



**HAL**  
open science

# Étude des paramètres nutritionnels des patients suivis au CRCM pédiatrique du CHU de Bordeaux dénutris ou à risque de dénutrition

Claire Roux

► **To cite this version:**

Claire Roux. Étude des paramètres nutritionnels des patients suivis au CRCM pédiatrique du CHU de Bordeaux dénutris ou à risque de dénutrition. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01806280

**HAL Id: dumas-01806280**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01806280v1>**

Submitted on 1 Jun 2018

**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

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2018

N°3041

Thèse pour l'obtention du  
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par ROUX Claire, Geneviève, Marguerite  
Née le 2 Mai 1988, à TOULOUSE (31)

Le 24 avril 2018 à BORDEAUX

Etude des paramètres nutritionnels des patients suivis au CRCM  
pédiatrique du CHU de Bordeaux dénutris ou à risque de dénutrition

- Directrice de thèse -

Madame le Docteur BUI Stéphanie

- Jury -

Monsieur le Professeur LACOMBE Didier, Président

Monsieur le Professeur LAMIREAU Thierry

Madame le Docteur CLOUZEAU Haude

Madame le Docteur CHOUKROUN Marie-Luce

## **REMERCIEMENTS**

**Aux membres du jury,**

**Au président du jury, Monsieur le Professeur Didier LACOMBE,**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,

Chef de service de Génétique médicale,

Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Veuillez recevoir mes plus sincères remerciements.

**Au Rapporteur, Monsieur le Professeur Thierry LAMIREAU,**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,

Chef de service de Gastroentérologie pédiatrique,

Hôpital des enfants, CHU de Bordeaux,

Je vous remercie infiniment d'avoir accepté de juger et de rapporter ce travail malgré les délais serrés. Je garde un excellent souvenir de mon stage dans votre service. Veuillez recevoir ma profonde considération.

**Madame le Docteur Haude CLOUZEAU,**

Praticien Hospitalier,

Service de Gastroentérologie pédiatrique,

Hôpital des enfants, CHU de Bordeaux,

Je te remercie infiniment de me faire l'honneur et le plaisir de faire partie du jury de ma thèse. Merci pour tout ce que tu m'as appris, pendant mon stage et le reste de mon internat.

**Madame le Docteur Marie-Luce CHOUKROUN,**

Maître de conférence des Universités, Praticien Hospitalier,

Service des explorations fonctionnelles respiratoires,

EFR Pellegrin, CHU de Bordeaux,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez recevoir mes plus sincères remerciements.

**Madame le Docteur Stéphanie BUI,**

Praticien Hospitalier,

Service de Pneumologie pédiatrique, Responsable du CRCM pédiatrique,

Hôpital des enfants, CHU de Bordeaux,

Merci d'avoir accepté de m'encadrer pour ce travail, merci pour tes nombreuses relectures et tes conseils avisés.

A tous les médecins de l'hôpital des enfants de Bordeaux avec qui j'ai pu échanger au cours de ces années d'internat, et notamment merci au Docteur Olivier Richer, au Dr Pascal Pillet (mon tuteur), au Dr Brigitte Llanas, au Pr Pascal Barat et au Dr Didailler, pour votre soutien et vos conseils avisés.

A tous les membres de l'équipe médicale et paramédicale des urgences pédiatriques de Bordeaux que j'ai pu croiser en garde ou lors de mon stage et qui m'ont donné envie de travailler dans ce service. J'ai hâte de rejoindre votre équipe.

Aux pédiatres libéraux qui m'ont accueillie dans leurs cabinets et qui m'ont accordé leur confiance, le Docteur Joseph Al-Hosri, le Docteur Olivier Puel, le Docteur Michèle Dudreuilh. J'ai beaucoup appris à vos côtés.

A toutes mes co-internes de pédiatrie, en commençant par la team 4B. A Cyrielle, merci pour ton écoute attentive, ton soutien et ton aide ces derniers mois. A Nathalie, merci pour ta bonne humeur et ton accueil à mon arrivée à Bordeaux. A Emilie, Marie-Snow et Maud (merci Maudus pour ce quart d'internat passé ensemble), mes co-internes de réa. A Laura (future co-chef), Clémence G., Clémence P. (Pinpin) et Margaux, mes co-internes des urgences. A Marie et Audrey, co-internes de promo. Et enfin, merci en particulier à Anthéa, Maryne et Marion pour ces 6 dernières mois de stage, je ne sais pas comment vous remercier.

A mes parents, François et Marie-Pierre, merci pour tout. Pour tout l'amour que vous nous avez donné, pour votre éducation et vos valeurs, et enfin, pour votre soutien sans faille. Merci de m'avoir permis d'arriver jusqu'ici.

A Sophie, ma sœur chérie, à notre complicité, merci d'être là, merci pour ton amour, ta patience et ton soutien pendant ces années.

A mes grands-parents,

A mamie Guiguite et papi Henri, merci pour tout, je sais que vous êtes tous les deux fiers de moi.

A mamie Ginou et papi Pierre, merci pour ces bons moments. Je sais que vous serez avec moi en ce jour spécial.

Aux autres membres de la famille Roux et Contestin, merci à mes oncles et tantes et à cousins (Anne-Laure, Jean-Marie, Charlotte, Simon, Thomas, Nicolas, Christophe et Vincent).

A Jean-Michel et Béatrice, ma seconde maman, merci d'être là pour nous, merci pour ta bonne humeur inégalée.

A Pascal et Christine, et le reste de la famille Chevreau, merci pour votre soutien et pour tous ces moments chaleureux passés ensemble à Toulouse et ailleurs.

A Anaïs, Ottavia et Cécile, mes grandes amies du collège et du lycée. Merci d'être toujours là.

A Isabelle, Pauline, Zara, Hugo, Joël et autres amis ranguillois. Merci pour tous ces moments passés ensemble : nos sessions BU, nos vacances hossegoriennes, biarrottes, la mongiennes...

A Sophie, Adeline, Thomas, Margaux, Claire-Estelle, Maxime, Thibault, mes copains de l'internat du premier semestre devenus des amis.

A Pierre-Antoine et Aude, merci à tous les deux (bientôt 3...) d'être là. J'ai de la chance de vous avoir rencontré.

Et enfin, à Grégoire, merci pour ta présence à mes côtés, pour ton écoute, ton soutien (en particulier ces derniers mois, je ne te remercierai jamais assez), merci d'avoir toujours les mots justes et de m'aider à avancer ; à nos aventures et mésaventures passées et futures !

# Table des matières

I. MISE AU POINT SUR LA MUCOVISCIDOSE.....	10
1. Epidémiologie .....	10
2. Génétique .....	11
2.1 Le gène CFTR.....	11
2.2 Les différentes classes de mutations du gène CFTR.....	12
2.3 Relation génotype-phénotype : les gènes modificateurs .....	14
3. Fonctions de la protéine CFTR .....	15
3.1 La protéine CFTR et sa fonction de base.....	15
3.2 Transports ioniques des cellules épithéliales des glandes exocrines .....	15
a. Sécrétion des ions chlorures.....	15
b. Absorption des ions chlorures .....	17
3.3 CFTR régulateur des autres canaux ioniques .....	18
4. Manifestation cliniques de la mucoviscidose .....	18
4.1 Manifestations respiratoires de la mucoviscidose.....	19
4.2 Manifestations digestives de la mucoviscidose.....	20
a. Insuffisance pancréatique exocrine IPE .....	20
b. Le reflux gastro-oesophagien .....	24
c. Obstruction intestinale .....	24
d. Atteinte hépatique et biliaire.....	25
e. Autres atteintes digestives.....	27
4.3 Autres atteintes.....	28
5. Situations diagnostiques.....	29
5.1 Dépistage néonatal.....	29
5.2 Symptômes cliniques évocateurs .....	31
5.3 Dépistage prénatal .....	32
6. Prise en charge .....	33
6.1 Traitements symptomatiques.....	33
a. Prise en charge respiratoire .....	33
b. Prise en charge digestive .....	35
6.2 Nouvelles thérapeutiques ciblant CFTR .....	40
a. Thérapie de la protéine .....	40
b. Thérapie génique .....	41
.....	42
II. ASPECTS NUTRITIONNELS DE LA MUCOVISCIDOSE.....	43
1. Physiopathologie de la malnutrition dans la MCV.....	43
1.1 Facteurs de risque de la malnutrition dans la mucoviscidose.....	43
a. Dépenses énergétiques.....	44
b. Pertes énergétiques.....	46
c. Les ingesta.....	46
1.2 Conséquences de la malnutrition sur l'évolution de la MCV .....	47
2. Fréquence et caractéristiques de la malnutrition dans la MCV.....	48
3. Evaluation et surveillance de l'état nutritionnel .....	48
3.1 Modalités de surveillance.....	48
3.2 Objectifs.....	49
4. Prise en charge nutritionnelle.....	49
4.1 Approche nutritionnelle préventive - Optimisation des ingesta et des apports caloriques.....	49
4.2 Support nutritionnel .....	51
III. JUSTIFICATION DE L'ETUDE ET OBJECTIFS.....	55
1. Justification de l'étude.....	55

2. Objectifs .....	55
IV. MATERIEL ET METHODES .....	56
1. Type et lieu de l'étude.....	56
2. Critères d'inclusion.....	56
3. Recueil de données .....	56
4. Déroulement de l'étude.....	59
5. Analyse statistique.....	60
6. Ethique.....	60
V. RESULTATS .....	61
1. Analyse descriptive.....	61
2. Apports énergétiques totaux et macronutriments - Comparaison aux recommandations	62
3. Impact de la prise en charge nutritionnelle (SS, CNO, NE) à 1 an sur l'état nutritionnel	
.....	68
VI. DISCUSSION.....	71
VII. CONCLUSION.....	79
VIII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	80
IX. ANNEXES.....	85

