.







Le tableau ci-dessous montre les valeurs de référence globales pour chaque vitamine selon l'âge dans la population saine :

Catégories d'âge	Vitamine A en µmol/L	Vitamine D en µg/L	Vitamine E µmol/L
0-6 ans	0.70-1.50	24-40	7.0-21.0
6-12 ans	0.90-1.70	24-40	7.0-21.0
>12 ans	0.90-2.50	24-40	10-32

Concernant la vitamine A on s'aperçoit que quelque soit la tranche d'âge les taux sanguin en vitamine A sont identiques aux valeurs de référence et ce grâce aux nombreuses supplémentations que reçoivent ces enfants.

Pour la vitamine D on s'aperçoit que celle-ci a tendance à diminuer avec l'âge. Ainsi les plus jeunes et les 6-12 ans présentent des taux normaux proches des limites inférieures alors que les plus âgés présentent quant à eux des taux bien inférieurs aux taux recommandés malgré les nombreuses supplémentations rajoutées.

Enfin pour la vitamine E, on s'aperçoit que les taux sanguins sont supérieurs aux valeurs de référence pour les 3 catégories d'âge. On constate tout de même que les taux diminuent nettement avec l'âge si bien qu'ils sont largement au dessus de la norme pour les plus petits alors qu'il est à peine supérieur à la norme pour les > 12ans sûrement dû au fait que l'inflammation est de plus en plus marquée au fil du temps.

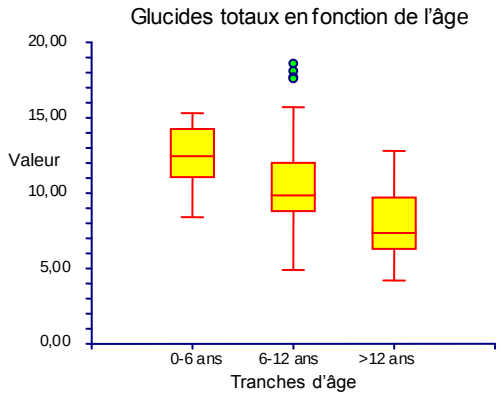
5) Apports nutritionnels totaux

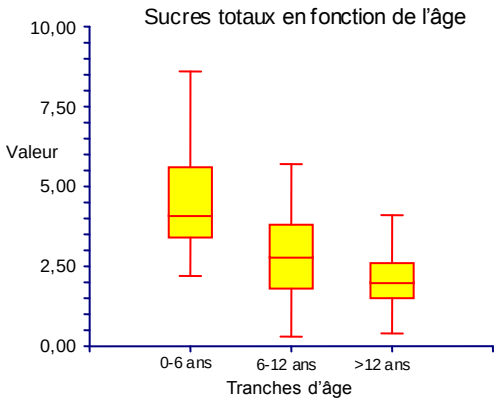
a) En nutriments

1. Glucides

Catégories d'âge	Glucides totaux (en g/kg/j)	Différence avec le(s) groupe(s)	Sucres totaux (en g/kg/j)	Différence avec le(s) groupe(s)
0-6 ans	12,2	3	4,5	2 et 3
6-12 ans	10,6	3	2,8	1 et 3
>12 ans	7,8	1 et 2	2	2 et 3

Avec pour les glucides et les sucres totaux p=0,000000<<<<<0,01 donc l'ensemble des résultats est très significatif.





On constate concernant les glucides et les sucres totaux que plus l'âge avance plus les taux diminuent.

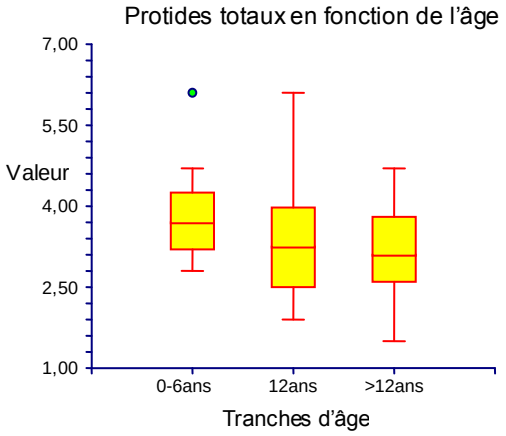
Ceci signifie que les plus grands consomment moins de glucides que les plus petits (12,2 mg/kg/j contre 7,8 mg/kg/j) et qu'ils consomment également moins de sucres rapides que les plus petits (4,5 mg/kg/j contre 2 mg/kg/j).

Tout ceci étant en accord avec les recommandations par rapport à la prévention du diabète dans la mucoviscidose.

2. Protéines

Catégories d'âge	Protides totaux (En g/kg/j)	Différence avec le(s) groupe(s)
0-6 ans	3,8	NS
6-12 ans	3,3	NS
>12 ans	3,2	NS

Avec p=0,109>0,05 donc il n'y a pas de différence significative entre les 3 groupes.

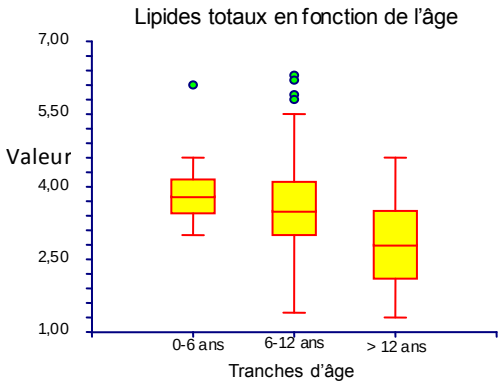


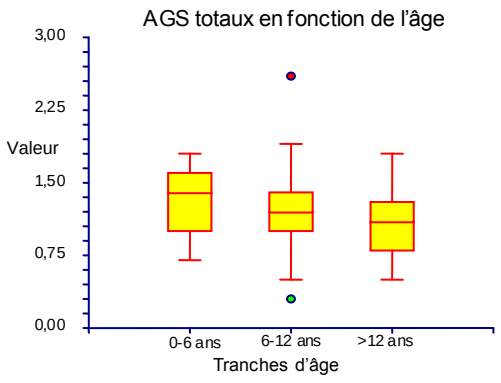
On constate que les taux de protides totaux vont en diminuant avec l'âge ce qui est cohérent aux recommandations. Néanmoins les quantités en protides sont nettement supérieures à celles recommandées et devront être diminuées en fonction de l'altération de la fonction rénale.

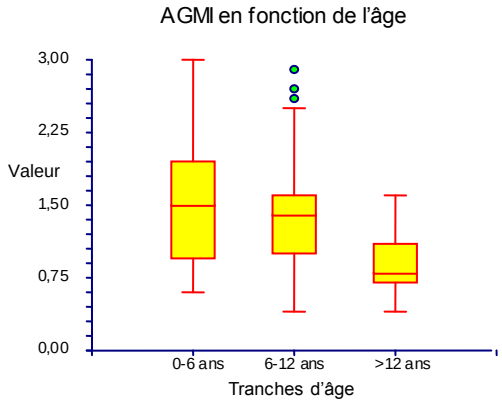
3. Lipides

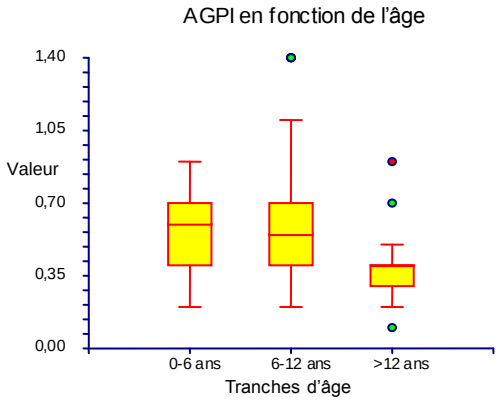
Catégories d'âge	Lipides totaux		Différence avec le(s) groupe(s)	AG saturés totaux		Différence avec le(s) groupe(s)	AG mono insaturés totaux		Différence avec le(s) groupe(s)	AG polyinsaturés totaux		Différence avec le(s) groupe(s)
	(En g/kg/j)	(En %)		(En g/kg/j)	(En %)		(En g/kg/j)	(En %)		(En g/kg/j)	(En %)	
0-6 ans	3,92	100	3	1,29	32,9	Non	1,49	38	3	0,55	14	3
6-12 ans	3,59	100	3	1,17	32,6	Non	1,37	38,2	3	0,59	16,4	3
>12 ans	2,88	100	1 et 2	1,07	37,2	Non	0,9	31,3	1 et 2	0,37	12,8	1 et 2

Avec pour les lipides totaux, p=0,000118<<<0,01 donc le test est très significatif
Avec pour les AG saturés totaux, p=0,140798>0,1 donc pas de différence entre les 3 groupes
Avec pour les AG mono insaturés totaux, p=0,000000<<<0,01 donc le test est très significatif
Avec pour les AG poly insaturés totaux, p=0,000030<<<0,01 donc le test est très significatif









Pour les lipides, on constate que les apports lipidiques totaux ont tendance à diminuer avec l'âge avec les plus jeunes qui ont des repas plus riches en graisse comparés aux plus grands qui ont des apports insuffisamment enrichis en lipides.

Si l'on regarde plus précisément la répartition en lipides on constate que pour les AGS totaux les apports ont tendance à diminuer avec l'âge comme pour les lipides mais si l'on rapporte ses données en pourcentage par rapport aux lipides totaux on constate que c'est finalement l'inverse avec les >12ans qui consomment plus d'AGS que les 0-6 ans.

Si l'on fait la même chose pour les AGMI et les AGPI, on constate encore une fois une diminution des apports des >12 ans par rapport aux deux autres groupes qui ont eux des apports similaires.

On a donc chez les > 12 ans des apports lipidiques trop faibles ainsi qu'une mauvaise répartition entre les différentes classes de lipides. Il faudra donc essayer d'augmenter et de rééquilibrer l'alimentation des plus grands en lipides en préférant des apports en AGMI et AGPI plutôt qu'en AGS.

Enfin si l'on s'attarde sur la répartition idéale en lipides, elle est telle qu'il doit y avoir autant d'AGS que d'AGPI et deux fois plus d'AGMI que d'AGPI ou d'AGS. Or si l'on compare avec les valeurs obtenues pour les 0-6 ans et les 6-12 ans on constate qu'eux aussi ont des apports légèrement déséquilibrés en lipides avec un niveau en AGS légèrement élevé et un niveau en AGPI légèrement trop bas.

4. Répartition glucides lipides protides (94)

Si l'on regarde maintenant plus précisément la répartition en nutriments en fonction de l'âge on obtient :

	0-6 ans	6-12 ans	>12 ans
Glucides en g/kg/j	12,2	10,6	7,8
Lipides en g/kg/j	3,92	3,59	2,88
Protides en g/kg/j	3,8	3,3	3,2

La répartition en nutriments recommandée dans la population saine est la suivante :

	0-6 ans	6-12 ans	>12 ans
Glucides en g/kg/j	14-18	10-14	8-10
Lipides en g/kg/j	3	2-3	2
Protides en g/kg/j	2-3	2	1-2

S'agissant des apports constituants 100% des ANC en nutriments, il faut tout de même adapter ces normes en fonction de la mucoviscidose. En effet dans la mucoviscidose il faut avoir une alimentation hypercalorique qui représente 120 à 140 % des ANC. Ce surplus d'apports en nutriments se portera préférentiellement sur les lipides car augmenter les apports en glucides risquerait également d'augmenter les risques de survenue d'un diabète avec l'évolution de la maladie et augmenter les protides n'est pas recommandé à cause du risque de toxicité sur la fonction rénale.

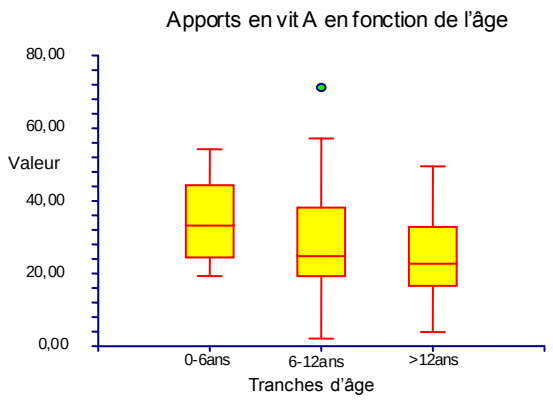
On peut ainsi voir que la répartition en nutriments est proche de la répartition idéale attendue dans la mucoviscidose et ce pour les 3 tranches d'âge exception faite en ce qui concerne les protides qui sont en quantité légèrement élevée surtout en ce qui concerne les 6-12 ans et les >12 ans.

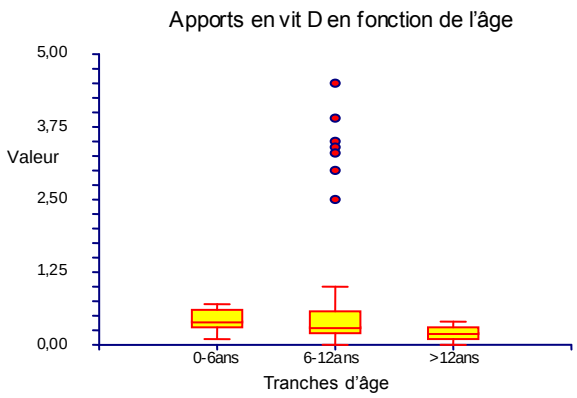
b) En vitamines

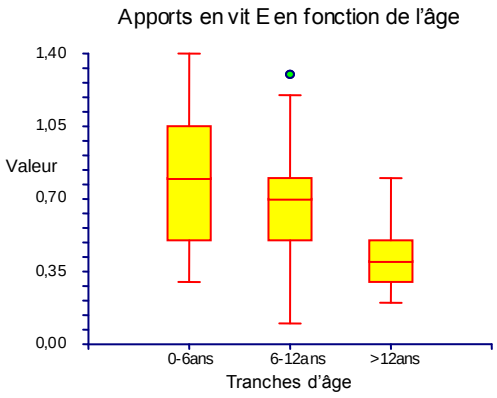
Les apports totaux en vitamines liposolubles en fonction de l'âge sont répertoriés dans le tableau suivant :

Catégories d'âge	Apports totaux en vitamine A en µg/kg/j	Différence avec le(s) groupe(s)	Apports totaux en vitamine D en µg/kg/j	Différence avec le(s) groupe(s)	Apports totaux en vitamine E en mg/kg/j	Différence avec le(s) groupe(s)
0-6 ans	34,9	3	0,42		0,79	3
6-12 ans	28,6		0,67	3	0,67	3
>12 ans	24,9	1	0,2	2	0,43	1 et 2

Avec pour la vitamine A p=0,048<0,05, pour la vitamine D p=0,038<0,05 et pour la vitamine E p=0,000000<<<0,01 donc touts les tests sont significatifs.







Concernant les apports alimentaires totaux en vitamines, on constate que les apports en vitamines A (en µg/kg/j) et E (en mg/kg/j) diminuent avec l'âge alors que pour la vitamine D on observe qu'il y a une augmentation entre les 0-6ans et les 6-12ans puis qu'il y a une diminution chez les >12ans.

Si l'on regarde ces données en µg/j pour les vitamines A et D et en mg/j pour la vitamine E, on obtient les apports vitaminiques totaux/j en fonction de l'âge avec :

Catégories d'âge	Apports totaux en vitamine A en µg/ j	Apports totaux en vitamine D en µg /j	Apports totaux en vitamine E en mg /j
0-6 ans	597,3	7,2	13,5
6-12 ans	745,8	17,5	17,5
>12 ans	1028	8,3	17,8

On peut ainsi constater grâce à ce tableau que les apports alimentaires totaux en vitamines sont supérieurs à ceux retrouvés dans les ANC et ce sans même avoir recours aux supplémentations médicamenteuses. (voir tableau 23)

6) Apports médicamenteux en vitamines

Les apports en vitamines liposolubles apportés par les médicaments en fonction de l'âge sont représentés dans les tableaux suivant :

Catégories d'âge	Apports médicamenteux en vitamine A en UI/j	Différence avec le(s) groupe(s)	Apports médicamenteux en vitamine D en UI/j	Différence avec le(s) groupe(s)	Apports médicamenteux en vitamine E en UI/j	Différence avec le(s) groupe(s)
0-6 ans	1590,4	2 et 3	4040	3	185,1	3
6-12 ans	15072,8	1 et 3	5723,3	3	378,8	
>12 ans	27766,5	1 et 2	8570,9	1 et 2	514,6	1

Avec pour la vitamine A $p=0,000020<<<0,01$, pour la vitamine D $p=0,00017<<<0,01$ et pour la vitamine E $p=0,0028<<<0,01$ donc tous les tests sont très significatifs.

On constate avec ce tableau que les apports médicamenteux en vitamines liposolubles augmentent de façon conséquente avec l'âge et que cette augmentation est particulièrement visible notamment en ce qui concerne les apports en vitamine A et D.