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Nombre de patients mucoviscidosiques et pourcentage d'adultes recensés par le Registre Français de la Mucoviscidose entre 1992 et 2016 [4].....	11
Figure 2 : Localisation chromosomique et structure du gène CFTR (modifiée d'après Romey M-C. [6]).....	12
Figure 3 : Conséquences fonctionnelles des six classes de mutation du gène CFTR (modifiée d'après [11]) Classe I : défaut de synthèse de CFTR. Classe II : défaut de maturation. Classe III : anomalies de la régulation de CFTR, défaut d'ouverture du canal. Classe IV : anomalies de conduction du canal CFTR. Classe V : anomalies de la transcription. Classe VI : diminution de la stabilité de CFTR.....	14
Figure 4 : Rôle de CFTR dans les épithéliums sécrétants non CF. Sécrétion d'ions chlorures.....	16
Figure 5 : Rôle de CFTR dans les épithéliums absorbants. Absorption d'ions chlorures.....	17
Figure 6 : Le pancréas exocrine : sécrétions enzymatiques au niveau d'un acinus et hydro-électrolytique au niveau d'un ductule. L'échangeur Cl-/HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> permet l'excrétion hydro-carbonatée. En cas de dysfonctionnement de CFTR : déshydratation et précipitation des protéines (et donc des enzymes, alors en concentration élevée dans le ductule) en raison de l'absence d'excrétion d'ions Cl- et du défaut d'alimentation de la pompe Cl-/HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> . N : pancréas Normal. CF: Cystic Fibrosis (d'après Sarles J. [24]).....	22
Figure 7: Algorithme du dépistage de la mucoviscidose en 2008 (source : AFDPHE) [3].....	30
Figure 8 : Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique (d'après Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) 2017 [39]).....	32
Figure 9 : Courbes de survie de 1972-1981 chez les patients sans iléus méconial à la naissance à Toronto et à Boston, et dans tous les centres de soins de la mucoviscidose au Canada (y compris Toronto) et aux États-Unis (y compris Boston) [42].....	36
Figure 10: Thérapeutiques à visée digestive, hépatique et nutritionnelle, par classe d'âge [4].....	40
Figure 11: Les différents modulateurs de la protéine CFTR selon le type de mutation dont elle est l'objet (source : lejournal.cnrs.fr).....	42
Figure 12 : Bilan énergétique au cours de la mucoviscidose (adolescent) [49].....	43
Figure 13 : Déterminants de la balance énergétique dans la MCV.....	44
Figure 14 : Accroissement de la dépense énergétique de repos (DER, en % des valeurs attendues) en fonction de la dégradation du VEMS (% des valeurs théoriques) chez des enfants atteints de mucoviscidose [51].....	45
Figure 15 : Z-score de l'IMC chez les enfants, par classe d'âge selon le sexe (d'après le registre français de 2016 de la mucoviscidose [4]).....	48
Figure 16 : Mécanismes de la dénutrition dans la mucoviscidose.....	54
Figure 17 : Apports énergétiques totaux AET en kcal/kg/jour et part représentée par les macronutriments en fonction du soutien nutritionnel. SS=Sans supplémentation, CNO=Compléments nutritionnels oraux, NE=Nutrition entérale. n= effectif.....	64
Figure 18 : Part (en pourcentage des AET) des glucides (A), des protides (B) et des lipides (C) en fonction du soutien nutritionnel. Groupe SS = Sans supplémentation ; Groupe CNO = Compléments nutritionnels oraux ; Groupe NE = Nutrition entérale.....	65
Figure 19 : Apports énergétiques totaux AET en kcal/kg/jour et part représentée par les macronutriments en fonction de l'âge. n= effectif.....	66
Figure 20 : Part (en pourcentage des AET) des glucides (A), des protides (B) et des lipides (C) en fonction de l'âge.....	67
Figure 21 : Apports énergétiques totaux en kcal/kg/jour en fonction de la génétique. ....	68
Figure 22 : Médianes des Z-scores IMC sur l'ensemble de la population (n= 54) à la 1ere consultation (T0) et à la 2ème consultation (T1).....	69
Figure 23 : Evolution à 1 an du Z-score IMC en fonction du type de soutien nutritionnel.....	69
Figure 24 : Age à l'inclusion en fonction de l'évolution de l'IMC à 1 an.....	70
Figure 25 : VEMS à l'inclusion en fonction de l'évolution de l'IMC à 1 an. ....	70
Figure 26 : % des AET à l'inclusion en fonction de l'évolution de l'IMC à 1 an.....	70
Figure 27 : Part de lipides à l'inclusion en fonction de l'évolution de l'IMC à 1 an.....	70



## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Organes atteints et pourcentage de patients touchés (d'après Navarro J. <i>et al.</i> [17]).....	18
Tableau II: Posologie des extraits pancréatiques (d'après ESPEN-ESPGHAN-ECFS [26]).....	36
Tableau III : Recommandations d'apports en vitamines chez les patients ayant une insuffisance pancréatique exocrine (d'après Kessler L. [16] et ESPEN-ESPGHAN-ECFS [26]).....	38
Tableau IV : Apports énergétiques selon l'âge (d'après ESPEN-ESPGHAN-ECFS [26]).....	50
Tableau V : Conférence de consensus sur les vitamines liposolubles chez les patients insuffisants pancréatiques atteints de CF (d'après ESPEN-ESPGHAN-ECFS [26]).....	51
Tableau VI : Support nutritionnel chez les patients CF : recommandations (d'après ESPEN- ESPGHAN-ECFS [26]).....	53
Tableau VII : Caractéristiques générales de la population.....	62
Tableau VIII : Pourcentage des apports énergétiques recommandés (AER) en fonction du Z-score IMC.....	63
Tableau IX : Caractéristiques du régime alimentaire en fonction du support nutritionnel et en fonction de l'âge.....	87
Tableau X. Evolution des médianes des Z-scores IMC dans chaque groupe (SS, CNO, NE) entre consultation 1 (T0) et consultation 2 (T1). NS= Non significatif.....	69

## LISTE DES ABREVIATIONS

ABPA	Aspergillose broncho-pulmonaire allergique
AER	Apports Energétiques Recommandés
AESA	Autorité européenne de sécurité des aliments
AET	Apports Energétiques Totaux
ANR	Apports Nutritionnels Recommandés
AG	Acide Gras
AUDC	Acide Ursodésoxycholique
CF	Cystic Fibrosis
CFF	Cystic Fibrosis Foundation
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CNO	Compléments Nutritionnels Oraux
CRCM	Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose
DER	Dépense Energétique de Repos
DET	Dépense énergétique totale
DS	Déviation Standard
ECFS	European Cystic Fibrosis Society
EFSA	European Food Safety Authority
ENaC	Epithelial Sodium Channel
EP	Extrait Pancréatique
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
ESPGHAN	European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
HAS	Haute Autorité de Santé
HPLV	Hydrolysate de protéines de lait de vache
HTP	Hypertension portale
IMC	Indice de Masse Corporelle
IPE	Insuffisance Pancréatique Exocrine
IPP	Inhibiteur de la Pompe à Protons
MCV	Mucoviscidose
NE	Nutrition Entérale
ORCC	outwardly rectifying chloride channel
RGO	Reflux Gastro-Oesophagien
RhDNase	Désoxyribonucléase Recombinante humaine
SOID	Syndrome d'occlusion intestinale distale
TIR	Trypsine Immunoréactive

# Etude des paramètres nutritionnels des patients suivis au CRCM pédiatrique du CHU de Bordeaux dénutris ou à risque de dénutrition

## I. MISE AU POINT SUR LA MUCOVISCIDOSE

La mucoviscidose (MCV) est la plus fréquente des maladies monogéniques héréditaires des populations caucasiennes. Elle touche principalement les organes respiratoires et digestifs. La mucoviscidose a été initialement décrite à la fin des années 1930 par Guido Fanconi, avant d'être considérée comme une entité pathologique distincte quelques années plus tard par Dorothy Andersen sous l'appellation de « fibrose kystique du pancréas » (d'où sa terminologie anglo-saxonne de cystic fibrosis, CF), en raison de la fréquence des atteintes pancréatiques associées. Le terme de mucoviscidose, association des termes « mucus » et « visqueux » est utilisé pour la première fois en 1943 par le Dr. Sydney Farber. Dans les années 1950, sont mises en évidence des anomalies électrolytiques dans la sueur des malades, et plus particulièrement une forte augmentation du chlorure de sodium (NaCl), ce qui permet d'envisager un diagnostic spécifique de la maladie par le test dit « de la sueur ». [1] En 1989 est isolé le gène *CFTR* (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) impliqué dans la maladie [2]. Son clonage a ainsi ouvert la voie à la thérapie génique ainsi qu'à l'étude de la protéine codée, CFTR, à l'origine des nouvelles thérapeutiques actuelles visant à restaurer le fonctionnement de la protéine.

### 1. Epidémiologie

La mucoviscidose est une maladie génétique autosomique récessive. L'incidence de la mucoviscidose est variable en fonction des populations : la maladie est beaucoup plus rare dans les populations asiatiques ou africaines que dans les populations caucasiennes d'Europe et d'Amérique du Nord, avec des variations à l'intérieur de chaque pays.

En France, l'incidence est d'environ une naissance sur 4 200, avec une importante disparité selon les départements. Les régions de forte prévalence se situent au Nord-Ouest et à

l'Est [3].

A l'échelle nationale, 177 nouveaux cas ont été diagnostiqués en 2016. Un Français sur 32 (soit deux millions de personnes) est porteur sain d'un allèle *CFTR* muté [4].

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique s'est accompagnée d'une diminution très importante de la mortalité pédiatrique et d'une amélioration de la longévité des patients adultes [5]. On compte environ 7 000 patients en France dont 55 % sont des adultes (contre 18,7% en 1992) [4] (Figure 1).

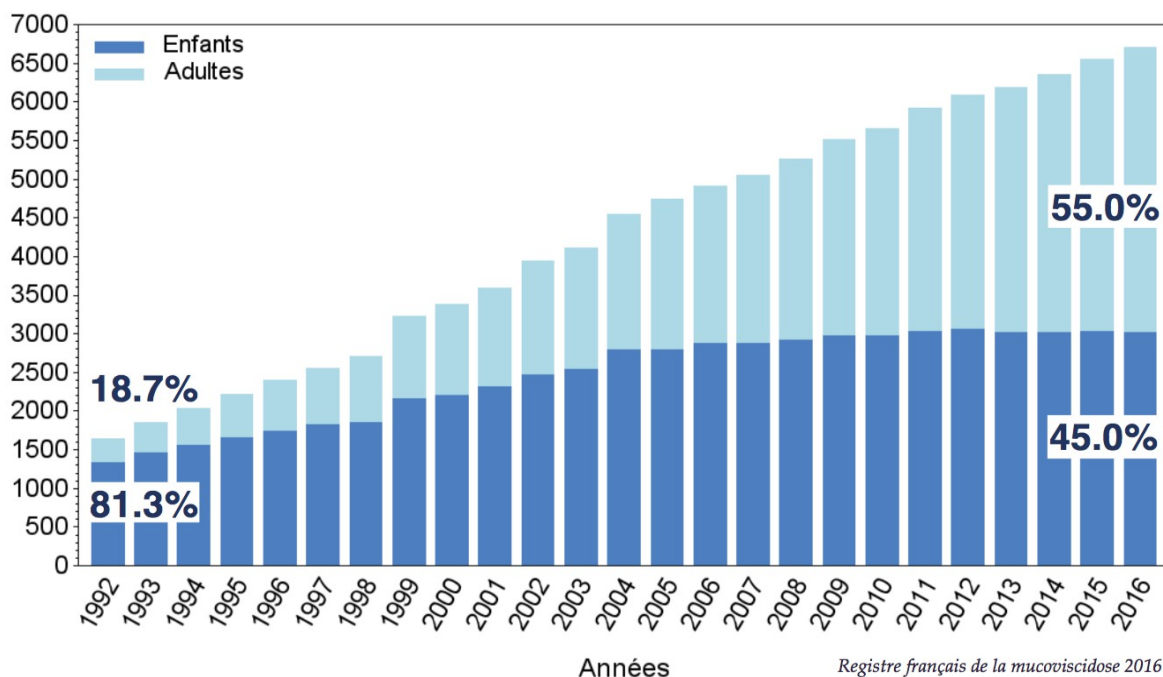
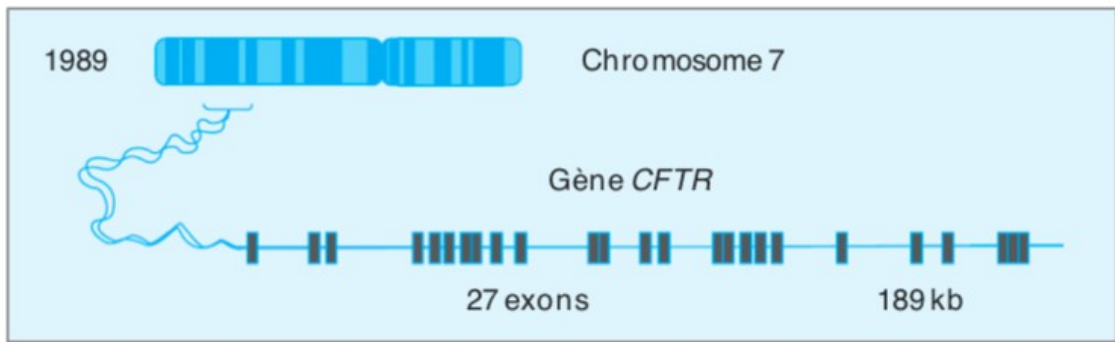


Figure 1 : Nombre de patients mucoviscidiques et pourcentage d'adultes recensés par le Registre Français de la Mucoviscidose entre 1992 et 2016 [4].

## 2. Génétique

### 2.1 Le gène *CFTR*

Situé sur le bras long du chromosome 7 (7q31.2), le gène *CFTR* s'étend sur 189 kb d'ADN génomique et comporte 27 exons (Figure 2) et code pour la synthèse d'une protéine trans-membranaire des cellules glandulaires exocrines : *CFTR*, composée de 1480 acides aminés.



**Figure 2 : Localisation chromosomique et structure du gène CFTR** (modifiée d'après Romey M-C. [6]).

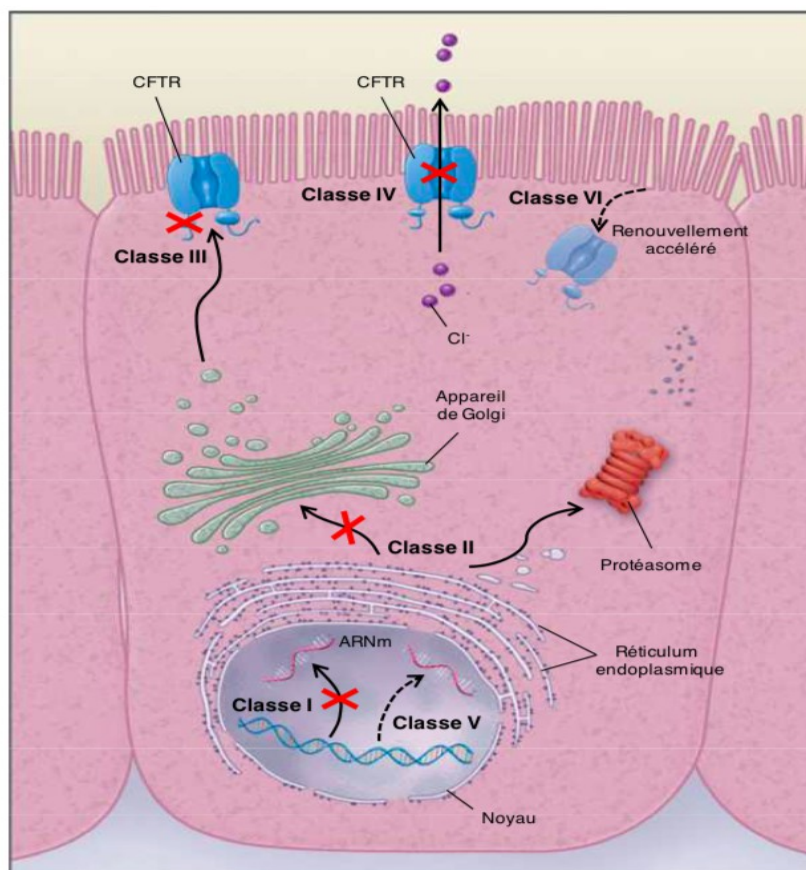
Plus de **1 900 mutations** sont répertoriées à ce jour, dispersées sur les 27 exons du gène CFTR. 30 sont relativement fréquentes. La plus fréquente est la mutation F508del qui correspond à la délétion d'une phénylalanine située dans l'exon 10, en position 508. Elle est retrouvée dans tous les pays étudiés à travers le monde chez environ 70 % des patients [7]. Parmi les autres mutations, seules certaines ont une fréquence supérieure à 1 % en Europe et au Maghreb : G542X, W1282X, N1303K et G551D. Ces quatre mutations ne sont retrouvées que dans certaines populations. La mutation G542X est retrouvée au niveau du bassin méditerranéen. La mutation W1282X est la mutation la plus fréquente dans la population juive ashkénaze [8]. La mutation N1303K est retrouvée fréquemment dans les populations d'Europe centrale [9]. La mutation G551D représente 5 % des mutations dans les populations d'origine celte [10]. Elle est fréquente en Irlande. Toutes les autres mutations sont retrouvées très rarement, voire uniquement dans une seule famille.

## 2.2 Les différentes classes de mutations du gène CFTR

Les nombreuses mutations peuvent être regroupées en six classes selon le niveau d'altération de la protéine CFTR (Figure 3) [11].

En fonction de leurs conséquences sur la fonction de la protéine CFTR, on distingue schématiquement les « mutations sévères » qui sont les mutations de classe I, II et III et les « mutations peu sévères », les classes IV à VI. Les « mutations sévères » s'accompagnent d'un taux de moins de 1 % de CFTR fonctionnelle au niveau de la surface épithéliale.

- Les **mutations de classe I** (non-sens, faux sens avec décalage du cadre de lecture, délétions/insertions, plus rarement grandes délétions) aboutissent à un codon stop prématuré sur l'ARN messager et arrêtent la synthèse de la protéine CFTR (exemples : G542X et W1282X).
- Les **mutations de classe II** (par exemple les mutations F508del et N1303K) engendrent des anomalies de repliement et de trafic intracellulaire de la protéine. La mutation F508del est l'exemple type de cette classe de mutations. Le repliement post-traductionnel de cette protéine est perturbé en raison de l'absence de phénylalanine en position 508. La protéine est retenue au niveau du réticulum puis dégradée par le protéasome.
- Dans les **mutations de classe III** : Les protéines mutées sont correctement acheminées à la membrane apicale des cellules, mais elles y présentent un défaut d'activation et donc un défaut d'ouverture du canal. Par exemple, le mutant G551D est situé dans le domaine NBD1 (Nucleotide Binding Domain 1) et empêche la liaison et l'hydrolyse de l'ATP.
- Les **mutations de classe IV** (par exemple les mutations R117H, R334W et R347P) conduisent à une protéine correctement positionnée, mais présentant un défaut de conduction ionique (défaut de transport des ions Cl<sup>-</sup>).
- Les **mutations de classe V** regroupent les anomalies de la transcription avec une diminution quantitative du nombre d'ARNm normalement exprimé et donc de la quantité de protéines CFTR exprimées à la membrane. C'est le cas des mutations 3489+10kb C->T, 3120+1 G->A et 2789+1 G->A.
- Les **mutations de classe VI** (par exemple les mutations 4326delTC, 4279insA et Q1412X) produisent une protéine CFTR tronquée, instable une fois localisée à la membrane apicale dont la demie vie est réduite. [12]



**Figure 3 : Conséquences fonctionnelles des six classes de mutation du gène CFTR** (modifiée d'après [11]) Classe I : défaut de synthèse de CFTR. Classe II : défaut de maturation. Classe III : anomalies de la régulation de CFTR, défaut d'ouverture du canal. Classe IV : anomalies de conduction du canal CFTR. Classe V : anomalies de la transcription. Classe VI : diminution de la stabilité de CFTR.