Catégories d'âge	Apports médicamenteux en vitamine A en UI/kg/j	Différence avec le(s) groupe(s)	Apports médicamenteux en vitamine D en UI/kg/j	Différence avec le(s) groupe(s)	Apports médicamenteux en vitamine E en UI/kg/j	Différence avec le(s) groupe(s)
0-6 ans	78,5	3	197,1	Non	9,9	Non
6-12 ans	405,5		168,1	Non	9,9	Non
>12 ans	507,9	1	150,1	Non	9	Non

Avec pour la vitamine A $p=0,052>0,05$, pour la vitamine D $p=0,64>0,05$ et pour la vitamine E $p=0,90>0,05$ donc il n'y a pas de différence significative entre les catégories d'âge dans les différents tests.

Contrairement à ce que montrait le tableau en UI/j, on s'aperçoit que, si l'on regarde les apports médicamenteux en vitamines liposolubles en unité internationale par kg de poids en fonction de l'âge, il n'y a finalement pas de différence significative d'apports (à l'exception des apports médicamenteux en vitamine A notamment entre les groupes 1 à 3).

Maintenant si l'on rapporte ces données en µg/kg/j et en µg/j pour les vitamines A et D et en mg/kg/j et mg/j pour la vitamine E on obtient les résultats suivants :

Catégories d'âge	Apports médicamenteux en vitamine A en µg/j	Différence avec le(s) groupe(s)	Apports médicamenteux en vitamine D en µg/j	Différence avec le(s) groupe(s)	Apports médicamenteux en vitamine E en mg/j	Différence avec le(s) groupe(s)
0-6 ans	477,1	2 et 3	101	3	124	3
6-12 ans	4521,8	1 et 3	143,1	3	253,8	
>12 ans	8330	1 et 2	214,3	1 et 2	344,8	1

Catégories d'âge	Apports médicamenteux en vitamine A en µg/kg/j	Différence avec le(s) groupe(s)	Apports médicamenteux en vitamine D en µg/kg/j	Différence avec le(s) groupe(s)	Apports médicamenteux en vitamine E en mg/kg/j	Différence avec le(s) groupe(s)
0-6 ans	23,6	3	4,9	Non	6,6	Non
6-12 ans	121,7		4,2	Non	6,6	Non
>12 ans	152,4	1	3,8	Non	6	Non

On constate avec ces deux tableaux la même chose que pour les 2 tableaux précédents avec des apports par rapports aux poids identiques pour les 3 catégories d'âge.

Par contre, si l'on compare les apports médicamenteux en vitamines liposolubles en µg ou mg/j aux apports nutritionnels conseillés on constate que les apports médicamenteux sont très nettement supérieurs aux ANC.

Pour rappel les apports nutritionnels conseillés en fonction de l'âge se répartissent de la manière suivante :

Catégories d'âge	Apports nutritionnels conseillés (ANC)		
	Vitamine A en µg/j	Vitamine D en µg/j	Vitamine E en mg/j
0-6 Ans	330-450	5-10 (pouvant aller jusqu'à 20-25µg/j <1an)	4-7,5
6-12ans	450-550	5	7,5-10
>12 ans	550-800	5	10-12

7) Apports énergétiques totaux

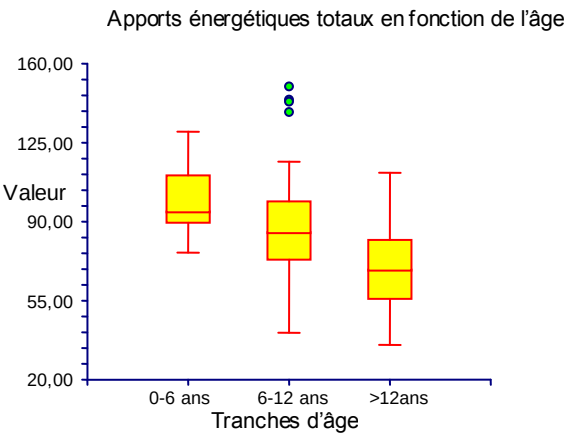
Catégories d'âge	Apports énergétiques totaux en Kcal/Kg/j	Différence avec le(s) groupe(s)
0-6ans	99,5	3
6-12ans	87,7	3
>12 ans	69,8	1 et 2

Avec p=0,000001<<<0,01 donc le test est très significatif

Les recommandations actuelles dans la mucoviscidose en fonction de l'âge sont répertoriées dans le tableau suivant :

Tranches d'âge	0-6 ans	6-12ans	>12ans
Recommandations des apports énergétiques totaux en Kcal/Kg/j	110-120	100-120	90-110

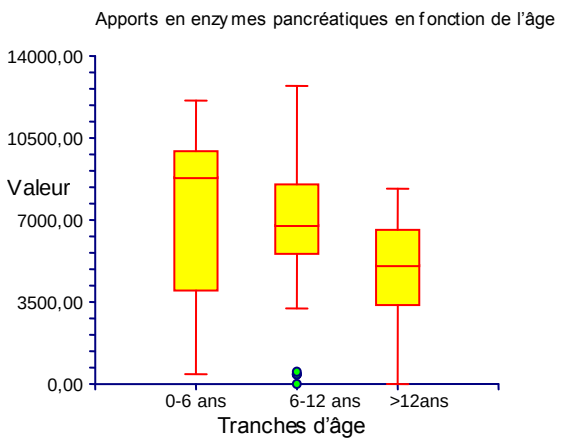
On constate que les apports énergétiques totaux sont insuffisants par rapport à ceux recommandés dans la mucoviscidose et ceux pour toutes les tranches d'âge. Ces apports énergétiques totaux ont tendance à être encore plus insuffisants chez les sujets plus âgés que chez les plus jeunes et ceux malgré les suppléments nutritionnels par compléments alimentaires.



8) Apports en enzymes pancréatiques

Catégories d'âge	Apports en enzymes pancréatiques en UI/Kg/j	Différence avec le(s) groupe(s)
0-6ans	7307,3	3
6-12ans	6751,1	3
>12 ans	4837,3	1 et 2

Avec p=0,00048<<<0,01 donc le test est très significatif.



On constate ainsi que les taux en enzymes pancréatiques ont tendance à diminuer avec l'âge. On remarque également que l'on est en accord avec les recommandations puisqu'on ne dépasse pas 10000 UI/kg/j quelque soit la catégorie d'âge. La diminution en fonction de l'âge s'explique surtout par le fait que les recommandations font part d'un apport maximum à ne pas dépasser de 250000UI/j et comme les plus grands ont un poids plus élevés que les plus petits ils arrivent plus rapidement à cette limite maximale.

Cinquième partie :Discussion/Conclusion

Cette étude prospective est la première étude de ce genre réalisée en vie réelle chez des enfants présentant des difficultés nutritionnelles importantes. En effet, lors de cette étude les diététiciens se sont déplacés aux domiciles des patients afin de noter l'ensemble des apports alimentaires (nourriture et supplémentation nutritionnelle par les compléments alimentaires) et vitaminiques sur une durée de 3 jours et ce en temps réel. La durée de cette étude, sur 3 jours, a permis d'enlever le biais qui aurait pu intervenir par le fait qu'un enfant ne mange pas ou moins sur une journée.

L'ensemble des données récoltées a permis de mettre en évidence une répartition alimentaire en lipides, glucides et protides conforme aux ANC même si certains patients présentent :
- des taux de protides trop élevés notamment chez les 6-12ans et les >12ans pouvant présenter un risque rénal accru notamment avec la prise concomitante, par ces patients, de traitements pouvant être néphrotoxiques.
-des apports lipidiques totaux normaux mais trop riches en AGS et pas assez en AGMI et AGPI nécessitant chez ces patients une réorganisation de la répartition en lipides.
D'autre part, l'étude montre que, malgré toutes les supplémentations mises en place et le suivi diététique des patients, on peut encore augmenter les apports énergétiques totaux qui ont d'ailleurs tendance à diminuer avec l'âge.

De plus on constate des apports totaux (alimentaires + médicamenteux) en vitamines liposolubles très nettement supérieurs à ceux recommandés dans les ANC. On a d'ailleurs observé que les apports alimentaires étaient déjà égaux voire supérieurs aux ANC.

En effet, si l'on fait un bilan des apports totaux en vitamines liposolubles en fonction de l'âge on obtient :

Apports totaux en vitamines)	Vitamine A (en µg/j)			Vitamine D (en µg/j)			Vitamine E (en mg/j)		
	Alimentation	Médicaments	Total	Alimentation	Médicaments	Total	Alimentation	Médicaments	Total
0-6ans	597,3	477	1074,3	7,2	101	108,2	13,5	124	137,5
6-12ans	745,8	4521,8	5267,6	17,5	143	160,5	17,5	253,8	271,3
>12ans	1028	8330	9358	8,3	214,3	222,6	17,8	344,8	352,6

Si l'on compare ces apports totaux aux taux sanguins en vitamines liposolubles, on constate que malgré l'augmentation des apports totaux avec l'âge, les taux sanguins en vitamines liposolubles ont tendance à diminuer (à l'exception du taux sanguin en vitamine A chez les >12ans).
Ceci aurait donc tendance à montrer la nécessité d'augmenter les supplémentations en vitamines liposolubles avec l'âge ainsi que la difficulté d'assimilation de ces vitamines.

D'un point de vue pharmaceutique, si l'on regarde les apports médicamenteux en vitamine D (25 OHD3), on s'aperçoit que ceux-ci sont très nettement supérieurs aux apports recommandés avec de 1à 4 ampoules/mois de vitamine D au lieu de 1 tous les 3 mois et qu'ils correspondent à des doses hors AMM. On constate la même chose pour la vitamine A avec des apports allant de 1 capsule par mois à 1 capsule par jour alors que les posologies recommandées dans le Vidal sont de 1 capsule/mois soit 50 000UI/mois donc nous avons encore des doses hors AMM.

Si l'on s'intéresse maintenant aux données radiologiques et biologiques, on constate que le score de Brasfield diminue avec l'âge de façon similaire aux taux sanguins en vitamines liposolubles. De même, on s'aperçoit que les taux d'IgG et de PNN évoluent de façon inverse aux taux sanguins en vitamines liposolubles. Donc on pourrait faire l'hypothèse qu'une diminution des taux sanguins en vitamines A, D et E serait en relation avec une augmentation des marqueurs de dégradation de la fonction pulmonaire..
L'augmentation de l'inflammation pulmonaire serait donc responsable d'une forte diminution des taux sanguins en vitamines antioxydantes et ceci malgré une augmentation de plus en plus importante des apports.
Il faudrait donc augmenter les taux sanguins en vitamines antioxydantes afin d'empêcher la dégradation de la fonction pulmonaire, cette hypothèse devant être vérifiée à travers d'autres études statistiques.

Pour augmenter les taux sanguins en vitamines liposolubles, deux types de traitements peuvent alors être mis en place : soit l'augmentation des posologies médicamenteuses en vitamines liposolubles, soit une augmentation des apports en enzymes pancréatiques.

En effet, cette étude montre que les apports en enzymes pancréatiques en fonction du poids (en UI/kg/j), ont tendance à diminuer avec l'âge notamment dû au fait qu'il ne faille pas dépasser le seuil limite de 250 000 UI/j d'apports en enzymes pancréatiques et que cette diminution se fait en parallèle à celle des taux sanguins en vitamines et de façon inverse à celle des apports.

On pourrait donc envisager, au vue de ces données, comme piste de traitement, de réévaluer la balance bénéfice/risque et le seuil de toxicité en enzymes pancréatiques en ce qui concerne la mucoviscidose ou bien de trouver une nouvelle forme pharmaceutique en enzymes pancréatiques qui permettrait une meilleure assimilation des vitamines et des nutriments.

La deuxième solution qui pourrait être envisagée serait de mettre en place des posologies médicamenteuses adaptées en fonction de l'âge des patients.
Les données présentées dans cette étude ont tendance à montrer que les taux sanguins en vitamines A et D en fonction de l'âge évoluent de façon similaire à ceux recommandés dans la population saine et sont même augmentés pour la vitamine E.
Or, dans la mucoviscidose, au vue de la surconsommation en vitamines provoquées par l'inflammation pulmonaire chronique, les taux vitaminiques sanguins doivent être supérieurs à ceux considérés comme normaux et par conséquent les apports vitaminiques doivent eux aussi être supérieurs à ceux recommandés.

Si l'on regarde, par tranches d'âge, les taux sanguins (tableau ci-dessous) en fonction des apports totaux (tableau précédent), on constate que :

Catégories d'âge	Taux sanguin de vitamine A en µmol/L	Différence avec le(s) groupe(s)	Taux sanguin de vitamine D en µg/L	Différence avec le(s) groupe(s)	Taux sanguin de vitamine E en µmol/L	Différence avec le(s) groupe(s)
0-6 ans	1,23		26	Non	49,9	3
6-12 ans	1,08	3	25,4	Non	38,6	
>12 ans	1,37	2	20,2	Non	32,5	1

-Les 0-6 ans présentent des taux corrects en vitamine A, corrects en vitamine D mais proches des limites inférieures attendues ce qui signifie qu'il faudrait augmenter légèrement la supplémentation en vitamine D, et des taux largement supérieurs aux recommandations en ce qui concerne la vitamine E ce qui signifie que l'on pourrait éventuellement, et sous contrôle des taux sanguins, diminuer la supplémentation en vitamine E de ce groupe.

Les recommandations qui pourraient donc être mises en place en termes de supplémentations médicamenteuses pour les 0-6 ans seraient les suivantes :

Apports totaux en vitamines (en µg/L pour les vitamine A et D et en mg/L pour la vitamine E)		Vitamine A (en µg/j)				Vitamine D (en µg/j)				Vitamine E (en mg/j)			
		Alimentation	Médicaments		Total	Alimentation	Médicaments		Total	Alimentation	Médicaments		Total
			En µg/j	En UI/j			En µg/j	En UI/j			En mg/j	En UI/j	
0-6ans	Avant recommandations	597,3	477	1590	1074,3	7,2	101	4040	108,2	13,5	124	185	137,5
	Après recommandations	**600**	**500**	**1666**	**1100**	**7,2**	**120**	**4800**	**127,2**	**13,5**	**60**	**90**	**73,5**

-Les 6-12ans présentent des taux corrects en vitamines A et D mais proches des limites inférieures attendues ce qui signifie qu'il faudrait augmenter légèrement la supplémentation en vitamine A et en vitamine D, ainsi que des taux élevés en vitamine E comparés aux recommandations ce qui signifie que comme pour les 0-6ans on pourrait éventuellement et sous contrôle des taux sanguins diminuer la supplémentation en vitamine E de ce groupe.

Les recommandations qui pourraient donc être mise en place en termes de supplémentations médicamenteuses pour les 6-12 ans seraient les suivantes :

Apports totaux en vitamines (en µg/L pour les vitamine A et D et en mg/L pour la vitamine E)		Vitamine A (en µg/j)				Vitamine D (en µg/j)				Vitamine E (en mg/j)			
		Alimentation	Médicaments		Total	Alimentation	Médicaments		Total	Alimentation	Médicaments		Total
			En µg/j	En UI/j			En µg/j	En UI/j			En mg/j	En UI/j	
6-12ans	Avant recommandations	746	4522	15072	5268	17,5	143	5720	160,5	17,5	253,8	379	271,3
	Après recommandations	**746**	**5000**	**16666**	**5746**	**17,5**	**150-200**	**6000-8000**	**167,5-217,5**	**17,5**	**150-200**	**225-300**	**167,5-217,5**

-Les >12 ans présentent des taux corrects en vit A et E mais un taux faible en vitamine D inférieur aux recommandations. Il faudra donc augmenter la supplémentation en vitamine D.

Les recommandations qui pourraient donc être mise en place en termes de supplémentations médicamenteuses pour les 6-12 ans seraient les suivantes :

Apports totaux en vitamines (en µg/L pour les vitamine A et D et en mg/L pour la vitamine E)		Vitamine A (en µg/j)				Vitamine D (en µg/j)				Vitamine E (en mg/j)			
		Alimentation	Médicaments		Total	Alimentation	Médicaments		Total	Alimentation	Médicaments		Total
			En µg/j	En UI/j			En µg/j	En UI/j			En mg/j	En UI/j	
>12ans	Avant recommandations	1028	8330	27766	9358	8,3	214,3	8572	222,6	17,8	344,8	515	362,6
	Après recommandations	**1028**	**8330**	**27766**	**9358**	**8,3**	**250-300**	**10000-12000**	**258,3-308,3**	**17,8**	**344,8**	**515**	**362,6**

Outre les supplémentations médicamenteuses, on pourrait augmenter les apports alimentaires en vitamines liposolubles mais de telles supplémentations restent à ce jour difficilement réalisables.
En effet, si on prend la catégorie 6-12ans et que l'on regarde de plus près la supplémentation en vit A avant et après recommandations, on constate une augmentation de 500µg/j ce qui correspondrait à manger par jour en plus de son alimentation quotidienne 50g de poissons gras ou bien 250g de carottes.
Autre exemple encore plus significatif, si on prend la catégorie >12 ans et si on regarde de plus près la supplémentation en vitamine D avant et après recommandations, on constate une augmentation de 35 à 85 µg/j ce qui correspondrait à **1kg** de jaunes d'œufs, de thon ou de sardines en plus de son alimentation classique.
D'où l'importance aujourd'hui de l'existence des supplémentations médicamenteuses bien plus facile à prendre.