### 2.3 Relation génotype-phénotype : les gènes modificateurs

L'expression clinique peut être extrêmement variable, y compris chez des patients présentant un même génotype CFTR, et la fréquente concordance du degré de l'atteinte respiratoire chez des frères et sœurs atteints de mucoviscidose suggèrent l'intervention de facteurs environnementaux ou de facteurs génétiques distincts du gène CFTR. Parmi les gènes modificateurs, certains modulent l'atteinte respiratoire : le *Transforming growth factor beta 1* (*TGFβ1*), la *mannose binding lectin 2* (*MBL2*), certaines interleukines (IL) et les *Glutathione-S-transferase* (*GST*) [10]. D'autres sont impliqués dans l'atteinte pancréatique endocrine : le gène *transcription factor 7-like 2* (*TCF7L2*), un des gènes de susceptibilité de diabète de type 2 dans la population générale est impliqué dans l'atteinte pancréatique endocrine de la MCV [7, 13].

### 3. Fonctions de la protéine CFTR

La protéine CFTR est une protéine multifonction. CFTR est un **canal « chlore »** de faible conductance qui permet le passage actif des ions chlorures, associé à un mouvement passif d'ions sodium et d'eau en paracellulaire. CFTR est également un **régulateur d'autres canaux ioniques** [14, 15].

#### 3.1 La protéine CFTR et sa fonction de base

La protéine CFTR, de par sa structure moléculaire, appartient à la super famille des protéines ABC (*ATP binding cassette*). Elle est composée de 2 domaines transmembranaires (*Trans-membrane Domain TMD 1* et 2), de 2 domaines intracellulaires de liaison nucléotidique (*Nucleotid Binding Domain NBD1* et 2, sites d'hydrolyse de l'ATP), et d'un domaine intracellulaire régulateur (domaine R : site de phosphorylation des protéine-kinases PKA).

L'augmentation intracellulaire d'AMP cyclique (AMPc) est suivie de la phosphorylation de la région régulatrice R par les PKA. Puis, la liaison de deux molécules d'ATP au niveau des domaines NBD1 puis NBD2 crée un dimère qui enferme les molécules d'ATP dans une poche. Ce signal est transmis à la région transmembranaire, qui ouvre le canal. L'hydrolyse de l'ATP interrompt la liaison NBD1-NBD2 et déclenche la fermeture du canal jusqu'à la présence d'un nouveau pool d'ATP [14].

#### 3.2 Transports ioniques des cellules épithéliales des glandes exocrines

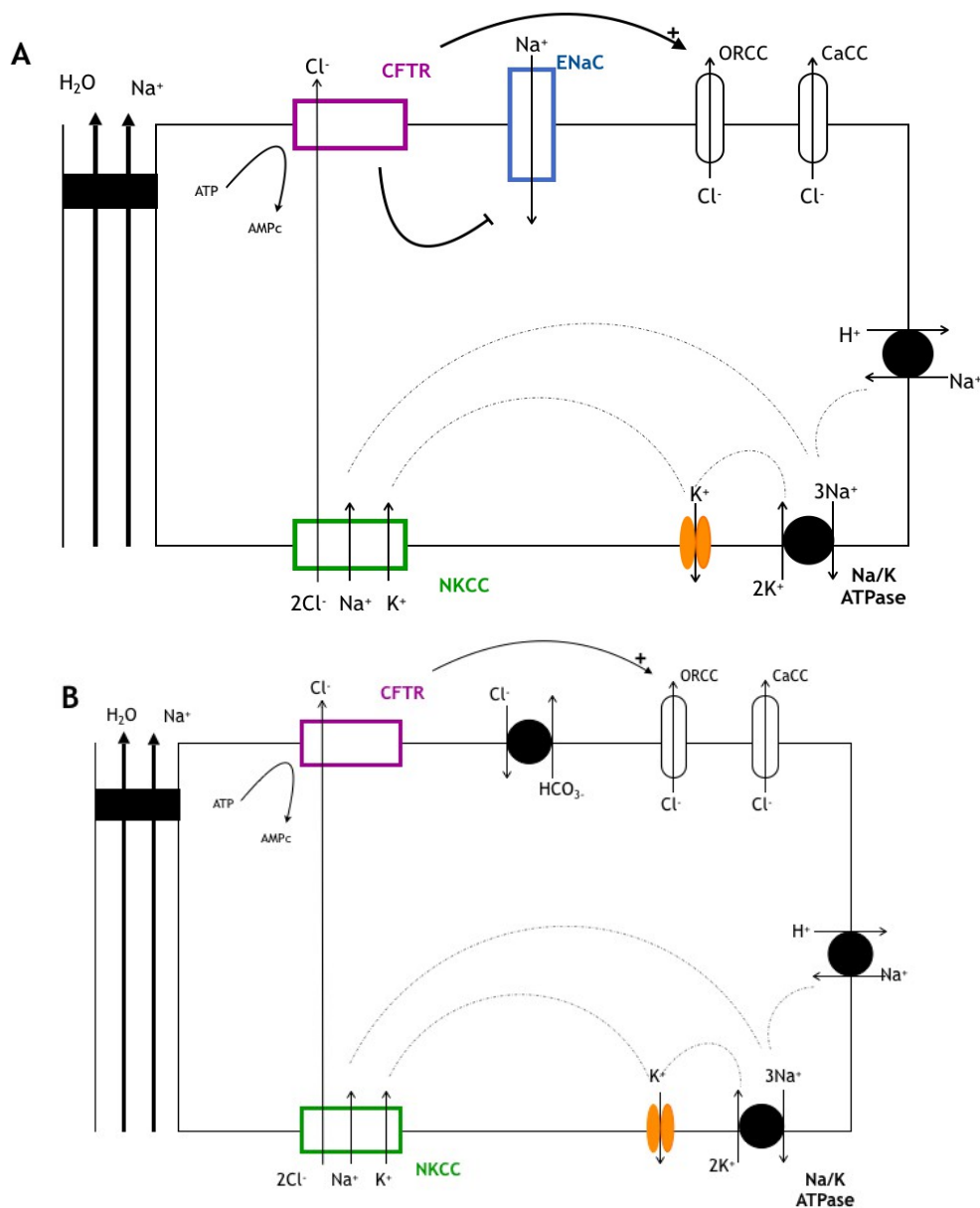
##### a. Sécrétion des ions chlorures

Le produit de sécrétion des cellules épithéliales des glandes exocrines de l'intestin, du pancréas et des poumons est un fluide riche en eau et électrolytes. La stimulation de ces sécrétions au niveau des épithéliums est associée à une augmentation des conductances membranaires pour les ions  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$  et  $\text{Na}^+$ . Ce type de sécrétion est indispensable pour maintenir, par exemple, un pH favorable aux réactions enzymatiques au niveau digestif, et pour maintenir les défenses pulmonaires en assurant un environnement salin approprié à proximité des cellules pulmonaires.

Dans un épithélium de type sécrétoire comme celui des poumons ou du pancréas exocrine canalaire, les flux transépithéliaux se font depuis le pôle basolatéral vers la lumière à travers la membrane basolatérale puis apicale. C'est la présence du canal chlorure « ATP dépendant » apical qui détermine le processus de sécrétion d'eau et d'électrolytes par le pôle apical des cellules. Lors d'une stimulation physiologique de la cellule, l'activation de CFTR



produit un efflux d'ions chlorures et un gradient favorable cette fois à une sortie paracellulaire d'eau et de sodium s'établit. Dans la membrane apicale des cellules pulmonaires, un canal sodium (ENaC pour epithelial Na channel) assure une réabsorption de sodium qui est ensuite pris en charge par l'ATPase Na/K basolatérale [15] (Figure 4).



**Figure 4 : Rôle de CFTR dans les épithéliums sécrétants non CF. Sécrétion d'ions chlorures.**

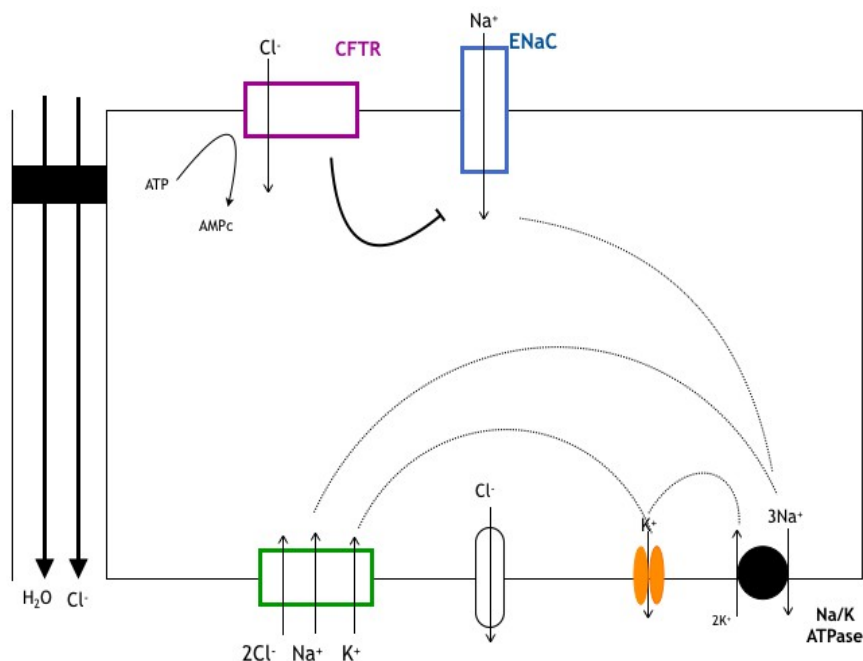
Les canaux CFTR, ORCC (canal Cl<sup>-</sup> à rectification sortante), et CaCC (canal Cl<sup>-</sup>-dépendant du Ca<sup>2+</sup>) sont localisés dans la membrane apicale. Le co-transporteur NaK2Cl (NKCC) fait entrer les ions Cl<sup>-</sup> dans la cellule contre leur gradient électrochimique qui diffusent ensuite dans la lumière par les canaux CFTR, ORCC et CaCC selon leur gradient électrochimique. La pompe Na/KATPase et les canaux K<sup>+</sup> sont situés à la membrane basolatérale. L'eau et le sodium sont absorbés par la voie paracellulaire.

**4A: Schéma d'une cellule épithéliale pulmonaire et des protéines de transport :** Le canal sodium ENaC permet l'entrée de sodium dans la cellule. Le sodium entrant sera transporté par la Na/K ATPase.

**4B: Schéma d'une cellule pancréatique canalaire et des protéines de transport:** un échangeur Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> apical permet le transport des ions HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> provient de la réaction enzymatique catalysée par l'anhydrase carbonique (AC) à partir du CO<sub>2</sub> plasmatique et de l'eau. Les protons H<sup>+</sup> formés sont transportés par un co-transporteur Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> basolatéral [15].

### **b. Absorption des ions chlorures**

Un épithélium de type absorbant comme le tubule rénal distal ou celui des glandes sudoripares (Figure 5) est le siège d'un transport transépithélial de chlorure de sodium (NaCl) depuis la lumière tubulaire (canaulaire) à travers la membrane apicale vers le cytoplasme des cellules puis à travers la membrane basolatérale vers le compartiment sanguin. L'entrée de NaCl s'effectue par le pôle apical par ENaC et CFTR et/ou par un cotransporteur Na/Cl. Le mouvement d'eau et d'électrolytes est donc inverse par rapport au modèle précédent.



**Figure 5 : Rôle de CFTR dans les épithéliums absorbants. Absorption d'ions chlorures.** L'eau et les ions Cl<sup>-</sup> sont absorbés par la voie paracellulaire [15].

Dans les deux types d'épithélium absorbant et sécréteur, les mouvements d'eau et d'électrolytes sont dépendants de l'activité d'une Na-K ATPase basolatérale et de différentes protéines de transport dont la localisation apicale ou basolatérale détermine le sens et la nature du flux de transport. L'entrée de NaCl s'effectue par un co-transporteur Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup> basolatéral, fonctionnant en parallèle avec la Na-K ATPase. Il établit un gradient entrant de Cl<sup>-</sup>, K<sup>+</sup> et Na<sup>+</sup>. Un canal K<sup>+</sup> basolatéral permet le maintien de l'électroneutralité entre le cytoplasme et l'extérieur des cellules. [15]

### 3.3 CFTR régulateur des autres canaux ioniques

Au niveau de l'épithélium sécrétant pulmonaire (Figure 4A), CFTR active un autre canal chlore, appelé canal chlorure rectifiant sortant ou *outwardly rectifying chloride channel* (ORCC).

CFTR régule par ailleurs négativement l'activité du canal sodium ENaC, responsable de l'absorption d'ions sodium au pôle apical de la cellule épithéliale.

Le défaut de CFTR se traduit donc par une rétention intracellulaire de chlore résultant du défaut d'activité de CFTR et de l'ORCC, et par une hyperabsorption sodique via le canal ENaC. Il en résulte une augmentation de la réabsorption de sel et d'eau et de ce fait, une réduction du liquide de surface bronchique qui augmente la viscosité des sécrétions.

Il semblerait que CFTR joue également un rôle de régulation : des échangeurs Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> et Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, des canaux K<sup>+</sup>-ATP dépendant, des canaux à eau (AQP3), ou du transport de mucines. [16]

## 4. Manifestation cliniques de la mucoviscidose

Chronique, habituellement progressive, la maladie s'exprime souvent tôt dans la petite enfance, parfois dès la naissance (iléus méconial). Les manifestations principales concernent l'appareil respiratoire (bronchite chronique), le pancréas (insuffisance pancréatique exocrine, diabète insulino-dépendant, pancréatite aiguë), l'intestin (SOID Syndrome d'occlusion intestinale distale) ou le foie (stéatose hépatique, voire cirrhose), mais la presque totalité des viscères peut être touchée (Tableau I) [17].

**Tableau I : Organes atteints et pourcentage de patients touchés (d'après Navarro J. *et al.* [17])**

Organes atteints	Patients touchés
<i>Appareil respiratoire</i>	
Polypes nasaux	6-20 %
Pansinusite	90-100 %
Bronchiolite, bronchite, bronchectasie	100 %
<i>Tractus gastro-intestinal</i>	
Insuffisance pancréatique exocrine	85 %
Pancréatite	5 %
Iléus méconial	10 %
Prolapsus rectal	20 %
<i>Atteinte hépatique</i>	
Lithiase biliaire	12 %
Stéatose	20 %
Cirrhose biliaire focale	20 %
Cirrhose multilobulaire	5 %
<i>Glandes endocrines</i>	
Diabète	15 %
Retard pubertaire	85 %

#### 4.1 Manifestations respiratoires de la mucoviscidose

Sur le **plan physiopathologique**, les anomalies d'hydratation du film bronchique de surface et de la clairance mucociliaire dues au dysfonctionnement de CFTR entraînent une **altération de l'élimination et une stagnation des agents pathogènes**. Une altération des mécanismes locaux de défense favorise la persistance des germes et le passage à l'infection chronique.

L'augmentation de ligands bactériens de surface tels que les glycolipides asialylés comme l'asialoGM1 [18], et la réduction de la fixation, de l'internalisation et de l'élimination de *Pseudomonas*, médiées par le CFTR, pourraient être des facteurs prédisposants [19]. Il s'y ajoute, dans les poumons des patients atteints de MCV la capacité de souches de *P. aeruginosa* à synthétiser une grande quantité d'exopolysaccharides, notamment de l'alginate. Ces souches sont dites mucoïdes. Ce caractère, reflet de l'adaptation de la bactérie à son hôte, est caractéristique de l'infection chronique à *P. aeruginosa* et aboutit au bout de quelques mois à la formation de microcolonies recouvertes d'un biofilm pouvant atteindre jusqu'à trois fois le poids de la bactérie. Ce phénomène contribue à la viscosité des sécrétions bronchiques, favorise l'adhésion de *P. aeruginosa* et surtout réalise un véritable écran à la phagocytose et à la réponse immunitaire.

Une **réponse inflammatoire neutrophile exagérée** vis-à-vis de l'infection, intrinsèque à la maladie, favorise ensuite un processus immunopathologique excessif et permanent. L'afflux des polynucléaires neutrophiles conduit notamment à la libération d'élastase et de protéases qui diminuent la phagocytose et détruisent le tissu conjonctif. Ceci crée ainsi les conditions d'un cercle vicieux d'obstruction, d'infection et d'inflammation des voies respiratoires. [20]

L'**expression clinique** respiratoire peut être paucisymptomatique, en particulier chez les nouveaux-nés diagnostiqués via le dépistage néonatal.

Les symptômes respiratoires chez le **jeune enfant** ne sont pas spécifiques : bronchites récidivantes, volontiers sifflantes, toux persistante. Chez l'enfant, il s'agit de la toux grasse chronique, avec expectoration muco-purulente et l'hippocratisme digital.

Les **colonisations bronchiques** sont constantes dans la MCV et surviennent le plus souvent dès les premiers mois de vie. Elles sont récidivantes puis chroniques. Les colonisations à *Staphylococcus aureus* et *Haemophilus influenzae* sont les plus fréquentes [4]. La colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* survient en général plus tardivement, cependant 15,3 % des enfants de moins de 4 ans sont concernés [4]. Lorsqu'elle se chronicise, elle

représente un tournant évolutif péjoratif de la maladie.

Dès le jeune âge, les *exacerbations* participent à la dégradation de l'état nutritionnel. Elles sont définies par la survenue d'un épisode aigu de détérioration clinique sur un état stable : altération de l'état respiratoire (augmentation de la toux, de l'encombrement, du volume et de la purulence des crachats, de la gêne respiratoire) et plus ou moins de l'état général (anorexie, asthénie, diminution de l'activité, stagnation pondérale ou amaigrissement, rarement fièvre). Elles deviennent en cours de l'évolution plus fréquentes et plus sévères.

D'autres manifestations pulmonaires peuvent être présentes, comme l'*asthme* ou encore l'*aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA)*. L'ABPA est une affection respiratoire secondaire à une réaction immune complexe d'hypersensibilité vis-à-vis d'*Aspergillus*. Elle est marquée par des épisodes d'inflammation et d'obstruction bronchique sévères pouvant mener à terme à une destruction tissulaire avec l'apparition de bronchectasies.

Parmi les complications respiratoires, les *hémoptysies*, souvent associées aux surinfections bronchiques et les *pneumothorax*, résultats d'un emphysème bulleux ne sont pas rares.

L'atteinte bronchopulmonaire conditionne l'essentiel de la mortalité (responsable de 90 % des décès) et de la morbidité avec le développement progressif d'une *insuffisance respiratoire chronique*.