Il faut tout de même tenir compte que cette étude présente un biais puisqu'il s'agit de patients ayant des difficultés de croissance et d'alimentation, présentant une nutrition supplémentaire par des compléments alimentaires. Ce biais pouvant être à l'origine des problèmes rencontrés au niveau des apports en vitamines liposolubles chez ces patients.

Une dernière hypothèse thérapeutique pourrait être envisagée afin d'éviter l'inflammation pulmonaire chronique et donc la surconsommation et la baisse des taux sanguins en vitamines liposolubles : il s'agit des thérapies de la protéine et plus particulièrement pour cette étude de l'ORKAMBI® car cette étude est composée majoritairement de sujets ΔF 508 homozygotes.
En effet, l'ORKAMBI® n'est indiqué actuellement que chez les patients âgés de 12 ans et plus.
Or, on peut supposer qu'au vu de son mécanisme d'action et des résultats observés sur les premiers patients ayant reçu ce traitement, l'ORKAMBI® en augmentant le nombre de protéine fonctionnelle pourrait diminuer l'inflammation pulmonaire et pourrait, notamment au niveau des canaux pancréatiques, augmenter l'assimilation des nutriments, et plus particulièrement des graisses et des vitamines liposolubles tout en protégeant de la dégradation progressive du pancréas.
D'où la nécessité de mettre en place ce traitement le plus tôt possible car cela pourrait permettre aux enfants d'avoir une croissance et une corpulence normale ainsi qu'une préservation de la fonction pulmonaire permettant éventuellement de pouvoir diminuer la quantité d'apport en supplémentations vitaminiques.

L'adaptation de la supplémentation médicamenteuse en vitamines liposolubles reste aujourd'hui la seule alternative réalisable sur du court terme et à le mérite d'être l'alternative présentant la meilleure tolérance et le moins de risque toxique pour l'organisme.

Enfin les posologies présentées dans cette étude ne sont que des suppositions destinées à établir, selon l'âge des patients, les apports en vitamines liposolubles les plus adaptés en fonction des taux sanguins et de l'état général des patients et devront être vérifiés au vue de la clinique.

Il serait intéressant de regarder à travers d'autres études quelle part représente les compléments alimentaires dans les apports nutritionnels totaux en nutriments et en vitamines antioxydantes en fonction de l'âge ainsi que d'interpréter les besoins en vitamines antioxydantes en fonction de l'âge et de l'inflammation pulmonaire des patients afin de mieux adapter les posologies médicamenteuses qui leurs sont nécessaires.

Bibliographie :

1-RUZAND L. : « Un *kinésithérapeute doit-il inciter les patients atteints de mucoviscidose à pratiquer une activité physique dans le but d'alléger leur traitement ? »*, [Mémoire], [réf.2007-2008], 136p

2- FEREC C., « *Mucoviscidose »*, [Internet], INSERM, [réf. septembre 2014], disponible sur : http://www.inserm.fr/thematiques/genetique-genomique-et-bioinformatique/dossiers-d-information/mucoviscidose.

3- FEREC C., *« La mucoviscidose : du gène CFTR au conseil génétique »,* [Internet/Enseignement] , Campus cerimes, [réf.2010-2011], disponible sur : http://campus.cerimes.fr/genetique-medicale/enseignement/genetique31/site/html/2.html

4- FEREC C., *« La mucoviscidose : du gène CFTR au conseil génétique »,* [Internet/Cours PDF], Campus cerimes, [réf.2010-2011], disponible sur : http://campus.cerimes.fr/genetique-medicale/enseignement/genetique31/site/html/cours.pdf

5- VERHAEGHE C., *« Etude des mécanismes moléculaires responsable d'un état inflammatoire intrinsèque dans la mucoviscidose »*, [Thèse], [réf. 2006-2007], 98p disponible sur : http://bictel.ulg.ac.be/ETD-db/collection/available/ULgetd-05312007-094239/unrestricted/These-C.Verhaeghe-210607.pdf

6- MAGNIEN T., *« Rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des patients atteints de mucoviscidose »*, [Thèse], [réf.2014], 102p, disponible sur : http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01110565/document

7-DE BECDELIEVRE A., *« Contribution à l'amélioration des connaissances sur la relation génotype-phénotype dans la mucoviscidose et caractérisation phénotypique de l'inflammation pulmonaire »,* [Thèse], [réf. 29 novembre 2011], 215p, disponible sur : https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00733488/document

8-ORPHANET, « La mucoviscidose », [Internet], Orpha.net, [réf. octobre 2006], 13p, disponible sur : https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Mucoviscidose-FRfrPub49.pdf

9-PLANETE GENE, « la mucoviscidose », [Internet], [réf. mai 2011], 10p, disponible sur : http://www.youscribe.com/catalogue/manuels-et-fiches-pratiques/sante-et-bien-etre/medecine/planete-gene-la-mucoviscidose-217711

10-VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE, « Infection et inflammation », [Internet], disponible sur : http://www.vaincrelamuco.org/face-la-mucoviscidose/la-recherche/thematiques-de-recherche/infection-et-inflammation

11-DONALDSON H. ET BOUCHER C., « Physiopathologie de la mucoviscidose », [Annales], [réf. 2006], p101-109, disponible sur : http://www.karger.com/Article/PDF/99043

12- VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE, « L'adulte muco et son alimentation», [Internet], [réf. juin 2007], p7-8, disponible sur : http://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/ladulte_muco_et_son_alimentation_1.pdf

13-LEBLANC C., *« Symptômes digestifs de la mucoviscidose »,*[Internet], Medipedia, disponible sur : http://fr.medipedia.be/mucoviscidose/symptomes/symptomes-digestifs-de-la-mucoviscidose

14-DRAY X., HUBERT D., MUNCK A., MOREAU J., MARTEAU P., « *Manifestations digestives de la mucoviscidose de l'adulte* », [Internet : EM consulte/ Ouvrage : Gastroentérologie clinique et biologique], [réf. décembre 2005], p 1279-1285, disponible sur : http://www.em-consulte.com/en/article/100128

15-Laboratoire CERBA., « *Mucoviscidose* », [Internet], 7p, disponible sur : http://www.lab-cerba.com/pdf/0360F.pdf

16- VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE, « *Diabète*», [Internet], disponible sur : http://www.vaincrelamuco.org/face-la-mucoviscidose/les-soins/traitements-et-hygiene/diabete

17-Aide aux jeunes diabétiques (AJD), « *Diabète de la mucoviscidose* », [Internet], disponible sur : http://www.ajd-diabete.fr/le-diabete/les-autres-types-de-diabete/le-diabete-de-la-mucoviscidose/

18-BARBE A., *« Evolution de la prise en charge kinésithérapique de personnes atteintes de mucoviscidose et nouvel acte AMK 10* », [Internet/Mémoire], [réf.2012-2013], 54p, disponible sur : http://ifpek.centredoc.org/opac/doc_num.php?explnum_id=919

19- VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE et laboratoire GSK, « *Informations et conseils pour le traitement de la mucoviscidose* », [réf.2003], 32p, disponible sur : http://docplayer.fr/10985048-Mucoviscidose-informations-et-conseils-pour-le-traitement-de-la-les-questions-medicales-livret-destine-aux-medecins-et-au-personnel-medical.html

20- Association Belge de Lutte contre la Mucoviscidose, « *Les antibiotiques* », [Internet], disponible sur : http://muco.be/fr/mucoviscidose/les-antibiotiques

21- VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE, « *Antibiotiques*», [Internet], disponible sur : http://www.vaincrelamuco.org/face-la-mucoviscidose/les-soins/traitements-et-hygiene/antibiotiques

22- Société Française de Pédiatrie (SFP), « *Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose* », [Internet/Conférence de consensus], [réf.2002], 24p, disponible sur : http://www.sp2a.fr/pdf/documents/2002-11-19ConsensusMucoviscidose.pdf

23- VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE, « *Kinésithérapie*», [Internet], disponible sur : http://www.vaincrelamuco.org/face-la-mucoviscidose/les-soins/kinesitherapie

24- Association Belge de Lutte contre la Mucoviscidose, « *L'aérosolthérapie* », [Internet], disponible sur : http://muco.be/fr/mucoviscidose/l%E2%80%99a%C3%A9rosolth%C3%A9rapie

25-LAHZAMI S. et NICOD L., « *Thérapies inhalées dans la mucoviscidose* », [Internet/Revue Médicale Suisse], [réf.2011], p2285-2288, disponible sur : http://www.revmed.ch/rms/2011/RMS-318/Therapies-inhalees-dans-la-mucoviscidose

26- Haute Autorité de santé (HAS), « *Avis de la Commission de Transparence Bronchitol* », [Internet], [réf. septembre 2012], 16p, disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/bronchitol_19092012_avis_ct12350.pdf

27-IORDACHE L., GAUDELUS J., HUBERT D., LAUNAY O., « *Vaccination des patients atteints de mucoviscidose* », [INTERNET : EM consulte/ Ouvrage : Archives de pédiatrie], [réf. mai 2012], disponible sur : http://www.em-consulte.com/article/728188/article/vaccination-des-patients-atteints-de-mucoviscidose

28-VIDAL, « *Document RCP SYNAGIS 100 mg, poudre et solvant pour solution injectable* », [Internet], [réf. décembre 2015], 26p, disponible sur : http://document-rcp.vidal.fr/64/8995860651c34b3ca5d4fe22befeaf64.pdf

29- Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes, « *Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2015* », [Internet], [réf. 2015], 50p, disponible sur : http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_2015.pdf

30-Assurance Maladie, « *Vaccination contre la grippe saisonnière* », [Internet : Amelie.fr], [réf. 2016], disponible sur : http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/infirmiers/exercer-au-quotidien/vaccination-contre-la-grippe-saisonniere.php

31- Haute Autorité de santé (HAS), « *Mucoviscidose Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare* », [Internet], [réf. novembre 2006], 34p, disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/07-025-mucovisidose-guide_sans_lap.pdf

32- Association Belge de Lutte contre la Mucoviscidose, « *La greffe* », [Internet], disponible sur : http://muco.be/fr/mucoviscidose/la-greffe

33- VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE, « *La greffe*», [Internet], disponible sur : http://www.vaincrelamuco.org/face-la-mucoviscidose/les-soins/la-greffe

34- Groupe de Transplantation pulmonaire de Strasbourg, « *La Transplantation Pulmonaire livret Post-Greffe* », [Internet], [réf. 2009], 20p, disponible sur : http://www.gtphus.fr/pdf/livretPostGreffe.pdf

35- VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE, « *Les extraits pancréatiques*», [Internet], disponible sur : http://www.vaincrelamuco.org/face-la-mucoviscidose/les-soins/traitements-et-hygiene/extraits-pancreatiques

36- LE JEUNNE C. et VITAL DURAND D., « *Dorosz guide pratique des médicaments »,* Maloine, 34ème édition, [réf.2015], p914-915.

37- LE JEUNNE C. et VITAL DURAND D., « *Dorosz guide pratique des médicaments »,* Maloine, 34ème édition, [réf.2015], p916.

38-BELLIS G., LEMONNIER L., SPONGA M., « *Registre français de la mucoviscidose/ Bilan des données 2013* », [réf. avril 2015], 49p, disponible sur : http://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre-2013.pdf

39-VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE, « *Thérapie génique*», [Internet], disponible sur : http://www.vaincrelamuco.org/face-la-mucoviscidose/la-recherche/thematiques-de-recherche/therapie-genique

40- VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE, « *Thérapie de la protéine*», [Internet], disponible sur : http://www.vaincrelamuco.org/face-la-mucoviscidose/la-recherche/thematiques-de-recherche/therapie-de-la-proteine

41- WAINWRIGHT CE., ELBORN JS., RAMSEY BW., MARIGOWDA G., HUANG X., CIPOLLI M., COLOMBO C., DAVIES JC., DE BOECK K., FLUME PA., KONSTAN MW., MCCOLLEY SA., MCCOY K., MCKONE EF., MUNCK A., RATJEN F., ROWE SM., WALTZ D., BOYLE MP., TRAFFIC STUDY GROUP, TRANSPORT STUDY GROUP, « *Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR* », [Internet/ ClinicalTrials.gov], [réf. septembre 2015], disponible sur : https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01807949?sect=X7156

42- Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes, « *Base de données publique des médicaments/RCP Kalydeco 150mg* », [Internet], [réf. octobre 2012], 75p, disponible sur : http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151116133343/anx_133343_fr.pdf

43- Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes, « *Base de données publique des médicaments/RCP Orkambi, INN-Lumacaftor et Ivacaftor* », [Internet], [réf. 2016], 42p, disponible sur : http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151119133327/anx_133327_fr.pdf

44-BUI S., « *Nouveautés sur la mucoviscidose 2016* »,[Présentation Powerpoint], [réf.2016], 35p.

45- LE JEUNNE C. et VITAL DURAND D., « *Dorosz guide pratique des médicaments »,* Maloine, 34ème édition, [réf.2015], p1638-1660 et p1035

46- VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE, « *Les vitamines*», [Internet], disponible sur : http://www.vaincrelamuco.org/face-la-mucoviscidose/les-soins/traitements-et-hygiene/vitamines

47-ADMED Laboratoires, « *Dosage vitamine A (rétinol) et vitamine E (tocophérol)* », [Internet], [réf. janvier 2013], 3p, disponible sur : http://admed.ne.ch/files/flhn/flhn-info/065_2013_01_AdmedInfo_VitA_E_rev1.pdf

48-AIRD F., GREENE S., OGSTON S., MACDONALD T., MUKHOPADHYAY S., « *Vitamin A and lung function in CF* », [Internet/ Journal of Cystic fibrosis], [réf.may 2006], p 129-131, disponible sur : http://uc4za7nr4p.search.serialssolutions.com/OpenURL_local?sid=Entrez:PubMed&id=16650745

49- BREI C., SIMON A., KRAWINKEL M., NAEHRLICH L., *« Individualized vitamin A supplementation for patients with cystic fibrosis* », [Internet/ Clinical Nutrition], [réf. octobre 2013], p805-810, disponible sur : http://uc4za7nr4p.search.serialssolutions.com/OpenURL_local?sid=Entrez:PubMed&id=23395254

50-WOESTENENK J., BROOS N., STELLATO R., ARETS H., VAN DER ENT C., HOUWEN R., « *Serum retinol levels and pulmonary function in children and adolescents with cystic fibrosis* », [Internet/ Journal of Cystic fibrosis], [réf. may 2015],p 392-397, disponible sur : http://uc4za7nr4p.search.serialssolutions.com/OpenURL_local?sid=Entrez:PubMed&id=25595045%20

51-GILLILAND F., BERHANE K., LI Y-F., GAUDERMAN W., McCONNELL R., PETERS J., *« Children's Lung Function and Antioxidant Vitamin, Fruit, Juice, and Vegetable Intake* », [Internet/ American Journal of Epidemiologic], [réf. 2003], p 576-584, disponible sur : https://aje.oxfordjournals.org/content/158/6/576

52-GREER R., BUNTAIN H., LEWINDON P., WAINWRIGHT C., POTTER J., WONG J., FRANCIS P., BATCH J., BELL S.,« *Vitamin A levels in patients with CF are influenced by the inflammatory response* », [Internet/ Journal of Cystic fibrosis], [réf. august 2004],p 143-149, disponible sur : http://uc4za7nr4p.search.serialssolutions.com/OpenURL_local?sid=Entrez:PubMed&id=15463900

53- WOESTENENK J., BROOS N., STELLATO R., ARETS H., VAN DER ENT C., HOUWEN R., « *Vitamin A intake and serum retinol levels in children and adolescents with cystic fibrosis*», [Internet/ Clinical Nutrition], [réf. june 2016], p654-659, disponible sur : http://uc4za7nr4p.search.serialssolutions.com/OpenURL_local?sid=Entrez:PubMed&id=25975494%20

54- HO T., GUPTA S., BROTHERWOOD M., ROBERT R., CORTES D., VERJEE Z., TULLIS .E, KESHAVJEE S., CHAPARRO C., STEPHENSON A., « *Increased serum vitamin A and E levels after lung transplantation* », [Internet : PubMed/ Revue : Transplantation], [réf. septembre 2011], p601-606, disponible sur : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21841542

55-Guide des vitamines, « *Besoins quotidiens en vitamine A et sources alimentaires* », [Internet], disponible sur : http://www.guide-vitamines.org/vitamines/vitamine-a/besoins-quotidiens-vitamine-a-sources-alimentaires.html

56-MANOLESCU D., « *Niveaux de vitamine A (rétinol et acide rétinoïque) mesurés dans le sang de cordon ombilical et développement rénal des nouveau-nés* », [Internet/ Mémoire], [réf. août 2009], 164p, disponible sur : https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/bitstream/handle/1866/4053/Manolescu_Daniel-Constantin_2009_memoire.pdf?sequence=4

57-MASCITELLI L., GOLDSTEIN M., GRANT W., « *Hypovitaminosis D and Pain in Cystic Fibrosis* », [Internet : Pain Medecine], [réf. may 2012], p 735-736, disponible sur : http://painmedicine.oxfordjournals.org/content/13/5/735

58- Guide des vitamines, « *Propriétés de la vitamine D*», [Internet], disponible sur : http://www.guide-vitamines.org/vitamines/vitamine-d/proprietes-vitamine-d.html

59-Conseil de formation pharmaceutique continue (CFPC), « *Constantes biologiques* », [Internet], [réf. janvier 2013], 6p, disponible sur : http://www.ccpecfpc.com/fr/pdf_files/drug_lists/constantes_bio.pdf

60- ALLAIN ALLAIN P., « *Vitamine D*», [Internet : Pharmacorama/ Ouvrage : Les Médicaments], [réf. août 2008], disponible sur : http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Calcemie4.php

61- Haute Autorité de santé (HAS), « *Utilité clinique du dosage de la vitamine D* », [Internet], [réf. janvier 2013], 42p, disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/utilite_clinique_du_dosage_de_la_vitamine_d_-_note_de_cadrage.pdf

62- DERACHE P., « *Métabolisme de la vitamine D* », [Cours de Biochimie], [réf. octobre 2011].

63-De LIVOIS A., « *Les Bienfaits de la vitamine D !* », [Internet], [réf. juillet 2014], disponible sur : http://infos-santes.blogspot.fr/2014/07/les-bienfaits-de-la-vitamine-d.html

64-OKEBUKOLA PO., KANSRA S., BARRETT J., « *Vitamin E supplementation in people with cystic fibrosis* », [Internet : PubMed], [réf. décembre 2014], disponible sur : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25489958

65- Guide des vitamines, « *Sources alimentaires de vitamine E*», [Internet], disponible sur : http://www.guide-vitamines.org/vitamines/vitamine-e/sources-alimentaires-vitamine-e.html

66-« *Vitamine E* », [Internet/Wikipedia], [réf. 2016], disponible sur : https://fr.wikipedia.org/wiki/Vitamine_E

67- ALLAIN P., « *Vitamine E ou tocophérol* », [Internet : Pharmacorama/ Ouvrage : Les Médicaments], [réf. août 2008], disponible sur : http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Vitaminesa5.php#134036

68- Guide des vitamines, « *Vitamine K*», [Internet], disponible sur : http://www.guide-vitamines.org/vitamines/vitamine-k/besoins-quotidiens-vitamine-k.html

69-RAISONNIER A., « *Structures Biologiques/ 8.5 Vitamine K* », [Internet/ Cours de biochimie : Faculté de médecine Pierre et Marie Curie], [réf. 2009-2010], disponible sur : http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/STbioch/index.html

70-SIGURET V., « *Vitamine K : métabolisme, éléments de physiopathologie, implication dans la variabilité inter- et intra-individuelle de la réponse au traitement par les antivitamines K* », [Internet : John Libbey Eurotext], [réf. novembre-décembre 2006], p389-399, disponible sur : http://www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/vitamine_k_metabolisme_elements_de_physiopathologie_implication_dans_la_variabilite_inter_et_intra_individuelle_de_la_repo_273149/article.phtml

71-National Institutes of Health (NIH), « *Zinc* », [Internet], [réf. 2016], disponible sur : https://ods.od.nih.gov/factsheets/Zinc-HealthProfessional/#ref

72- National Institutes of Health (NIH), « *Selenium* », [Internet], [réf. 2016], disponible sur : https://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-HealthProfessional/

73-NESTLE NUTRI PRO, « *ANC, AJR, RNJ, de quoi parle-t-on* ? », [Internet], [réf. 10/12/2012], disponible sur : https://www.nutripro.nestle.fr/dossier/nutrition-generale/vie-quotidienne-et-equilibre-alimentaire/les-apports-nutritionnels-conseilles-anc/anc-ajr-rnj-de-quoi-parle-t

74- AFSSA-CERNA-CNRS, « *ANC en vitamines liposolubles* », [Internet], [réf. 2001], disponible sur : https://tiplanet.org/forum/archives_voir.php?id=305996

75- AFSSA-CERNA-CNRS, « *ANC en minéraux et oligo-éléments*», [Internet], [réf. 2001], disponible sur : https://tiplanet.org/forum/archives_voir.php?id=305995

76-MUNCK A., « *Inflammation et infection pulmonaire liées à la mucoviscidose/Implication du métabolisme des acides gras polyinsaturés* », [Internet : EM consulte/Ouvrage: Revue des maladies Respiratoires], [réf. 2005], p 526-528, disponible sur : http://www.em-consulte.com/rmr/article/157121

77-OUELLET C., BILODEAU G., CANTIN A., « *Stress oxydatif, tabagisme et CFTR/Est-ce que le tabagisme peut conduire à la mucoviscidose* ? », [Internet], [réf. january 2007], disponible sur : http://ipubli-inserm.inist.fr/bitstream/handle/10608/5972/MS_2007_1_9.html

78-CIOFU O., LYKKESFELDT J., « *Antioxidant supplementation for lung disease in cystic fibrosis* », [Internet : PubMed], [réf. Auguste 2014], disponible sur : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25102015

79-Institut Européen des Antioxydants, « *Antioxydants* », [Internet], disponible sur : http://ie-antioxydants.com/fr/faq/

80-BELANGER M-C., « *Statut redox, inflammatoire et métabolique chez une population inuit. Effets d'une alimentation traditionnelle riche en acides gras oméga-3 et en sélénium, mais contaminée par du mercure et des biphényles polychlorés* », [Internet/Thèse], [réf. 2007], disponible sur : http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/24288/24288.html

81- LAVIALLE M., LAYE S., « *Acides gras poly-insaturés (oméga 3, oméga 6) et fonctionnement du système nerveux central* », [Internet/Ouvrage : Innovations gastronomiques 10], [réf. 2010], p 25-42, disponible sur : https://www6.inra.fr/ciag/content/download/3633/35603/file/Vol10-3-Lavialle.pdf

82- Data.gouv.fr, « *Table Ciqual 2013 de composition nutritionnelle des aliments* », [Internet], [réf. 2013», [Internet], [réf.2013], 7p, disponible sur : https://www.data.gouv.fr/storage/f/2014-02-13T16-08-14/Ciqual_2013_LISEZMOI_csv.pdf

83-Data.gouv.fr, « *Table Ciqual 2013 de composition nutritionnelle des aliments : Télécharger les données*», [Internet], [réf. 2013], https://www.data.gouv.fr/storage/f/2014-02-13T16-09-47/Ciqual_2013.csv

84-BRASFIELD D., HICKS G., SOONG S-J., PETERS J., TILLER R., « *Evaluation of Scoring System of the Chest Radiograph in Cystic Fibrosis: A Collaborative Study* », [Internet], [réf. June 1980], 7p, disponible sur : http://www.ajronline.org/doi/pdfplus/10.2214/ajr.134.6.1195

85-PAVIC M., GEROME P., « *Hématologie/Polynucléaires neutrophiles (PNN)* », [Internet], [réf. 2013], p17/28, disponible sur : http://campus.cerimes.fr/semiologie/enseignement/esemio5/site/html/cours.pdf

86- National Institutes of Health, « *Dietary Supplement Ingredient Database/ Units conversion* », [Internet], disponible sur : http://dietarysupplementdatabase.usda.nih.gov/ingredient_calculator/equation.php

87-CARBONNEAU MA., « *Aspects nutritionnels et épidémiologiques : Besoins et ANC en Lipides* », [Internet], [réf. 2012-2013], 15p-58 diapositives, disponible sur : http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/masters_LMD/M1/Nutrition%20g%C3%A9n%C3%A9rale/Besoins_et_ANC_en_Lipides_Aspects_nutritionnels_et_epidemiologiques.pdf

88-JACQUOT A., « *Alimentation et besoins nutritionnels du nourrisson et de l'enfant du nourrisson et de l'enfant (ECN item 34)* », [Internet/Enseignement dirigé], [réf. Février 2013], p 4/9 : Besoins hydro-électrolytiques et en macronutriments, disponible sur : http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MIE/Ressources_locales/pediatrie/34_alimentation.pdf

89-ANSM, « *RCP EUROBIOL 12500 UI* », [Internet], [réf. Avril 2015], disponible sur : http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0256163.htm

90- JOUAN-FLAHAULT C., CASSET-SEMANAZ F., MINIMI P., « *Du bon usage des tests dans les essaies cliniques* », [Internet/Article de médecine sciences], [réf. février 2004], p231-235, disponible sur : https://www.erudit.org/revue/ms/2004/v20/n2/007685ar.html

91- « *Signification statistique* », [Internet/Wikipedia], disponible sur : https://fr.wikipedia.org/wiki/Signification_statistique

92- « Valeur p », [Internet/Wikipedia], disponible sur : https://fr.wikipedia.org/wiki/Valeur_p

93- VERMANDELE C., « *Statistique descriptive univariée* », [Internet], [réf. Janvier 2012], disponible sur : http://www.itse.be/statistique2010/co/233_Cours_boxplot.html

ANNEXES :

Annexe 1 : Fiches d'informations sur l'alimentation des patient adultes atteint de mucoviscidose

L'ADULTE MUCO ET SON ALIMENTATION

Document d'information réalisé pour et avec les patients.

Alain Rousseau/ARPREL

Edité avec le soutien de

www.vaincrelamuco.org

VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE

SOMMAIRE

FICHE 1 Comment réaliser un menu ?
FICHE 2 Les apports en sel et l'hydratation
FICHE 3 Les extraits pancréatiques
FICHE 4 Les Omega 3
FICHE 5 Les équivalences
FICHE 6 L'alimentation du sportif
FICHE 7 La nutrition entérale
FICHE 8 Diététique et hygiène de l'alimentation du patient greffé
FICHE 9 Le diabète dans la mucoviscidose chez l'adulte
FICHE 10 Le reflux gastro oesophagien (RGO)
FICHE 11 Le syndrome d'obstruction intestinale distale (SOID)
FICHE 12 Glossaire

VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE,

est une association de patients et de parents qui collabore étroitement avec les soignants et les chercheurs. Pour mieux agir et vous aider, elle s'est donnée 4 missions :

- GUÉRIR, en soutenant et en finançant la recherche
- SOIGNER, en améliorant la qualité des soins
- Aider à VIVRE MIEUX avec la mucoviscidose, en améliorant la qualité de vie des patients
- Vous INFORMER et SENSIBILISER le grand public

Pour nous aider à continuer à publier des documents pour les patients, les parents et les professionnels de santé, vous pouvez nous soutenir :

- en faisant un don
- en adhérant

MES CONTACTS

Mon CPCM

Ma diététicienne

En région : la délégation de Vaincre la Mucoviscidose

www.vaincrelamuco.org

VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE

L'ADULTE MUCO ET SON ALIMENTATION

Les apports en sel

Une alimentation normale apporte en moyenne 6 à 8 g de sel (ou NaCl) par jour. Dans la mucoviscidose, les besoins sont augmentés. Une complémentation de 2, 4 ou 6 g de sel dans la journée peut être nécessaire, surtout, en été, lors de température supérieure à 20° ou, lorsque la transpiration est importante lors d'efforts prolongés. L'action du sel est indispensable à l'efficacité de l'hyper hydratation.

► CONSEILS PRATIQUES :

- Les apports en sel peuvent être assurés par une alimentation variée et normalement salée.

Toutes les préparations « maison » sont salées normalement au sel de cuisine. 1 c. à c. rase = 6 g de sel.

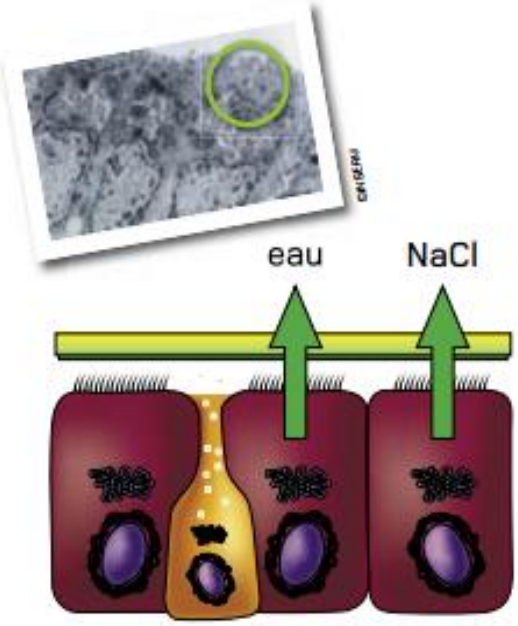
Les aliments, salés pour leur conservation, augmentent d'autant les apports :

- charcuteries, jambon, poissons (fumés, séchés)
- viandes (palette, côtelettes,...)
- chips, biscuits d'apéritif
- fromages...

- Les apports en sel peuvent être assurés par une complémentation quand cela s'avère nécessaire (chaleur, transpiration).

1 g de sel est contenu dans :
1/3 de baguette ordinaire - 50 g de jambon cuit (1 tranche) - 2 tranches de saucisson - 50 g de surimi - 40 g de fromage - 100 g de crustacés - 1 tranche de saumon fumé - 60 g de chips - 30 à 50 g de biscuits d'apéritif - 3 olives - 150 ml de jus de tomate - 250 ml d'eau Vichy St Yorre® - 350 ml d'eau Vichy Célestin® - 600 ml d'eau d'Arvie®

NB : en cas de besoin, vous pouvez vous munir de comprimés ou sachets de sel vendus en pharmacie.



L'eau et le sel passent ensemble de l'intérieur de la cellule de l'épithélium bronchique vers l'extérieur.

La modification génétique de la protéine CFTR, ne permet pas (ou pas assez) le passage normal de l'eau et du sel vers la lumière bronchique ce qui provoque un épaississement du mucus bronchique. Les cils de l'épithélium bronchique ont alors du mal à nettoyer les bronches des sécrétions en excès.

Pour plus d'informations voir le site *www.vaincrelamuco.org*

VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE

»02

L'hydratation

Du fait de la mucoviscidose qui favorise une déperdition de sel et d'eau, le maintien d'une bonne hydratation est une préoccupation constante. 2 à 3 litres d'eau par jour et plus, dans les périodes de forte chaleur ou d'activité physique importante, complétés par des apports en sel en conséquence, s'avèrent nécessaires. Une bonne hydratation permet d'obtenir des sécrétions bronchiques moins épaisses, moins collantes, plus faciles à drainer et à expectorer et diminue les risques de constipation.

► CONSEILS PRATIQUES :

Vous pouvez augmenter les apports en eau par tout aliment ou boisson (non alcoolisée) contenant de l'eau : eau plate, eau gazeuse, jus de fruits, infusions, café ou thé très allongé d'eau, eau de cuisson des légumes (asperges, poireaux, céleris…) et bouillons.

Si vous avez du mal à boire de grande quantité, vous pouvez favoriser les aliments riches en eau.

Exemples :

Petit déjeuner et collations :
- lait chaud ou froid,
- lait aromatisé au sirop
- yaourt liquide, milk shake aux fruits…
- jus de fruit ou sirop
- fruits mixés allongés de lait de coco
- chicoré frappée au miel : 10 glaçons, 200 ml de lait, 2 c. à c. de Ricoré®, 1 c. à s. de miel

Déjeuner et dîner :
- potage chaud
- potage glacé : tomate mixée avec sel, poivre, une pointe de crème fraîche / poivrons grillés, pelés, mixés avec lait, sel et poivre / courgettes cuites, mixées avec basilic, sel et poivre
- crème anglaise
- yaourt à boire
- coulis de fruits
- sorbets

Vous pouvez évaluer vos apports en eau en notant les quantités absorbées durant une journée.