Le **suivi** repose sur :

- L'évaluation *pluriannuelle de la fonction respiratoire* : évaluation de l'obstruction bronchique par les courbes débits-volumes (VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde), surveillance de la saturation en oxygène et test d'effort ;
- L'évaluation *radiologique* : radiographie thoracique (1 fois par an), tomodensitométrie, pour rechercher une distension pulmonaire, des bronchectasies, des bouchons muqueux ;
- et sur l'évaluation *microbiologique* (examen cytobactériologique des crachats ECBC qualitatif et quantitatif). [21]

## 4.2 Manifestations digestives de la mucoviscidose

### a. *Insuffisance pancréatique exocrine IPE*

L'IPE est extrêmement fréquente dans la mucoviscidose (85% des patients) et est présente dès la naissance dans 70 à 80% des cas [22]. Il existe une corrélation génotype-phénotype en ce qui concerne l'IPE : elle est quasi constante (97 à 98%) chez les patients

homozygotes pour la mutation F508del. La présence d'une IPE est un facteur de mauvais pronostic au cours de la mucoviscidose. Gaskin *et al.* ont collecté les données anthropométriques et les paramètres respiratoires chez 72 enfants avec ou sans IPE. Les patients suffisants pancréatiques, n'ayant pas de malabsorption des graisses avaient une meilleure fonction pulmonaire que les insuffisants pancréatiques [23].

Le pancréas exocrine est formé de deux types cellulaires : les cellules canalaire (sécrétion hydroélectrolytique riche en bicarbonates nécessaires au tamponnement du pH gastrique) et les cellules acineuses (sécrétion enzymatiques nécessaires à la digestion). L'atteinte pancréatique est caractérisée par l'association variable d'une altération de la production acinaire et d'une obstruction ductale.

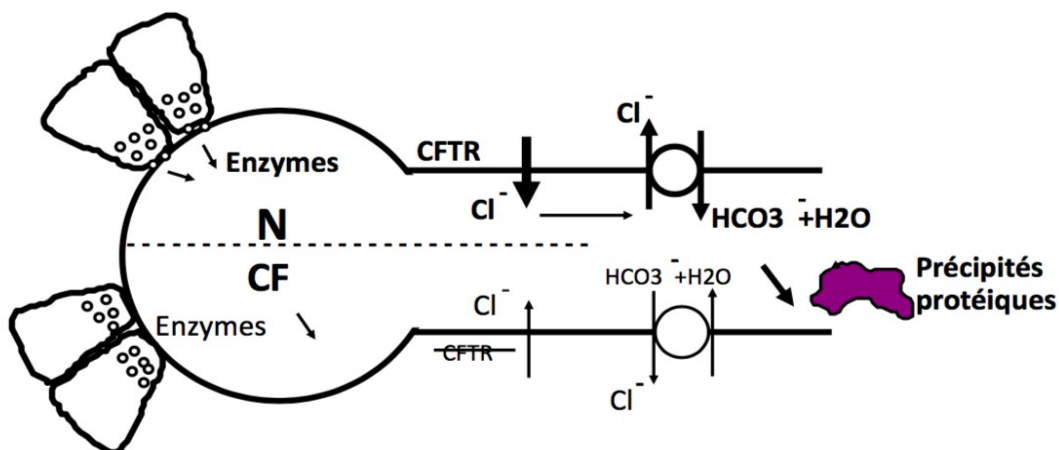
Le contenu gastrique acide (pH à 2) doit être tamponné par le liquide d'origine pancréatique riche en HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> pour permettre l'action des enzymes pancréatiques (endogènes et othérapie) dont l'activité est optimale à pH autour de 5,5-6. Par défaut et retard de tamponnement, la digestion des nutriments a lieu à un niveau plus distal du grêle chez les patients atteints, entraînant une malabsorption lipidique (par défaut d'action de la lipase) mais aussi protéique (par défaut d'action de la trypsine et de la chymotrypsine) et glucidique.

La sécrétion hydroélectrolytique fait intervenir la protéine CFTR en tant que canal chlore et en tant que régulatrice des autres transporteurs épithéliaux. Le dysfonctionnement des canaux chlore est à l'origine d'un suc pancréatique pauvre en eau et en bicarbonates favorisant la précipitation des sécrétions acineuses riches en protéines. Ces précipitations forment des obstacles ductulaires en amont desquels la glande pancréatique s'atrophie et se fibrose (Figure 6).

Le défaut de sécrétion en lipase, trypsine et chymotrypsine entraîne un syndrome de ***maldigestion des graisses et des protéines*** qui a un effet délétère sur l'état nutritionnel, et est responsable de carences en vitamines liposolubles A, D, E, K, et en acides gras essentiels.

La digestion des triglycérides met en jeu la lipase, la colipase et les sels biliaires. L'anomalie qualitative des sels biliaires et l'altération du cycle entérohépatique sont des facteurs supplémentaires de diminution de l'absorption des lipides en cas de mucoviscidose.

Le déficit de la sécrétion en amylase pancréatique est responsable d'une maldigestion de l'***amidon*** aboutissant à une fermentation bactérienne colique accrue, dont les conséquences sont mal connues.



**Figure 6 : Le pancréas exocrine** : sécrétions enzymatiques au niveau d'un acinus et hydro-électrolytique au niveau d'un ductule. L'échangeur  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  permet l'excrétion hydro-carbonatée. En cas de dysfonctionnement de CFTR : déshydratation et précipitation des protéines (et donc des enzymes, alors en concentration élevée dans le ductule) en raison de l'absence d'excrétion d'ions  $\text{Cl}^-$  et du défaut d'alimentation de la pompe  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ . N : pancréas Normal. CF: Cystic Fibrosis (d'après Sarles J. [24]).

Sur le **plan histologique**, l'étude du modèle porcin a montré dès le stade fœtal une atteinte inflammatoire en patch et une atrophie des acini. Chez le porcelet à terme, il existe une hyperplasie des cellules muqueuses et les canaux sont obstrués. Les gènes pro-inflammatoires sont activés dès le stade fœtal chez le porcelet MCV, de même que les gènes impliqués dans la cascade du complément et les gènes profibrotiques [16]. Bogdani M. *et al.* ont montré en 2017, par comparaison avec des pancréas de sujets sains, que l'atteinte histologique pancréatique était modérée avant l'âge de 1 an. Entre 1 et 4 ans, l'atteinte est déjà évoluée, de grade 4 voire de grade 5, avec une infiltration graisseuse voire de la fibrose [25].

L'IPE s'exprime **cliniquement** lorsque plus de 90% du parenchyme pancréatique est détruit. La manifestation clinique la plus classique de l'IPE est la stéatorrhée. On retrouve également, des douleurs abdominales, des carences en vitamines liposolubles, voire un retard de croissance. Chez les patients insuffisants pancréatiques, les **carences en vitamines liposolubles A D E K** sont fréquentes. La carence en vitamine A est observée chez 10 à 40 % des patients [26]. Les conséquences en sont une altération de la vision nocturne fréquente, un risque de xérose cornéenne et une altération du système immunitaire. Le déficit en vitamine D induit une déminéralisation osseuse qui peut conduire à l'ostéoporose. La carence en vitamine D concerne 22% des nourrissons et plus de 90% des enfants et des jeunes adultes [26].

La carence en vitamine E concerne 50 % des patients. L'alpha-tocophérol, composé majeur de la vitamine E est le piègeur primaire des radicaux libres. La supplémentation en

vitamine E, agent anti-oxydant, devient particulièrement importante en situation d'infection et d'inflammation chronique respiratoire.

La vitamine K n'est pas seulement impliquée dans la coagulation, mais également dans la minéralisation osseuse via l'ostéocalcine. La carence en vitamine K est majorée suite à l'usage prolongé d'antibiotiques altérant la flore intestinale et en cas d'atteinte hépatique.

Les carences en *acides gras essentiels* sont présentes dès les premiers mois de vie avec en particulier des faibles teneurs en acide linoléique. Il existe également des carences en acides gras poly- insaturés en oméga-3 tels que l'acide eicosapenta-énoïque (EPA) et l'acide docosahexa-énoïque (DHA). Par contre, les acides gras poly-insaturés en oméga-6, pro-oxydants tels que l'acide arachidonique sont à des taux normaux, voire augmentés. [27]

- **Conséquences cliniques de l'IPE**

Le **syndrome de pullulation bactérienne de l'intestin grêle** (SIBO, acronyme anglais pour *small intestinal bacterial over- growth*) est une dysbiose, c'est-à-dire un déséquilibre du microbiote intestinal avec un nombre excessif de bactéries dans l'intestin grêle. Elle est favorisée par la malabsorption et la fermentation des sucres qui en résulte. La symptomatologie est frustrante et non spécifique : diarrhée, douleurs abdominales, ballonnement et gaz. Le test au glucose avec mesure de l'hydrogène expiré peut faire le diagnostic et également l'efficacité d'un traitement antibiotique d'épreuve par métronidazole. [28]

Le **prolapsus rectal**, favorisé par la constipation, les efforts de toux et surtout la stéatorrhée était un mode de diagnostic fréquent avant la mise en place du dépistage néonatal. Une optimisation de la posologie des extraits pancréatiques peut contribuer à une amélioration [22]. Une indication chirurgicale peut se discuter de façon tout à fait exceptionnelle lors de douleurs invalidantes à la défécation ou d'épisodes d'incontinence associée aux épisodes de prolapsus.

- **Evaluation de la fonction pancréatique exocrine**

L'évaluation précise de la sécrétion enzymatique du pancréas nécessite la réalisation d'un **tubage duodénal**. Ce test invasif n'est jamais utilisé en pratique clinique ; il est réservé à la réalisation de tests pharmacologiques évaluant la biodisponibilité des enzymes pancréatiques d'origine animale destinés à traiter l'IPE (« extraits pancréatiques » – EP).

L'étude de la **stéatorrhée** consiste en la mesure de la quantité de graisses fécales (en grammes par 24 heures) au cours d'un recueil de selles réalisé pendant au moins 3 jours



consécutifs. Idéalement, on mesure le **coefficient d'absorption des graisses (CA)** [(graisses ingérées-graisses excrétées) / graisses ingérées) x 100)]. La stéatorrhée est considérée comme anormalement élevée lorsque le CA est inférieur à 90-93% chez l'enfant de plus d'un an. S'il n'est pas possible de calculer les ingesta pendant 3 jours consécutifs, on se contente de la seule mesure de la stéatorrhée, pathologique au-delà de 4-5 grammes/jour. Même en cas d'IPE sévère, la sensibilité de la mesure de la stéatorrhée ne dépasse pas 70 % et sa spécificité est de l'ordre de 60 à 75 %.