Contenant	Volume	Quantité bue
1 bol	400 ml	
1 tasse à café	70 ml	
1 mug	250 ml	
1 verre de table	150 ml	
1 verre à orangeade	300 ml	
1 assiette creuse	400 ml	
1 tasse à thé	150 ml à 250 ml	
	TOTAL	

Pour plus d'information voir la fiche du Ministère de la santé « recommandations concernant l'alimentation et l'hydratation en cas de forte chaleur »
www.sante.gouv.fr

1re version : juin 2007

»

N'hésitez pas à demander des conseils à la diététicienne de votre CRCM

Edité avec le soutien de

Annexe 2 : Direction Générale de la Santé (DGS), Recommandations concernant l'alimentation et l'hydratation en cas de forte chaleur pour les personnes atteintes de mucoviscidose.

Liberté . Égalité . Fraternité

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Ministère de la santé et de la protection sociale

Direction générale de la santé

Recommandations concernant l'alimentation et l'hydratation en cas de forte chaleur pour les personnes atteintes de mucoviscidose

Fiche destinée au personnel soignant

Durant la canicule de l'été 2003, de nombreuses personnes (adultes et enfants) atteintes de mucoviscidose ont présenté des déshydratations sévères associés à des baisses des taux de sodium, de chlore et de potassium). Malgré la sévérité de leur état, les personnes avaient, au début, des signes d'alerte discrets facilement méconnus. Ce « coup de chaleur », complication classique de la maladie, est du à une perte importante de sel et d'eau par l'effet cumulé d'une forte sudation et d'une concentration élevée de sel dans la sueur. Le risque d'une déshydratation grave est d'autant plus important que ces malades ne ressentent pas correctement la soif dans ces conditions : ils ne peuvent donc corriger naturellement leurs pertes excessives de sel et d'eau. Cette perturbation de la soif est due au fait que la perte de sel est plus importante que la perte d'eau ce qui entraîne une déshydratation hyponatrémique. Dans cette situation, la personne atteinte de mucoviscidose peut, non seulement ne pas ressentir la soif, mais au contraire avoir un dégoût de l'eau, voire des vomissements ce qui aggrave encore la déshydratation. (Bar-Or *et al.* Lancet 1992; Legris *et al* Pediatrics 1998).

Cette fiche résume les **recommandations diététiques** et les **signes d'alerte**. Le **poids** ainsi que la **natriurèse** sur une miction (normale supérieure à 50 mEq/l) sont de bons éléments objectifs d'évaluation et de surveillance.

Il faut rappeler au patient ou aux parents de consulter rapidement en cas de vomissements, de nausée, de diarrhée, de perte de poids, de fatigue intense, d'apathie, de crampes, de céphalées ou de fièvre.

Si ces signes apparaissent malgré les compensations hydro-sodées adaptées, il faut adresser le patient à l'hôpital en urgence en prévenant le médecin référent du CRCM[1].

ν Conseils pour les apports alimentaires

I. Apports conseillés en eau :

- **Pour un nourrisson** : en cas d'alimentation lactée uniquement : les apports peuvent être augmentés, notamment avec des solutions de réhydratation orale (SRO du type GES 45®, ADIARIL®, ALHYDRATE®, FANOLYTE®, PICOLITE® ou VIATOL®) à proposer en petites quantités durant toute la journée.
- **Pour un enfant ou un adulte** : boire fréquemment par petites quantité sans attendre la sensation de soif (ce qui peut conduire à boire, en fonction de l'âge 1 à 3 litres par jour, voire plus) : Il faut privilégier les boissons riches en sodium du type : jus de tomate, Vichy Saint-Yorre®, Vichy Célestin®, Arvie® (cf apports sodés)
-

II. Apports sodés (sel de sodium) à donner en plus de l'alimentation normale en fonction de la température ambiante et du poids de l'enfant ou de l'adulte (en grammes de sel par jour) avec un maximum de 15 g/j quelque soit le poids sauf avis médical particulier

Poids (kg)	Moins de 5 kg	Entre 5 et 10 kg	Plus de 10 kg
À partir 25°C	+1,5 g de sel /j	+ 2 g de sel /j	Rajouter 1 g de sel /j pour 10 kg de poids (minimum 2 g /j)
A partir de 30°C	+ 2,5 g de sel /j	+ 4 g de sel /j	Rajouter 2 g de sel/j pour 10 kg de poids (minimum 4 g /j)

Formes d'apport de sel

- Adjonction de sel :
  - gélules ou sachets à 1 g de NaCl, comprimés à 500 mg,
  - ampoules de NaCl à 5,85% (10 ml représentant environ 0,6g),
  - 1 cuillère à café rase de sel de table contient 6 à 7 g
  -
- Sel alimentaire. 1 g de sel est apporté par :
  - 1 tranche de viande ou de poisson fumé, ½ tranche de jambon fumé
  - 1 tranche de jambon ou de pâté, 2 tranches de saucisson, 1 saucisse
  - 10 olives ou 1 cuillère à soupe de sauce industrielle
  - 1 morceau de pain et du fromage
  - 100 g de crustacés, de mollusques ou de poissons de conserve
  - ¼ de baguette ou 2 sachets individuels de chips (60 g)
  - 30 à 50 g de biscuits apéritifs, 100 g de cacahuètes grillées salées (à partir de 4 ans)
  - 340 ml de soluté de réhydratation, 150 ml de jus de tomate, 240 ml de Vichy St-Yorre®, 340 ml Vichy Célestin®, 600 ml d'Arvie®.
  -

[1] Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose

III. Apports potassiques : Proposer aux grands enfants ces aliments riches en potassium : fruits secs (abricot, banane, raisins), cacao, légumes secs cuits, jus de fruits (de tomate, d'orange) et des oléagineux à partir de l'âge de 4 ans (cacahuètes, amandes, noix, noisettes)

ν Rappel des mesures de protection contre la chaleur :

Prévoir les boissons en permanence durant toute la journée et faire boire régulièrement

Ne pas oublier les suppléments de sel : l'apport d'eau sans apport supplémentaire de sel ne suffit pas pour prévenir ou corriger la déshydratation : elle peut, au contraire l'aggraver en provoquant des vomissements +++

Pas d'effort intense, pas d'activité sportive durant cette période

Eviter de sortir aux heures les plus chaudes de la journée

- **Concernant les sorties et les déplacements :**
  - **Horaires** : en dehors des heures d'ensoleillement autant que possible
  - **Lieux** : privilégier les espaces climatisés (idéalement 5° C en dessous de la température ambiante) ou en permanence ombragés et frais (pas sous des verrières)
  - **Protection solaire** : porter des vêtement amples, légers, de couleur claire, couvrant les parties exposées de la peau, avec un chapeau large, utiliser abondamment de la crème solaire (écran total ou indice de protection élevé)
  - Proposer si possible des douches ou des bains fréquents (avec, dans l'idéal, une eau à 2° C en dessous de la température corporelle)
- **Concernant l'habitation :**

  ⇒**Durant la journée :**
  - Protéger les façades, fenêtres exposées au soleil : fermer les volets, stores, rendre les surfaces opaques ou réfléchissantes.
  - Maintenir les fenêtres fermées si la température extérieure est supérieure à la température intérieure
  - Dans les établissements : penser à mouiller les vêtements, pulvériser de l'eau sur le visage et les parties découvertes du corps avec un brumisateur ou un aérosol d'eau
  - Ne jamais laisser un enfant dans un espace restreint fermé (pièce, voiture).
  - Déshabiller l'enfant, laisser les nourrissons en simple couche à l'intérieur.
  - Les ventilateurs n'augmentent le rafraîchissement que si la peau est humidifiée.

  ⇒**Durant la soirée :** Provoquer des courants d'air quand la température à l'extérieur est plus basse qu'à l'intérieur du lieu de vie.

Annexe 3 : Listes des protocoles mucoviscidose terminés ou en cours d'étude en France, juillet 2015

Liste des protocoles en France. 28 juillet 2015.				
Titre court du protocole	**Titre long du protocole**	**Thématique**	**Promoteur**	**Etat d'avancement**
Adaptations physiologiques aux tests de terrain	Adaptations physiologiques aux tests de terrain utilisés chez l'adulte atteint de mucoviscidose	Réhabilitation à l'effort	Institutionnel	Terminé
ALIMUDE	Etude prospective de l'alimentation des nourrissons dépistés atteints de mucoviscidose jusqu'à 24 mois (à l'exclusion des iléus méconiaux et des faux négatifs du dépistage néo-natal): impact sur l'état nutritionnel et pulmonaire	Nutrition	Institutionnel	Terminé
ALPINE	Etude d'éradication des infections à Pseudomonas aeruginosa par l'Aztreonam Lysine	Infection	Industriel	Terminé
Amélioration des capacités aérobies	Amélioration des capacités aérobies de patients atteints de mucoviscidose par un réentrainement réalisé à domicile.	Réhabilitation à l'effort	Institutionnel	Terminé
ARIKACE - 108	Etude d'évaluation de l'Arikace® chez les patients atteint de mucoviscidose présentant une infection chronique à Pseudomonas Aeruginosa.	Infection	Industriel	Terminé
ARIKACE-110- extension	Etude de sécurité d'emploi et de tolérance à long terme en ouvert de l'amikacine liposomale pour inhalation (Arikace®) chez des patients atteints de mucoviscidose présentants une infection chronique due à Pseudomonas aeruginosa	Infection	Industriel	En suivi (inclusions terminées)
ATCF	Essai Clinique évaluant l'efficacité de fitraconazole et du voriconazole chez les patients atteints de mucoviscidose et présentant une culture positive à Aspergillus fumigatus répétée dans les expectorations	Infection	Institutionnel	En recrutement
AZLI vs TOBI	Aztreonam for Inhalation Solution vs Tobramycin Inhalation Solution in Patients With Cystic Fibrosis & Pseudomonas Aeruginosa	Infection	Industriel	Terminé
BASALT	Adaptation bayésienne de posologie des immunosuppresseurs chez les patients transplantés pulmonaires, atteints ou non de mucoviscidose	Transplantation	Institutionnel	Suspendu
BRONCHITOL	Administration à long terme de mannitol en poudre sèche par voie inhalée dans cadre de la mucoviscidose - Une étude de sécurité et d'efficacité	Infection	Industriel	Terminé
BRONCHITOL PEDIATRIE	Essai croisé pour déterminer l'efficacité de mannitol en poudre sèche par voie inhalée dans l'amélioration de la fonction pulmonaire chez les sujets atteints de mucoviscidose âgés de 6-17 ans.	Infection	Industriel	En recrutement
Burn Of Illeness (B.O.I.)	Étude sur le fardeau clinique et économique de la maladie de patients atteints de mucoviscidose homozygotes pour la mutation F508del – Étude rétrospective de l'examen des dossiers	Thérapie de la protéine	Industriel	Terminé
CASCADEMUCO	Evaluation rétrospective du recours au dépistage en cascade chez les apparentés de patients atteints de mucoviscidose nés dans le département du Finistère durant une période de 25 ans (1980-2004)	Epidémiologie	Institutionnel	En recrutement
CEVAS	Culture de l'épithélium des voies aériennes supérieures	Autre, préciser	Institutionnel	En recrutement
COHORTE préTP-CF	Facteurs prédictifs de survie des patients atteints de mucoviscidose inscrits sur liste d'attente	Transplantation	Institutionnel	Terminé
Coli-Pop	Etude multicentrique en pharmacocinétique de population de la colistine chez des patients de réanimation infectés par des bactéries à Gram négatif multi-résistantes	Infection	Institutionnel	NSP
COLT	Cohorte de patients transplantés pulmonaires pour la compréhension du rejet	Transplantation	Institutionnel	En recrutement
D2M	Diabète et mucoviscidose : stratégies diagnostiques. Evaluation de la sensibilité et de la spécificité de l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) de l'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse (HGPIV) et de la méthode HOMA (Homeostasis Model Assessment)	Pathologies associées	Institutionnel	Terminé
DIAMUCO	Détermination des facteurs prédictifs de la réversibilité ou l'aggravation des troubles du métabolisme glucidique chez les patients atteints de mucoviscidose	Pathologies associées	Institutionnel	En suivi (inclusions terminées)
Douleur en transplantation pulmonaire	Douleur aigüe et chronique en transplantation pulmonaire : prévalence, facteurs associés, prise en charge.	Transplantation	Institutionnel	Terminé
DPAM	Etude prospective de l'expression phénotypique des nouveau nés dépistés hypertrypsinémiques présentant une forme atypique de mucoviscidose (Dépistage Phénotype Atypique Mucoviscidose)	Diagnostic	Institutionnel	En recrutement
EARLY:Tobramycine inhalation par nébuliseur	Essai randomisé, contrôlé chez des patients atteints de mucoviscidose âgés 3 mois à 6 ans.	Infection	Industriel	Terminé
E-Flow et vie courante	Caractérisation in vitro des performances de la membrane (temps de nébulisation, débit d'aérosol, taille de particules) en fonction du mode de désinfection utilisée par les patients et des molécules nébulisées	Autre, préciser	Institutionnel	Terminé
EFX	Intérêt pronostique de l'épreuve fonctionnelle d'exercice (EFX) dans la mucoviscidose	Atteinte pulmonaire	Institutionnel	En recrutement
Electrostimulation et réentrainement À l'effort	Electrostimulation et réentrainement à l'effort	Réhabilitation à l'effort	Institutionnel	Terminé
EPIMUCO	Etude EPIdémiologique de la Puberté chez les filles suivies pour MUCOviscidose	Epidémiologie	Institutionnel	En recrutement
Epithel	Etude génotype-phénotype de CFTR à partir d'un nouveau modèle d'épithélium respiratoire humain	Autre, préciser	Institutionnel	En recrutement
EPITOP- réponse cellulaire EBV	Analyse des interactions entre le profil de reproduction EBV et la réponse cellulaire EBV-spécifique chez le transplanté séronégatif	Transplantation	Institutionnel	En recrutement
ETP des patients transplantés	Education thérapeutique des patients mucoviscidosiques transplantés pulmonaires ou cardio-pulmonaires	Transplantation	Institutionnel	Terminé
Evaluation nutritionnelle et respiratoire	Evaluation nutritionnelle et respiratoire chez l'adulte jeune atteint de mucoviscidose.	Nutrition	Institutionnel	En recrutement
Evaluation précoce : fonction respiratoire, inflammation	Evaluation précoce de la fonction respiratoire, de l'inflammation et du remaniement bronchique chez des nouveau-nés dépistés pour la mucoviscidose	Atteinte pulmonaire	Institutionnel	Terminé
Explora. électrophysiolo. et diagnostic	Aide des explorations électrophysiologiques pour le diagnostic des formes atypiques de mucoviscidose	Diagnostic	Institutionnel	Terminé
Ex-vivo des greffons pulmonaires	Etude pilote de la transplantation de greffons pulmonaires réhabilités en ex vivo	Transplantation	Institutionnel	En recrutement
Fonctionnalité épithélium respiratoire	Analyse fonctionnelle par imagerie de l'épithélium respiratoire chez des nourrissons atteints de mucoviscidose	Atteinte pulmonaire	Institutionnel	Terminé
GENES MODIFICATEURS	Les gènes modificateurs de la mucoviscidose	Génétique	Institutionnel	En recrutement
GSK SB-656933	Etude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, d'une durée de 28 jours, évaluant la tolérance et l'activité pharmacodynamique du produit SB-656933 chez des patients souffrants de mucoviscidose.	Infection	Industriel	Terminé
HLA-G	Etude prospective du rôle de la molécule HLA-G dans la tolérance du greffon après greffe pulmonaires	Transplantation	Institutionnel	Terminé
HR-pQCT et muco-enfants	Evaluation de la microarchitecture osseuse de patients pédiatriques atteints de mucoviscidose par la technique de tomographie périphérique quantitative de haute résolution	Pathologies associées	Institutionnel	En recrutement
Impact de la mucoviscidose et de Kalydeco	Impact de la mucoviscidose et de Kalydeco sur les résultats rapportés par les patients	Thérapie de la protéine	Industriel	Terminé
IMPIV	Rôle des infections virales des voies aériennes lors des exacerbations respiratoires chez les patients atteints de mucoviscidose.	Infection	Institutionnel	Terminé
IVACAFTOR 1	Etude d'efficacité et de tolérance chez des patients atteints de mucoviscidose en France, porteurs de la mutation G551D et traités par ivacaftor (kalydeco)	Thérapie de la protéine	Institutionnel	En recrutement
LCI	Evaluation de l'intérêt de la technique de rinçage de l'azote dans la détection précoce de la maladie pulmonaire chez les jeunes enfants atteints de mucoviscidose.	Atteinte pulmonaire	Institutionnel	En recrutement
Méthylation de l'ADN	Méthylation de l'ADN et sévérité de l'atteinte pulmonaire dans la mucoviscidose	Génétique	Institutionnel	En recrutement
Modificateurs épigénétiques	Action de modificateurs épigénétiques dans le traitement de la mucoviscidose : modèle ex vivo d'épithélium nasal de patients	Génétique	Institutionnel	Terminé
Modifications du microbiote	Evolution clinique et modifications du microbiote respiratoire en fonction du traitement antibiotique chez les patients atteints de mucoviscidose	Infection	Institutionnel	NSP
MPEX 209	Essai clinique de l'Aeroquin comparé à la Tobramycine en solution pour voie inhalée chez des patients atteints de mucoviscidose.	Infection	Industriel	Terminé
MPEX 209 Extention	Etude relais de l'Aeroquin comparé à la Tobramycine en solution pour voie inhalée chez des patients atteints de mucoviscidose.	Infection	Industriel	Terminé
MUC-EVAL	Etude d'évaluation comparative de deux types d'organisation de prise en charge de la mucoviscidose en France : avec ou sans réseau de soins régional formalisé	Epidémiologie	Institutionnel	Terminé
Muco-Bac-Myco	Ecologie et dynamique des communautés bactériennes et fongiques des voies aériennes supérieures des patients atteints de mucoviscidose : Exploration prospective des discordances clinico-biologiques lors des traitements anti-infectieux par cyprésécuencage à haut débit.	Infection	Institutionnel	En recrutement
MUCO-DAP	Déterminants de l'activité physique chez des patients adultes	Atteinte pulmonaire	Institutionnel	En recrutement
MUCODIABETE	Etude prospective multicentrique transversale des anomalies de la tolérance glucosée par la mesure continue du glucose, de l'état nutritionnel et respiratoire chez le patient atteint de mucoviscidose	Pathologies associées	Institutionnel	En recrutement
Muco-Diabète International	Essai d'intervention multi-centrique prospectif, ouvert, randomisé chez des patients atteints de mucoviscidose ayant un diagnostic précoce de diabete.	Pathologies associées	Institutionnel	Terminé

MUCOFLU	Etude cohorte évaluant l'efficacité clinique, la tolérance et l'immunogénicité à la vaccination antigrippale pandémique chez les patients de mucoviscidose et, le cas échéant, l'expression clinique de la grippe A (H1N1) et les facteurs associés à la survenue de formes sévères dans cette population.	Autre, préciser	Institutionnel	Terminé
MUCOFONG	Évaluation et prise en charge du risque fongique chez le patient atteint de mucoviscidose en France	Infection	Institutionnel	Terminé
MucoFong International	Evaluation du risque fongique chez le patient atteint de mucoviscidose : étude internationale prospective comparant les performances de milieux de culture mycologique - MucoFong International Project	Infection	Institutionnel	En recrutement
Muco-IRC	Intérêt prédictif du PIINP et de la NGAL urinaires pour le développement d'une insuffisance rénale chronique chez les patients atteints de mucoviscidose après transplantation pulmonaire.	Transplantation	Institutionnel	En recrutement
MUCOLIP	Homéostasie lipidique et inflammation dans les macrophages des patients atteints de mucoviscidose	Inflammation	Institutionnel	En recrutement
MUCOPANCREAS	Identification des facteurs de susceptibilité à la pancréatite aiguë ou chronique chez les patients atteints de mucoviscidose	Pathologies associées	Institutionnel	En suivi (inclusions terminées)
MUCOPHAGE	étude de l'effet des bacteriophages sur les bactéries pseudomonas aeruginosa présentes dans les expectorations de patients atteints de mucoviscidose	Infection	Institutionnel	En recrutement
MUCOPYO	Etude des facteurs de risque de récidive de la colonisation à Pseudomonas aeruginosa chez des patients atteints de mucoviscidose traités après une primo-colonisation: rôle de la modalité thérapeutique.	Infection	Institutionnel	Terminé
MUCORAL	Etude pilote cas-témoins de l'association entre les bactéries anaérobies parodontopathogènes et la colonisation pulmonaire à Pseudomonas aeruginosa chez les patients atteints de mucoviscidose.	Infection	Institutionnel	Terminé
MUCORAL 2	Etude longitudinale prospective de la primocolonisation à Pseudomonas Aeruginosa chez les patients atteints de mucoviscidose	Infection	Institutionnel	En recrutement
Muco-sommeil	Muco-sommeil	Pathologies associées	Institutionnel	NSP
Muco-Sophro	Impact d'une prise en charge globale de la douleur chez des patients douloureux chroniques atteints de mucoviscidose	Pathologies associées	Institutionnel	En recrutement
MUCOSTEO	« Impact d'un traitement ostéopathique sur les douleurs des patients adultes atteints de mucoviscidose- Etude pilote »	Pathologies associées	Institutionnel	Terminé
MUCOXY	Indication et bénéfices de l'oxygénothérapie nocturne dans la mucoviscidose	Atteinte pulmonaire	Institutionnel	En suivi (inclusions terminées)
MUSE	Muco smartphone et exacerbation	Infection	Institutionnel	En recrutement
NEBCINAL phase III	Evaluation de l'efficacité microbiologique et de la tolérance de la Tobramycine inhalée versus placebo chez les patients atteints de mucoviscidose lors d'un traitement de 28 jours pour primo colonisation par Pseudomonas aeruginosa	Infection	Industriel	Terminé
NEBCINAL-TOBI 1	Etude pharmacocinétique de l'équivalence de la biodisponibilité entre Nebcinal 150mg/3ml administré par Aeroneb® Idehaler® et Tobi 300mg/5ml administré par Pari LC Plus® chez des patients atteints de mucoviscidose	Infection	Industriel	Terminé
NEBCINAL-TOBI 2	Etude pharmacocinétique de l'équivalence de la biodisponibilité entre Nebcinal 150mg/3ml administré par Aeroneb Idehaler et Tobi 300mg/5ml administré par Pari LC Plus/Pulmoaide chez des patients atteints de mucoviscidose	Infection	Industriel	En recrutement
NeuroTransplant	Evaluation prospective des complications neurologiques secondaires à l'acte chirurgical de la transplantation pulmonaire.	Transplantation	Institutionnel	Terminé
Non invasive ventilation in CF	Evaluation de la ventilation non-invasive (VNI) de longue durée dans la prise en charge de l'insuffisance respiratoire chronique hypercapnique des adultes atteints de mucoviscidose	Atteinte pulmonaire	Institutionnel	Terminé
NOSTRIL	Influence des acides gras polyinsaturés à longue chaîne n-3 sur l'expression des mucines dans la muqueuse nasale des patients atteints de mucoviscidose	Inflammation	Institutionnel	En recrutement
OMEGA-MUCO	Effet de l'acide docosahexaénoïque (DHA) sur le niveau de la peroxydation lipidique du patient atteint de mucoviscidose en fonction des doses journalières ingérées.	Inflammation	Institutionnel	Terminé
Oscillogreffe Poumon	Evaluation fonctionnelle des voies aériennes distales par la technique des oscillations forcées : intérêt pour un diagnostic plus précoce du syndrome de bronchiolite oblitérante en post greffe pulmonaire.	Atteinte pulmonaire	Institutionnel	En recrutement
PALS	Evaluation de la sécurité d'AZLI chez des enfants atteints de mucoviscidose chroniquement infectés par Pseudomonas Aeruginosa dans les voies respiratoires inférieures.	Infection	Industriel	Terminé
PCR PYO-MUCO	Dépistage précoce de la primo-colonisation à Pseudomonas aeruginosa chez les patients atteints de mucoviscidose : apport de la PCR en temps réel	Infection	Institutionnel	Terminé
PEDISCAN	Etude non invasive de la fibrose hépatique dans la mucoviscidose par la méthode de FIBROSCAN	Pathologies associées	Institutionnel	Terminé
Pharm A	Pharmacocinétique de population des anti-infectieux (Ceftazidime, Ciprofloxacine et Voriconazole) chez l'enfant âgé de 1 mois à 5 ans	Infection	Institutionnel	En suivi (inclusions terminées)
PIM	Greffe combinée de poumon et d'îlots pancréatiques dans la mucoviscidose	Transplantation	Institutionnel	En recrutement
POM	Physiopathologie de l'ostéoporose dans la Mucoviscidose	Pathologies associées	Institutionnel	Terminé
POM 2	Etude de la Microarchitecture Osseuse chez des patients adultes atteints de Mucoviscidose par HR-pQCT	Pathologies associées	Institutionnel	Terminé
PREVIMUC	Impact des infections virales respiratoires chez les nourrissons atteints de mucoviscidose	Infection	Institutionnel	En recrutement
PREVOCAP	Evaluation de la videocapsule oesophagienne pour le dépistage et le contrôle des varices oesophagienne chez l'enfant	Pathologies associées	Institutionnel	Terminé
PTC 124-GD-009-CF	Essai clinique de phase 3 pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'un traitement par PTC124 (Ataluren) administré par voie orale chez des patients atteints de mucoviscidose porteurs d'une mutation non-sens.	Thérapie de la protéine	Industriel	Terminé
PTC 124-GD-009E-CF	Etude relais d'Ataluren (PTC124) chez des patients atteints de mucoviscidose porteurs d'une mutation non-sens.	Thérapie de la protéine	Industriel	Terminé
PTC124 GD 023 CF	Etude en ouvert de sécurité et d'efficacité chez les patients atteints de mucoviscidose porteurs d'une mutation non-sens, précédemment traités par Ataluren (dans le cadre d'une phase III)	Thérapie de la protéine	Industriel	En recrutement
PTC124-GD-021-CF/ACT CF	Étude de phase 3 d'efficacité et de tolérance de l'Ataluren (PTC124®) chez des patients atteints de mucoviscidose avec une mutation non-sens	Thérapie de la protéine	Industriel	En recrutement
PYOMUCOGENO	Primocolonisation à Pseudomonas aeruginosa dans la mucoviscidose (CF) : impact des génotypes bactériens et humains ?	Infection	Institutionnel	En recrutement
QBW251-Phase 2	Etude randomisée en double aveugle, versus placebo visant à étudier la sécurité, la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique préliminaire du QBW251 chez les sujets sains et chez des patients atteints de mucoviscidose.	Thérapie de la protéine	Industriel	En recrutement
Représentation sur la transplantation	Les représentations de la transplantation chez les patients et les professionnels de santé.	Transplantation	Institutionnel	Terminé
REVOLMUCO	Fonction respiratoire à l'âge préscolaire des enfants dépistés de mucoviscidose en période néonatale.	Atteinte pulmonaire	Institutionnel	En recrutement
RHUM-TP	Recherche de marqueurs pour le diagnostic du rejet humoral en transplantation pulmonaire	Transplantation	Institutionnel	Terminé
RITHM	Mucoviscidose et cathéter à chambre implantable : estimation de l'incidence des thromboses veineuses associées au cathéter et Etude des facteurs de risques génétiques et acquis	Pathologies associées	Institutionnel	Terminé
RMEF Transition	Évaluation multicentrique des capacités transitionnelles d'adolescents atteints d'une maladie chronique	Pathologies associées	Institutionnel	Terminé
Scedosporium	Etude de l'influence du statut sérologique Scedosporium apiospermum sur l'évolution clinique des patients atteints de mucoviscidose	Infection	Institutionnel	Terminé
SOID	Syndrome d'obstruction intestinal distal (SOID) : étude prospective européenne multicentrique de prise en charge thérapeutique et des facteurs concomitants de survenue	Nutrition	Institutionnel	Terminé
STIMUCO	Utilisation de l'électrostimulation du quadriceps comme outil complémentaire de réentraînement à l'effort chez des patients atteints de mucoviscidose avec dysfonction pulmonaire sévère	Réhabilitation à l'effort	Institutionnel	Terminé
TIDES	Etude de la prévalence et de l'impact de la dépression et de l'anxiété chez des patients atteints de mucoviscidose et des parents d'enfants (de 0 à 18 ans) atteints de mucoviscidose	Pathologies associées	Institutionnel	Terminé
TIOTROPIUM phase II	Etude randomisée en double aveugle, versus placebo visant à étudier l'efficacité et la tolérance de deux doses de bromide de tiotropium (2,5 et 5 µg) administrées une fois par jour par le système Respimat® pendant une période de 12 semaines chez des patients atteints de mucoviscidose.	Infection	Industriel	Terminé
TIOTROPIUM-RESPIMAT phase III	Etude randomisée en double aveugle, versus placebo visant à étudier l'efficacité la tolérance de bromide de tiotropium 5 µg administré une fois par jour par le système Respimat® pendant une période de 12 semaines chez des patients atteints de mucoviscidose.	Infection	Industriel	Terminé
TIR	Trypsine immuni-réactive et statut pancréatique externe chez l'enfant mucoviscidosique	Diagnostic	Institutionnel	En recrutement
Tobi poudre phase IV	Essai de phase 4 multicentrique, ouvert pour évaluer à long terme la tolérance de Tobramycin en poudre par voir inhalée chez des patients atteints de mucoviscidose	Infection	Industriel	Terminé
Tobramycin versus TOBI®	Etude d'efficacité et de tolérance de Tobrineb®/Actitob®/Bramitob® comparé à TOBI® dans le traitement des infections chroniques à pseudomonas aeruginosa chez les patients atteints de mucoviscidose.	Infection	Industriel	Terminé

Tobramycin versus TOBI® extension	Etude relais visant à évaluer la tolérance d'un traitement de 48 semaines par Tobrineb®/Actitob®/Bramitob® comparé à TOBI® dans le traitement des infections chroniques à pseudomonas aeruginosa chez les patients atteints de mucoviscidose.	Infection	Industriel	Terminé
TOMODENS	Validation de l'évaluation de la minéralisation osseuse par tomodensitométrie quantitative chez les patients atteints de mucoviscidose	Pathologies associées	Institutionnel	En recrutement
TOP TIP	Evaluation à long terme de la sécurité de Tobramycin en poudre par voir inhalée chez des patients atteints de mucoviscidose	Infection	Industriel	En suivi (inclusions terminées)
VX-08-770-102-STRIVE	Etude de Phase 3, randomisée, en double aveugle, versus placebo, évaluant l'efficacité et la sécurité du VX 770 chez des patients atteints de mucoviscidose et porteurs de la mutation G551D.	Thérapie de la protéine	Industriel	Terminé
VX-08-770-103-ENVISION	Essai de phase III, randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo pour évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance du VX-770 chez des sujets âgés de 6 à 11 ans, atteints de mucoviscidose et porteurs de la mutation G551D.	Thérapie de la protéine	Industriel	Terminé
VX08-770-105-PERSIST	Étude relais en ouvert, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme du VX-770 chez des patients atteints de mucoviscidose.	Thérapie de la protéine	Industriel	Terminé
VX09-809-102	Essai clinique de phase 2 évaluant le VX-809 (Lumacaftor) seul et en combinaison avec le VX-770 (Ivacaftor) chez des patients atteints de mucoviscidose homozygotes ou hétérozygotes pour la mutation deltaF508.	Thérapie de la protéine	Industriel	Terminé
VX12-770-111-KONNECTION	Essai clinique évaluant l'ivacaftor chez des patients atteints de mucoviscidose porteurs d'une mutation gating non-G551D	Thérapie de la protéine	Industriel	Terminé
VX12-770-112-KONTINUE	Etude relais en ouvert d'ivacaftor chez des patients atteints de mucoviscidose porteurs d'une mutation gating non-G551D	Thérapie de la protéine	Industriel	Terminé
VX12-809-103-TRAFFIC	Essai clinique évaluant le Lumacaftor en combinaison avec l'ivacaftor chez des sujets âgés de 12 ans et plus, atteints de mucoviscidose homozygotes pour la mutation deltaF508.	Thérapie de la protéine	Industriel	Terminé
VX12-809-104-TRANSPORT	Essai clinique évaluant le Lumacaftor en combinaison avec l'ivacaftor chez des sujets âgés de 12 ans et plus, atteints de mucoviscidose homozygotes pour la mutation deltaF508.	Thérapie de la protéine	Industriel	Terminé
VX12-809-105 PROGRESS	Etude relais de Lumacaftor en combinaison avec l'ivacaftor chez des sujets âgés de 12 ans et plus, atteints de mucoviscidose.	Thérapie de la protéine	Industriel	En suivi (inclusions terminées)
VX14-661-106	Etude de phase 3, randomisée, en double aveugle, versus placebo pour évaluer l'efficacité du VX661 associé à Ivacaftor chez des patients de 12 ans et plus, homozygotes F508del	Thérapie de la protéine	Industriel	En recrutement

Annexe 4 : DIRECTIVE 2008/100/CE DE LA COMMISSION du 28 octobre 2008

DIRECTIVES

DIRECTIVE 2008/100/CE DE LA COMMISSION

du 28 octobre 2008

modifiant la directive 90/496/CEE du Conseil relative à l'étiquetage nutritionnel des denrées alimentaires en ce qui concerne les apports journaliers recommandés, les coefficients de conversion pour le calcul de la valeur énergétique et les définitions

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

LA COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES,

vu le traité instituant la Communauté européenne,

vu la directive 90/496/CEE du Conseil du 24 septembre 1990 relative à l'étiquetage nutritionnel des denrées alimentaires [1], et notamment son article 1er, paragraphe 4, points a) et j), et son article 5, paragraphe 2,

après consultation de l'Autorité européenne de sécurité des aliments,

considérant ce qui suit:

(1) La directive 90/496/CEE précise que les fibres alimentaires sont une substance à définir.