Le dosage de l'**élastase fécale**, non dégradée au cours du transit intestinal, est considéré comme un bon reflet de la sécrétion pancréatique exocrine. L'avantage principal de ce dosage est qu'il est réalisable sur un seul échantillon de selles et qu'il n'est pas influencé par la prise d'EP. Les valeurs normales se situent au-dessus de 200 µg/gramme de selles : la sensibilité est de l'ordre de 98-100 % et la spécificité est de l'ordre de 93-100%.

L'IPE peut survenir secondairement chez des patients initialement « suffisants » pancréatiques, d'où la nécessité d'une surveillance régulière de la fonction pancréatique. [22]

### ***b. Le reflux gastro-oesophagien***

Le **reflux gastro-oesophagien** RGO secondaire à une relaxation inappropriée du sphincter inférieur de l'oesophage voire à un ralentissement du péristaltisme oesophagien et à un retard de vidange gastrique est plus fréquemment observé chez les patients atteints de mucoviscidose que dans la population générale [29]. Il est favorisé par la distension thoracique, la toux et la kinésithérapie. Le diagnostic est confirmé par la pH métrie voire l'impédancemétrie. La prise en charge thérapeutique repose sur les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et surtout sur la chirurgie anti-reflux, en particulier avant une transplantation pulmonaire. Le RGO est un facteur de risque de bronchiolite oblitérante, lésion de dysfonction chronique du greffon [30].

### ***c. Obstruction intestinale***

L'**iléus méconial** touche environ 15% des patients atteints de MCV. Il n'est pas pathognomonique de MCV. Il est défini comme un obstruction de méconium compact au niveau de l'iléon terminal, qui réalise une occlusion en période néonatale immédiate. La symptomatologie est celle d'un syndrome occlusif. La complication à craindre est la péritonite méconiale. Le diagnostic est confirmé par la radiographie d'abdomen sans préparation (ASP). Le traitement repose sur le lavement opaque ou le traitement chirurgical, en cas d'échec du lavement ou d'emblée en cas de péritonite. [31]

Le **syndrome d'occlusion intestinale distale** (SOID), pathologie récurrente spécifique à la mucoviscidose [28,29] est dû à une impaction de selles et de mucus au niveau iléo-cæcal. Par définition, le SOID complet associe occlusion intestinale (absente dans le SOID incomplet), masse palpable en fosse iliaque droite et douleur ou distension abdominale. La physiopathologie est mal connue et multifactorielle. Un antécédent d'iléus méconial est souvent retrouvé [32]. Le traitement, empirique en l'absence d'études contrôlées et randomisées repose en l'absence de complications sur l'hydratation associée à des laxatifs osmotiques *per os* contenant du polyéthylène-glycol (PEG), type Klean-Prep® ou Movicol®, les lavements rétrogrades à la Gastrographine® diluée, voire intervention chirurgicale dans les formes compliquées. La prévention repose sur le maintien d'un bon état d'hydratation et l'optimisation du traitement de l'IPE.

La **constipation** est observée chez environ un patient sur 3 et est souvent sous-estimée. Elle est à distinguer du SOID. Elle associe les symptômes suivants : douleurs abdominales et/ou distension ; depuis les dernières semaines ou mois, diminution du nombre et/ou consistance plus dure des selles ; amélioration des symptômes après prise de laxatifs. Le traitement est analogue à celui des patients indemnes de MCV.

#### ***d. Atteinte hépatique et biliaire***

30 à 40 % des enfants développent une atteinte hépatique, mais dans seulement 5 à 10 % des cas, celle-ci progresse vers la cirrhose multilobulaire avant l'âge de 10 ans [33].

Les manifestations hépatiques sont dans l'immense majorité des cas associées à l'insuffisance pancréatique exocrine. Au niveau hépatique, la protéine CFTR n'est pas exprimée au niveau des hépatocytes mais exclusivement au pôle apical des cellules épithéliales des canaux biliaires (cholangiocytes) et de la vésicule biliaire. Il n'y a pas de corrélation génotype-phénotype démontrée.

La mucoviscidose peut être considérée comme une « canalopathie » et le foie comme une glande exocrine. La sécrétion biliaire est assurée à 60% par les hépatocytes (bile canaliculaire) et à 40% par les cholangiocytes (bile ductulaire). La bile est visqueuse et déshydratée lorsque la protéine CFTR n'est pas fonctionnelle.

Comme vu précédemment, la protéine CFTR joue un rôle fondamental de canal chlore et de protéine régulatrice de nombreuses fonctions de transport. Une anomalie de CFTR impacte donc la sécrétion ductulaire et la composition de la bile. La bile visqueuse et déshydratée, bien que non démontré *in vivo*, semblerait être à l'origine des lésions hépatiques par obstruction des ductules et des canaux biliaires intra-hépatique [34,35].

Sur le plan **histologique** [36], la cirrhose biliaire focale est la lésion histologique

initiale. Elle est pathognomonique, avec : des canaux biliaires distendus par des bouchons de mucus éosinophiles, un infiltrat inflammatoire, une prolifération ductulaire et une fibrose portale. L'atteinte est focale et péri-ductulaire. La cirrhose biliaire multilobaire correspond sur le plan histologique à l'extension de la fibrose dans le lobule. Enfin, une stéatose peut être associée à ces lésions ou présente de manière isolée.

Sur le **plan clinique**, un ictère cholestatique néonatal, souvent associé à un iléus méconial, peut révéler la mucoviscidose. Il est le plus souvent transitoire et ne présage pas de l'atteinte hépatique par la suite. La découverte d'une hépatomégalie de consistance normale ou molle correspond le plus souvent à une stéatose. Une consistance dure, irrégulière est plutôt en faveur d'une cirrhose biliaire focale voire d'une cirrhose biliaire multilobaire. Le diagnostic de cirrhose est le plus souvent confirmé avant l'âge de 10 ans. La cirrhose expose à 2 complications principales :

- L'hypertension portale HTP, avec un risque d'hémorragie digestive
- L'insuffisance hépatique, de survenue plus tardive.

Aucun critère clinique, biologique ou d'imagerie (échographique) ne permet de prédire l'évolution vers la cirrhose.

Un bilan hépatique et une échographie abdominale doivent être réalisés chaque année. L'échographie permet le diagnostic de la stéatose et confirme la cirrhose en montrant une irrégularité des contours du foie, la présence de nodules et/ou de signes d'HTP. La surveillance repose également sur le dépistage de l'hépatocarcinome avec un dosage de l'alpha-foetoprotéine tous les 6 mois.

Le diagnostic d'hépatopathie est retenu habituellement en présence de 2 des 3 critères suivants : 1) hépatomégalie et/ou splénomégalie ; 2) augmentation des transaminases et des gamma-GT lors de 3 contrôles successifs sur une période d'un an, après exclusion des autres causes d'atteinte hépatique; 3) anomalies de l'échostructure du foie ou existence de signes d'HTP à l'échographie.

Une IRM peut être indiquée en cas de doute sur la nature des lésions hépatiques ou en cas d'anomalies biliaires.

Plusieurs études réalisées chez des patients atteints de mucoviscidose ont montré une bonne corrélation entre les valeurs de l'élastométrie impulsionnelle (Fibroscan®) et les scores histologiques de fibrose. Cet examen pourrait permettre un diagnostic précoce de l'hépatopathie de la mucoviscidose avant l'apparition d'anomalies cliniques et/ou biologiques. L'élastométrie couplée à l'échographie et l'élastoIRM sont en cours d'évaluation dans cette population.

En cas de cirrhose et/ou de signes d'HTP (splénomégalie, thrombopénie), il faut réaliser une fibroscopie œso-gastrique à la recherche de varices œsophagiennes ou gastriques, renouvelée tous les 2-3 ans en l'absence de varices ; elle doit être réalisée plus rapidement en cas de suspicion de saignement digestif (anémie, microcytose, déficit en fer). En présence de varices, il est prudent de répéter la fibroscopie au moins une fois par an. Le syndrome hépatopulmonaire, lié à une dilatation capillaire intra-pulmonaire responsable d'un shunt fonctionnel droite-gauche et d'une hypoxémie, évoqué devant une baisse de la saturation en oxygène de plus de 5% lors du passage de la position couchée à la position debout, doit être recherché régulièrement en cas de cirrhose, par échographie de double contraste (épreuve aux microbulles) ou scintigraphie pulmonaire aux macro-agrégats d'albumine marquée. Le diagnostic d'une hypertension artérielle pulmonaire (syndrome porto-pulmonaire) repose sur l'échographie cardiaque. [33,34,35]

#### *e. Autres atteintes digestives*

- **Pancréatite aiguë**

Les poussées de **pancréatite aiguë** concernent uniquement les suffisants pancréatiques (porteurs d'une mutation de classe IV ou V). Le risque est conditionné par le degré d'obstruction canalaire et la fonction pancréatique résiduelle. Ces épisodes récurrents de pancréatite seraient à l'origine d'une destruction progressive du pancréas et de l'apparition secondaire d'une IPE.

- **L'invagination intestinale aiguë** secondaire [28], de localisation iléo-colique ou iléo-iléale, par opposition à l'IIA idiopathique classiquement iléo-caecale est évoquée devant un tableau clinique typique ou peut être découverte de manière fortuite lors d'une échographie abdominale.