(2) Les conditions applicables aux allégations nutritionnelles telles que «source de fibres» ou «riche en fibres» sont définies à l'annexe du règlement (CE) n° 1924/2006 du Parlement européen et du Conseil du 20 décembre 2006 concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires [2].

(3) Pour des raisons de clarté et de cohérence avec d'autres textes législatifs communautaires dans lesquels cette notion est utilisée, il est nécessaire d'établir une définition des «fibres alimentaires».

(4) Il y a lieu de tenir compte, dans ce cadre, des travaux du Codex Alimentarius et de la déclaration relative aux fibres alimentaires adoptée le 6 juillet 2007 par le groupe scientifique sur les produits diététiques, la nutrition et les allergies de l'Autorité européenne de sécurité des aliments.

(5) Les fibres alimentaires sont traditionnellement consommées en tant que matière végétale et ont un ou plusieurs effets physiologiques bénéfiques, dont celui de diminuer le temps de transit intestinal, d'augmenter le volume des selles, de pouvoir être fermentées par la microflore colique, de réduire la cholestérolémie totale, de réduire la cholestérolémie LDL, de réduire la glycémie post-prandiale, ou de réduire l'insulinémie. Des données scientifiques récentes ont montré que des effets physiologiques bénéfiques similaires pouvaient être obtenus grâce à d'autres polymères glucidiques non digestibles et non présents naturellement dans la denrée alimentaire telle qu'elle est consommée. Par conséquent, il convient que la définition de «fibres alimentaires» englobe les polymères glucidiques ayant un ou plusieurs effets physiologiques bénéfiques.

(6) Les polymères glucidiques d'origine végétale rentrant dans la définition de «fibres alimentaires» peuvent être intimement associés, dans la plante, à de la lignine ou d'autres composés non glucidiques tels que les composés phénoliques, les cires, les saponines, les phytates, la cutine et les phytostérols. Ces substances, lorsqu'elles sont intimement associées à des polymères glucidiques d'origine végétale et extraites avec les polymères glucidiques pour l'analyse des fibres alimentaires, peuvent être considérées comme des fibres alimentaires. En revanche, lorsqu'elles sont séparées des polymères glucidiques et ajoutées à une denrée alimentaire, ces substances ne peuvent être qualifiées de fibres alimentaires.

(7) Pour tenir compte des évolutions scientifiques et technologiques, il y a lieu de modifier la liste des coefficients de conversion pour le calcul de la valeur énergétique.

(8) Le rapport d'un atelier technique sur l'énergie alimentaire de la FAO — méthodes d'analyse et coefficients de conversion indique que 70 % des fibres présentes dans les denrées alimentaires traditionnelles sont présumés être fermentables. Il convient dès lors que la valeur énergétique moyenne pour les fibres soit fixée à 8 kJ/g (2 kcal/g).

(9) L'érythritol peut être utilisé dans une large gamme de denrées alimentaires, entre autres pour remplacer des nutriments tels que le sucre, lorsqu'une valeur énergétique moindre est souhaitée.

(10) L'érythritol est un polyol et, conformément aux règles actuelles prévues à l'article 5, paragraphe 1, de la directive 90/496/CEE, sa valeur énergétique doit être calculée à l'aide du coefficient de conversion applicable aux polyols, à savoir 10 kJ/g (2,4 kcal/g). L'application de ce coefficient de conversion ne garantirait pas une information pleine et entière du consommateur quant à la valeur énergétique réduite d'un produit, résultant de l'utilisation d'érythritol dans la fabrication de ce dernier. Dans son avis sur l'érythritol, formulé le 5 mars 2003, le comité scientifique de l'alimentation humaine a indiqué que l'énergie fournie par l'érythritol était inférieure à 0,9 kJ/g (moins de 0,2 kcal/g). Il convient donc d'adopter un coefficient de conversion approprié pour l'érythritol.

[1] JO L 276 du 6.10.1990, p. 40.
[2] JO L 12 du 18.1.2007, p. 3.

(11) L'annexe de la directive 90/496/CEE contient une liste des vitamines et sels minéraux pouvant être déclarés dans le cadre de l'étiquetage nutritionnel, précise l'apport journalier recommandé (AJR) pour chacun d'eux et établit une règle pour la détermination de ce qui constitue une quantité significative. Cette liste d'AJR vise à fournir des valeurs pour l'étiquetage nutritionnel et le calcul de ce qui constitue une quantité significative.

(12) La règle relative à la quantité significative, établie à l'annexe de la directive 90/496/CEE, est mentionnée dans d'autres textes législatifs communautaires, et notamment à l'article 8, paragraphe 3, de la directive 2002/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires [1], à l'annexe du règlement (CE) n° 1924/2006 et à l'article 6, paragraphe 6, du règlement (CE) n° 1925/2006 du Parlement européen et du Conseil du 20 décembre 2006 concernant l'adjonction de vitamines, de minéraux et de certaines autres substances aux denrées alimentaires [2].

(13) Les AJR mentionnés à l'annexe de la directive 90/496/CEE reposent sur la recommandation établie à l'issue de la consultation d'experts FAO/OMS qui s'est tenue en 1988 à Helsinki.

(14) Afin d'assurer la cohérence avec d'autres textes législatifs communautaires, il convient d'actualiser la liste actuelle des vitamines et sels minéraux, ainsi que l'AJR pour chacun d'eux, à la lumière des nouvelles données scientifiques disponibles depuis 1988.

(15) Dans son avis sur la révision des valeurs de référence pour l'étiquetage nutritionnel, formulé le 5 mars 2003, le comité scientifique de l'alimentation humaine mentionne des valeurs de référence en matière d'étiquetage, applicables aux adultes. Cet avis couvre les vitamines et sels minéraux énumérés à l'annexe I de la directive 2002/46/CE et à l'annexe I du règlement (CE) n° 1925/2006.

(16) Il y a donc lieu de modifier l'annexe de la directive 90/496/CEE en conséquence.

(17) Les mesures prévues par la présente directive sont conformes à l'avis du comité permanent de la chaîne alimentaire et de la santé animale,

A ARRÊTÉ LA PRÉSENTE DIRECTIVE:

Article premier

La directive 90/496/CEE est modifiée comme suit:

1) À l'article 1er, paragraphe 4, point j), la phrase suivante est ajoutée:

«la définition de la substance et, si nécessaire, les méthodes d'analyse sont à faire figurer à l'annexe II;»

2) À l'article 5, paragraphe 1, les tirets suivants sont ajoutés:

«— fibres alimentaires 2 kcal/g — 8 kJ/g

— érythritol 0 kcal/g — 0 kJ/g.»

3) L'annexe est remplacée par le texte figurant à l'annexe I de la présente directive.

4) Le texte figurant à l'annexe II de la présente directive est ajouté.

Article 2

1. Les États membres mettent en vigueur les dispositions législatives, réglementaires et administratives nécessaires pour se conformer à la présente directive au plus tard le 31 octobre 2009. Ils communiquent immédiatement à la Commission le texte de ces dispositions ainsi qu'un tableau de correspondance entre ces dispositions et la présente directive.

Ils appliquent ces dispositions de manière à interdire, à compter du 31 octobre 2012, le commerce des produits ne satisfaisant pas à la directive 90/496/CEE, telle que modifiée par la présente directive.

Lorsque les États membres adoptent ces dispositions, celles-ci contiennent une référence à la présente directive ou sont accompagnées d'une telle référence lors de leur publication officielle. Les modalités de cette référence sont arrêtées par les États membres.

2. Les États membres communiquent à la Commission le texte des dispositions essentielles de droit interne qu'ils adoptent dans le domaine couvert par la présente directive.

Article 3

La présente directive entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel de l'Union européenne*.

[1] JO L 183 du 12.7.2002, p. 51.
[2] JO L 404 du 30.12.2006, p. 26.

Article 4

Les États membres sont destinataires de la présente directive.

Fait à Bruxelles, le 28 octobre 2008.

Par la Commission
Androulla VASSILIOU
Membre de la Commission

ANNEXE I

L'annexe de la directive 90/496/CEE est remplacée par le texte suivant:

«*ANNEXE I*

Vitamines et sels minéraux pouvant être déclarés et apport journalier recommandé (AJR)

Vitamine A (µg)	800	Chlorure (mg)	800
Vitamine D (µg)	5	Calcium (mg)	800
Vitamine E (mg)	12	Phosphore (mg)	700
Vitamine K (µg)	75	Magnésium (mg)	375
Vitamine C (mg)	80	Fer (mg)	14
Thiamine (mg)	1,1	Zinc (mg)	10
Riboflavine (mg)	1,4	Cuivre (mg)	1
Niacine (mg)	16	Manganèse (mg)	2
Vitamine B6 (mg)	1,4	Fluorure (mg)	3,5
Acide folique (µg)	200	Sélénium (µg)	55
Vitamine B12 (µg)	2,5	Chrome (µg)	40
Biotine (µg)	50	Molybdène (µg)	50
Acide pantothénique (mg)	6	Iode (µg)	150
Potassium (mg)	2 000		

De manière générale, la quantité à prendre en considération pour décider de ce qui constitue une quantité significative correspond à 15 % de l'apport recommandé indiqué à la présente annexe pour 100 g ou 100 ml ou par emballage si celui-ci ne contient qu'une seule portion.»

ANNEXE II

L'annexe II ci-après est ajoutée à la directive 90/496/CEE:

«*ANNEXE II*

Définition de la substance constituant des fibres alimentaires et méthodes d'analyse, telles que visées à l'article 1er, paragraphe 4, point j)

Définition de la substance constituant des fibres alimentaires

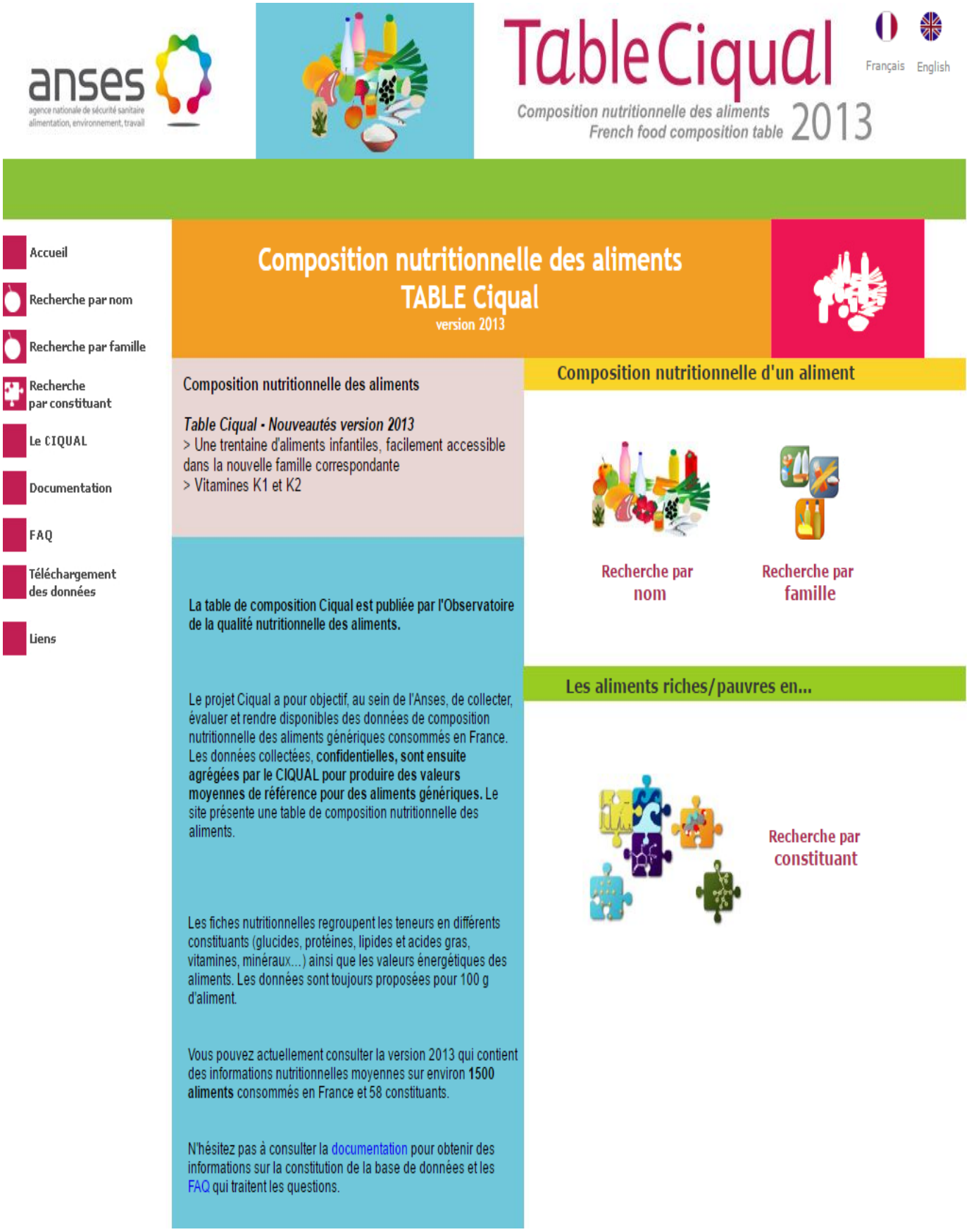
Aux fins de la présente directive, on entend par "fibres alimentaires" les polymères glucidiques composés de trois unités monomériques ou plus, qui ne sont ni digérés ni absorbés dans l'intestin grêle humain et appartiennent à l'une des catégories suivantes:

— polymères glucidiques comestibles, présents naturellement dans la denrée alimentaire telle qu'elle est consommée,

— polymères glucidiques comestibles qui ont été obtenus à partir de matières premières alimentaires brutes par des moyens physiques, enzymatiques ou chimiques et ont un effet physiologique bénéfique démontré par des données scientifiques généralement admises,

— polymères glucidiques comestibles synthétiques qui ont un effet physiologique bénéfique démontré par des données scientifiques généralement admises.»

Annexe 5 : Page accueil Table de données Ciqual sur site de l'ANSES.



Annexe 6 : Table Ciqual 2013 de composition nutritionnelle des aliments : Descriptif de la base de données Microsoft accès (csv).

Table Ciqual 2013

de composition nutritionnelle des aliments

Descriptif de la base de données Microsoft Access (csv)

1 La table de composition Ciqual 2013 1

1.1 Présentation générale 1

1.2 Documentation 2

1.2.1 Nature des données de composition nutritionnelle 2

1.2.2 Remarques relatives à certains constituants 2

1.3 FAQ / Réponses aux questions fréquentes 3

1.3.1 Comment la variabilité de la composition nutritionnelle des aliments est-elle prise en compte ?3

1.3.2 Comment citer et référencer ces données de composition nutritionnelle ? 4

1.3.3 Comment et pourquoi fournir des données de composition nutritionnelle au Ciqual ? 4

1.3.4 Pourquoi la somme des acides gras saturés, mono-insaturés et polyinsaturés ne correspond-t-elle pas aux lipides totaux ? 4

1.3.5 Quelle est la différence entre "Protéines" et "Protéines brutes, N x 6,25" ? 4

1.3.1 Quelle est la différence entre "Energie, Règlement UE N° 1169/2011" et "Energie, N x facteur Jones, avec fibres" ? 4

1.3.2 Pourquoi la somme de tous les constituants ne fait-elle pas exactement 100 ? 5

1.3.3 Pourquoi l'aliment que je cherche ne se trouve pas dans la table ? 5

1.3.4 Pourquoi le constituant que je cherche ne se trouve pas dans la table ? 5

1.3.5 Quelle différence y a-t-il entre la présente table téléchargeable Ciqual de composition nutritionnelle des aliments et les tables Régal ? 5

1.3.6 Qu'est-ce qu'un "aliment moyen" ? 6

2 Formats disponibles et descriptif du fichier csv 7

2.1 Formats disponibles 7

2.2 Descriptif du fichier csv 7

1 La table de composition Ciqual 2013

1.1 Présentation générale

La table Ciqual de composition nutritionnelle des aliments est publiée par l'Observatoire de la qualité nutritionnelle des aliments (Ciqual-Oqali). Le Ciqual a pour mission, au sein de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), de collecter, d'évaluer et de rendre disponibles des données de composition nutritionnelle relatives aux aliments consommés en France.

Les données collectées, confidentielles, sont ensuite agrégées par le Ciqual pour produire des valeurs moyennes de référence pour des aliments génériques.

Les fichiers décrivent la composition nutritionnelle d'environ 1500 aliments consommés en France et 58 constituants (glucides, protéines, lipides et acides gras, vitamines, minéraux, ainsi que les valeurs énergétiques). Les données sont toujours proposées pour 100 g d'aliment.

1.2 Documentation

1.2.1 Nature des données de composition nutritionnelle

Les teneurs sont fournies pour 100 grammes de la partie comestible de l'aliment, c'est-à-dire sans les os pour la viande, sans le trognon pour la pomme etc.

Teneurs nulles

Un zéro (0) indique que la teneur est nulle pour le constituant en question.

Valeurs manquantes

Lorsqu'elles sont connues, les teneurs sont indiquées quantitativement.

Traces

Dans certains cas, un constituant donné a été détecté sans pouvoir être quantifié, la mention "traces" apparaît alors.

1.2.2 Remarques relatives à certains constituants

Lipides et acides gras

Dans la plupart des aliments, les lipides sont majoritairement présents sous la forme de triacylglycérols constitués d'un noyau glycérol estérifié par trois acides gras.

Selon les familles d'aliments et la nature des lipides contenus, les acides gras représentent environ 56 à 95% des lipides totaux, le reste correspondant à la fraction glycérol, à l'insaponifiable (stérols, vitamines liposolubles…), parfois à des groupements phosphates etc. Pour cette raison, la somme des teneurs en acides gras (saturés, mono-insaturés et polyinsaturés) n'égale pas la teneur en lipides totaux.

Glucides

La définition réglementaire des glucides est la suivante "tout glucide métabolisé par l'homme, y compris les polyols" (Règlement UE N° 1169/2011 concernant l'information aux consommateurs sur les denrées alimentaires).

Il s'agit donc des composés glucidiques qui contribuent directement à l'apport énergétique.

Protéines et protéines brutes

Dans la table du Ciqual, les teneurs en "Protéines" sont calculées sur la base de la teneur en azote total d'un aliment et de facteurs spécifiques, dits facteurs de Jones. Ces facteurs peuvent différer d'une famille d'aliments à une autre : par exemple 6,38 pour les produits laitiers, 5,95 pour le riz. Cette approche, bien qu'imparfaite d'après le rapport Afssa de 2003 "Apport en protéines : consommation, qualité, besoins et recommandations", vise à prendre en compte la variabilité du rapport azote/protéines entre les familles d'aliments.

Pour l'étiquetage nutritionnel en Europe, ce sont les teneurs en "Protéines brutes" qui sont utilisées. Elles sont calculées en multipliant la teneur en azote total par le facteur 6,25, quel que soit l'aliment (Règlement UE N° 1169/2011 concernant l'information aux consommateurs sur les denrées alimentaires).

Valeur énergétique

Pour l'ensemble des aliments de la table, la valeur énergétique a été calculée en utilisant les coefficients suivants :

- pour les lipides : 37 kJ/g (9 kcal/g)
- pour l'alcool (éthanol) : 29 kJ/g (7 kcal/g)
- pour les protéines : 17 kJ/g (4 kcal/g)
- pour les glucides (à l'exception des polyols) : 17 kJ/g (4 kcal/g)
- pour les acides organiques : 13 kJ/g (3 kcal/g)
- pour les polyols : 10 kJ/g (2,4 kcal/g)
  sauf pour l'érythritol : 0 kJ/g (0 kcal/g)
- pour les fibres alimentaires : 8 kJ/g (2 kcal/g).

Il existe plusieurs méthodes de calcul de la valeur énergétique (ou énergie) des aliments.

Les valeurs d'"Energie, Règlement UE N° 1169/2011" correspondent au mode de calcul donné par ledit règlement, qui prend en compte la teneur en "protéines brutes" c'est-à-dire la teneur en azote total multipliée par le facteur 6,25, quel que soit l'aliment.

Les valeurs d'"Energie, N x facteur Jones, avec fibres" sont calculées en prenant en compte les teneurs en "protéines", calculées sur la base de la teneur en azote total et de facteurs spécifiques (dits facteurs de Jones), qui peuvent différer d'une famille d'aliments à une autre (par exemple 6,38 pour les produits laitiers).

Vitamine A

Plusieurs composés possèdent une activité vitaminique A : c'est le cas du rétinol mais aussi d'un certain nombre de carotènes et caroténoïdes.

Diverses formules de calcul ont été proposées pour le calcul de l'activité vitaminique :

- Activité vitaminique A (exprimée en µg d'équivalent rétinol) = rétinol (en µg) + 1/6 bêta-carotène (en µg) (*joint FAO/OMS expert consultation*, 1967)
- Et plus récemment : activité vitaminique A (exprimée en µg d'activité équivalent rétinol) = rétinol (en µg) + 1/12 bêta-carotène (en µg) dans les aliments + 1/24 alpha-carotène et bêta-cryptoxanthine (en µg) (US Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, 2000)

De ce fait, la table Ciqual de composition nutritionnelle fournit séparément les teneurs en rétinol et en bêta-carotène, permettant aux utilisateurs de calculer l'activité vitaminique A comme ils le souhaitent.

- la pratique de contrôle-qualité au sein du laboratoire.

1.3 FAQ / Réponses aux questions fréquentes

1.3.1 Comment la variabilité de la composition nutritionnelle des aliments est-elle prise en compte ?

Les valeurs de la table Ciqual de composition nutritionnelle des aliments doivent être considérées comme des valeurs moyennes. Il faut néanmoins garder à l'esprit qu'il existe une grande variabilité de la composition nutritionnelle des aliments, liée à de multiples facteurs : espèces animales et cultivars végétaux, origine géographique, conditions de culture et d'élevage, nature des matières premières, recettes et formulations industrielles et ménagères, procédés et modes de fabrication, stockage et préparation des aliments, etc.

Selon le nombre et la nature des sources d'information dont le Ciqual dispose pour produire les données agrégées, les valeurs publiées sont plus ou moins représentatives des aliments susceptibles d'être consommés en France.

Dès lors que le Ciqual est maître d'ouvrage de projets, il essaie de couvrir au mieux les facteurs de variabilités connus et de multiplier le nombre de sous-échantillons, les variétés, races ou marques échantillonnées, les dates et régions de prélèvement, etc.

Enfin, les valeurs minimales et maximales, lorsqu'elles existent, permettent de situer la valeur agrégée dans la gamme des valeurs trouvées au fil des différentes sources de données.

1.3.2 Comment citer et référencer ces données de composition nutritionnelle ?

Les données et les informations présentes sont mises à disposition du public par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) .

Elles ne peuvent être reproduites de quelque manière que ce soit, sans référence explicite à la source :

« Table de composition nutritionnelle des aliments Ciqual » suivie impérativement de l'année mentionnée sur le bandeau des pages web Ciqual au moment de la consultation.

La réutilisation de ces données est possible dans les libertés et conditions prévues par la Licence Ouverte.

Les données de la table Ciqual sont ouvertes au public et téléchargeables gratuitement sur notre site (onglet Téléchargement des données) ou via le portail data.gouv.fr.

1.3.3 Comment et pourquoi fournir des données de composition nutritionnelle au Ciqual ?

Afin d'enrichir la table et de la rendre la plus représentative possible de la composition nutritionnelle actuelle des aliments disponibles sur le marché français, le Ciqual est favorable à l'intégration de données nouvelles. Celles-ci peuvent être issues de contrôles internes chez les fabricants ou distributeurs, de programmes de recherche, de développements de nouveaux produits, d'audits nutritionnels, etc.

Le Ciqual ne dispose pas de formulaire standard ou d'un logiciel qui permette d'intégrer automatiquement les données de composition nutritionnelles que vous souhaiteriez mettre à sa disposition. N'hésitez pas à contacter le Ciqual (ciqual@anses.fr) qui vous donnera de plus amples informations sur l'utilisation qui sera faite des données et les modalités d'inclusion dans la table de composition nutritionnelle des aliments.

1.3.4 Pourquoi la somme des acides gras saturés, mono-insaturés et polyinsaturés ne correspond-t-elle pas aux lipides totaux ?

Dans la plupart des aliments, les lipides sont majoritairement présents sous la forme de triacylglycérols constitué d'un noyau glycérol estérifié par trois acides gras. Selon les familles d'aliments et la nature des lipides contenus, les acides gras représentent environ 56 à 95% des lipides totaux, le reste correspondant à la fraction glycérol, à l'insaponifiable (stérols, vitamines liposolubles...), parfois à des groupements phosphates etc.

On comprend donc pourquoi la somme des teneurs en acides gras n'égale pas la teneur en lipides totaux.

1.3.5 Quelle est la différence entre "Protéines" et "Protéines brutes, N x 6,25" ?

Dans la table du Ciqual, les teneurs en "Protéines" sont calculées sur la base de la teneur en azote total d'un aliment et de facteurs spécifiques, dits facteurs de Jones. Ces facteurs peuvent différer d'une famille d'aliments à une autre : par exemple 6,38 pour les produits laitiers, 5,95 pour le riz. Cette approche, bien qu'imparfaite d'après le rapport Afssa de 2003 "Apport en protéines : consommation, qualité, besoins et recommandations", vise à prendre en compte la variabilité du rapport azote/protéines entre les familles d'aliments.

Pour l'étiquetage nutritionnel en Europe, ce sont les teneurs en "Protéines brutes" qui sont utilisées. Elles sont calculées en multipliant la teneur en azote total par le facteur 6,25, quel que soit l'aliment (Règlement UE N° 1169/2011 concernant l'information aux consommateurs sur les denrées alimentaires).

1.3.1 Quelle est la différence entre "Energie, Règlement UE N° 1169/2011" et "Energie, N x facteur Jones, avec fibres" ?

Pour l'ensemble des aliments de la table, la valeur énergétique a été calculée en utilisant les coefficients suivants :

- pour les lipides : 37 kJ/g (9 kcal/g)
- pour l'alcool (éthanol) : 29 kJ/g (7 kcal/g)
- pour les protéines : 17 kJ/g (4 kcal/g)
- pour les glucides (à l'exception des polyols) : 17 kJ/g (4 kcal/g)

- pour les acides organiques : 13 kJ/g (3 kcal/g)
- pour les polyols : 10 kJ/g (2,4 kcal/g)
  sauf pour l'érythritol : 0 kJ/g (0 kcal/g)
- pour les fibres alimentaires : 8 kJ/g (2 kcal/g).

Il existe plusieurs méthodes de calcul de la valeur énergétique (ou énergie) des aliments.

Les valeurs d'"Energie, Règlement UE N° 1169/2011" correspondent au mode de calcul donné par ledit règlement, qui prend en compte la teneur en "protéines brutes" c'est-à-dire la teneur en azote total multipliée par le facteur 6,25, quel que soit l'aliment.

Les valeurs d'"Energie, N x facteur Jones, avec fibres" sont calculées en prenant en compte les teneurs en "protéines", calculées sur la base de la teneur en azote total et de facteurs spécifiques (dits facteurs de Jones), qui peuvent différer d'une famille d'aliments à une autre (par exemple 6,38 pour les produits laitiers).

1.3.2 Pourquoi la somme de tous les constituants ne fait-elle pas exactement 100 ?

La somme des macroconstituants - protéines, glucides totaux, lipides, alcool, cendres et eau - ne fait pas toujours précisément 100. Parmi les explications que l'on peut apporter à ce fait, les deux principales sont :

1) l'utilisation de sources de données parfois différentes
2) l'incertitude analytique.

1.3.3 Pourquoi l'aliment que je cherche ne se trouve pas dans la table ?

La table Ciqual fournit des données de composition nutritionnelle pour les principaux aliments consommés en France, environ 1500 actuellement. Cependant, il est possible que vous ne trouviez pas de données relatives à un aliment donné, considéré comme non prioritaire par le Ciqual à ce jour, ou inclus dans la table mais sous une dénomination plus large. Il peut s'agir par exemple d'un aliment de marque ou d'un aliment dont le niveau de consommation demeure modeste.

Pour toute suggestion, n'hésitez pas à prendre contact avec le Ciqual : ciqual@anses.fr

1.3.4 Pourquoi le constituant que je cherche ne se trouve pas dans la table ?

La table Ciqual fournit des données de composition nutritionnelle pour les principaux constituants alimentaires, soit une cinquantaine actuellement. Cependant, il est possible que vous ne trouviez pas de données relatives à un constituant. Il peut s'agir d'un constituant actuellement considéré comme non prioritaire par le Ciqual, d'un constituant plus "pointu" qui fait l'objet d'une table de composition *ad hoc*, ou d'un constituant pour lequel quelques données sont disponibles, mais sur un nombre d'aliments encore trop limité pour justifier l'inclusion de ce constituant dans la table.

Pour toute suggestion, n'hésitez pas à prendre contact avec le Ciqual : ciqual@anses.fr

1.3.5 Quelle différence y a-t-il entre la présente table téléchargeable Ciqual de composition nutritionnelle des aliments et les tables Régal ?

Les tables de composition publiées jusqu'en 2002 par le Ciqual, en format papier, résultaient de la compilation des données de composition nutritionnelle disponibles à l'époque, données principalement issues de publications scientifiques, de calculs de recettes et enfin de tables de composition étrangères. Il s'agissait des tables Régal.

Depuis 2003, le Ciqual dispose d'un budget lui permettant de piloter des plans d'échantillonnage et d'analyse annuels. De plus, le Ciqual a mis en place de vastes partenariats avec les opérateurs de l'agroalimentaire (producteurs, distributeurs, interprofessions, syndicats professionnels et centres techniques) afin de collecter des données de composition nutritionnelle.

Par ce biais, la banque de données du Ciqual s'est considérablement étoffée et l'intégralité les données sont progressivement mises à jour.

1.3.6 Qu'est-ce qu'un "aliment moyen" ?

Un aliment moyen est un aliment "théorique" dont la dénomination reste volontairement vague ("huile végétale", "viande", "gâteau"). Ce type d'aliment permet, dans le cadre d'enquêtes alimentaires par exemple, d'associer une fiche nutritionnelle à un intitulé imprécis qui aurait été cité par une des personnes enquêtées.

La composition nutritionnelle d'un aliment moyen est estimée par une combinaison, pondérée selon les niveaux de consommation lorsque cela est possible, de plusieurs aliments bien identifiés. Par exemple, la composition nutritionnelle des "fruits secs (aliment moyen)" est approchée par celle d'un mélange pondéré Descriptif du fichier de cacahuètes, pruneaux, noix, fruits séchés pour apéritif, amandes, noix de cajou, pistaches, raisins secs, dattes séchées, et abricots séchés.

(Compte tenu de leur spécificité d'utilisation, les aliments moyens figurent désormais dans un groupe d'aliments qui leur est exclusivement dédié. On les retrouve par une recherche par nom incluant les termes « aliment moyen ».)

2 Formats disponibles et descriptif du fichier csv

2.1 Formats disponibles

Les données de la table de composition Ciqual sont fournies sous deux formats : csv (format informatique ouvert qui permet d'exploiter les données dans un tableur, par exemple Excel) ou mdb (base de données Microsoft Access), afin d'adapter leur utilisation aux besoins des différents types d'utilisateurs. Quel que soit le format sous lequel les données sont présentées, les fichiers fournissent les mêmes données de composition nutritionnelle sur les mêmes aliments. Cependant, le jeu de données sous Microsoft Access permet au Ciqual d'ajouter des informations supplémentaires sur le contexte de production de ces données.

Nous vous conseillons dans un premier temps de choisir le format qui correspond à vos besoins, puis de vous reporter au descriptif de fichier pour ce format (présentement, Microsoft Access).

Formats	csv	mdb
Présentation :	Tableau croisé	Base Access (tables et relations entre tables)
Type d'informations fournies (en plus de la composition nutritionnelle) :		- Familles d'aliments - Valeurs moyennes et valeurs statistiques (min et max, nombre d'échantillons) - Sources des données - Codes de confiance et date d'obtention de la donnée
Possibilités d'utilisation :	Consultation et calculs simples avec des connaissances informatiques de base.	Consultation et calculs possibles avec de bonnes connaissances de l'utilisation de Microsoft Access.

2.2 Descriptif du fichier csv

Un tableau croisé en format csv fournit la composition nutritionnelle moyenne des aliments et constituants de la table de composition Ciqual. Les aliments sont présentés par ligne et les constituants par colonne. Les teneurs sont en format alphanumérique : il peut s'agir d'un nombre, d'une valeur maximale (exemple : "<10"), de la mention "traces" ou encore d'un tiret en l'absence de valeur disponible.

Les codes aliments (ORIGFDCD) ainsi que les codes des groupes d'aliments (ORIGGPCD) dans ce tableau sont des codes internes de la banque de données du Ciqual.