- La **mucocèle appendiculaire** est suspectée devant des douleurs abdominales récurrentes et une masse en FID, en l'absence de signes inflammatoires cliniques ou biologiques ; la mucocèle appendiculaire est détectée à l'échographie abdominale qui montre un appendice distendu par un mucus épaissi, et confirmée par l'intervention chirurgicale [22]. L'appendicectomie doit être associée à l'ablation d'une collerette caecale pour éviter les récurrences. La découverte fortuite d'une mucocèle appendiculaire à l'occasion d'une échographie abdominale réalisée chez un patient totalement asymptomatique ne justifie pas d'intervention chirurgicale systématique.

- **Pathologies inflammatoires associées**

La maladie coeliaque, la maladie de Crohn, l'oesophagite à éosinophiles, le cancer

colorectal à l'âge adulte ont été décrits avec une prévalence accrue au cours de la mucoviscidose. Il a été évoqué pour expliquer ces comorbidités le rôle de l'augmentation de la perméabilité intestinale et la digestion protéique partielle liée au déficit en protéases exposant la muqueuse intestinale à une charge antigénique importante, ainsi qu'une colonisation pathogène du grêle [22,28].

- **Complications digestives liées aux traitements**

L'incidence des colites à *Clostridium difficile* reste faible. Elles sont favorisées par les traitements antibiotiques itératifs, surtout en cas de colonisation à pyocyanique, l'utilisation prolongée d'IPP et par le traitement immunosuppresseur après transplantation pulmonaire [28].

### 4.3 Autres atteintes

- **L'insuffisance pancréatique endocrine.**

Le diabète de la mucoviscidose se caractérise par une phase préclinique d'intolérance au glucose particulièrement longue débutant très tôt dans l'enfance. Dès l'âge de 20 ans, un tiers des patients atteints de MCV présente un diabète, et deux tiers une intolérance au glucose.

Sa physiopathologie est complexe et associe une insuffisance de sécrétion d'insuline, une insulino-résistance secondaire à l'infection chronique, et une diminution de la production du *glucose-dependent insulintropic peptide* (GIP) et de *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), responsable d'hyperglycémies postprandiales précoces. Les nouvelles données ont mis en évidence le rôle de CFTR dans l'insulino-sécrétion.

La dysfonction de CFTR entraîne une modification des échanges ioniques chlorés responsable d'une altération de la dépolarisation membranaire au cours de la sécrétion d'insuline.

Des études expérimentales ont montré que l'absence ou la dysfonction de CFTR associée à un stress oxydant, caractéristique commune à la MCV et au diabète, pouvait contribuer à un dysfonctionnement des cellules endocrines et de la sécrétion d'insuline, expliquant les anomalies très précoces de la tolérance au glucose dans la MCV [37].

Le déficit de sécrétion d'insuline, classiquement décrit comme secondaire au mécanisme histologique de fibrose kystique conduisant à la destruction des îlots pancréatiques serait en fait plus précoce. Une étude publiée en 2017 a suggéré que l'IP endocrine serait présente dès l'enfance, y compris chez les nourrissons et quelque soit le degré d'IPE, avec une

diminution de la prolifération et de la néogenèse des cellules bêta et une diminution de la sécrétion d'insuline chez les enfants atteints de MCV par rapport aux sujets sains [25].

L'existence d'un diabète est associée à une moins bonne fonction respiratoire attestée par une chute du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et de la capacité vitale forcée (CVF), et également à une diminution de l'indice de masse corporelle (IMC).

Le dépistage repose sur la réalisation d'une HGPO annuelle dès l'âge de 10 ans chez tout patient atteint de MCV en état stable, et en l'absence de prise de corticoïdes ou d'infection.

La détection précoce des anomalies de la tolérance au glucose soulève le problème de son impact thérapeutique. Si au stade de diabète avec ou sans hyperglycémie à jeun, l'insulinothérapie est le traitement de choix, les données concernant l'impact du traitement au stade de mesure continue du glucose pathologique ou d'intolérance au glucose sont encore limitées. La prise en charge repose sur le trépied classique de la prise en charge du patient diabétique : équilibre alimentaire, activité physique et traitement pharmacologique. [27]

- **Dans les autres atteintes de la mucoviscidose**, on pourra citer :

- les atteintes ORL (polypose naso-sinusienne, sinusite chronique) ;
- l'atteinte génitale (infertilité par absence bilatérale des canaux déférents chez l'homme et hypofertilité par épaissement de la glaire cervicale chez la femme) ;
- l'atteinte des glandes sudoripares (sensibilité à la déshydratation, syndrome de perte de sel) ;
- l'atteinte osseuse (déminéralisation osseuse avec ostéopénie et ostéoporose) ;
- les atteintes psychologiques et psychiatriques (troubles anxieux et dépressifs).

## **5. Situations diagnostiques**

### **5.1 Dépistage néonatal**

- **Algorithme de dépistage**

Le dépistage néonatal DNN est généralisé en France depuis 2002. Il repose sur deux étapes associant le *dosage de la trypsine immunoréactive (TIR)* à 3 jours de vie (soit 72 heures après la naissance) et la recherche des mutations les plus fréquentes (30 puis 29 depuis

le 01/01/2015) du gène CFTR en cas de TIR supérieure au seuil (65 µg/l). La TIR est une protéine dont la présence est plus abondante en cas d'anomalie pancréatique pendant la vie fœtale et les premiers mois de vie. Son dosage permet de repérer de l'ordre de 95% des nouveau-nés atteints de mucoviscidose ; toutefois, la spécificité insuffisante du dosage de la TIR explique la nécessité du couplage à l'analyse moléculaire.

Lorsque 2 mutations sont identifiées, le nouveau-né est convoqué au CRCM pour un test de la sueur (TS) qui confirmera le diagnostic de la maladie ; en cas d'une mutation identifiée, le nouveau-né est également convoqué d'emblée au CRCM. Soit il est porteur d'une autre mutation et son TS sera anormal et le diagnostic de mucoviscidose est alors porté, soit il s'agit d'un faux positif « hétérozygote » simple pour lequel le TS sera normal.

Pour identifier la seconde mutation, l'ensemble des 27 exons est analysé (balayage). S'il reste encore un allèle non identifié, on utilise des techniques de recherche de grands réarrangements (délétion/duplication).

En absence de mutation identifiée ou de consentement parental, un contrôle de TIR vers J21 est réalisé. Lorsque la valeur dépasse le seuil (40 µg/l), l'enfant est adressé au CRCM. En raison du nombre très faible de malades au sein de cette cohorte sans mutation détectée, la commission technique a restreint cette procédure aux spécimens dont la TIR à J3 était  $\geq 100 \mu\text{g/l}$  [3] .

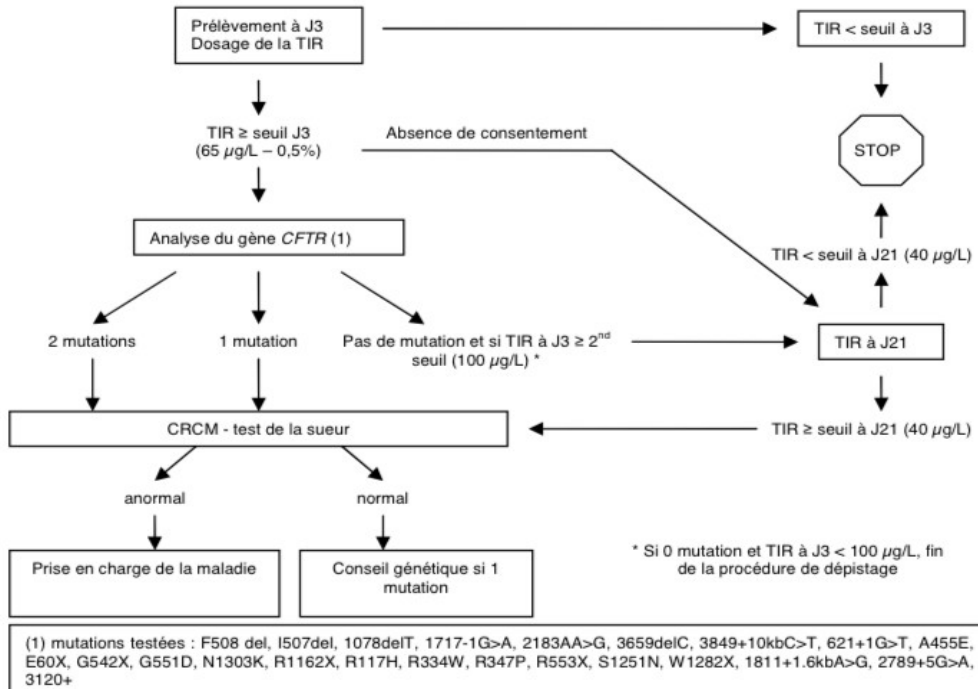


Figure 7 : Algorithme du dépistage de la mucoviscidose en 2008 (source : AFDPHE) [3]

- **Test de la sueur**

En cas d'anomalie de CFTR au niveau des glandes sudoripares, le défaut de réabsorption de chlorure de sodium (NaCl) est à l'origine d'une sueur finale anormalement concentrée en ions sodium (Na<sup>+</sup>) et chlorure (Cl). Cette anomalie est à la base du test de la sueur [38]. Ce test est indispensable au diagnostic de la mucoviscidose dans le cadre du dépistage néonatal, même en présence de 2 mutations du gène CFTR identifiées. Il est pratiqué chez le nouveau-né lorsqu'il a atteint le poids de 3 kg et qu'il est âgé de plus de 3 semaines d'âge réel. Le diagnostic de mucoviscidose est confirmé si le Cl sudoral est supérieur ou égal à 60 mmol/l. Si le Cl sudoral est inférieur à 30 mmol/l à deux reprises, il ne s'agit a priori pas d'une mucoviscidose.

## **5.2 Symptômes cliniques évocateurs**

Le diagnostic peut être recherché devant des symptômes évocateurs. Cela était d'autant plus fréquent avant la mise en place du dépistage néonatal systématique et encore actuellement pour les 5% de faux négatifs au dépistage.

Les symptômes évocateurs sont chez le nouveau-né : un iléus méconial et un retard d'émission du méconium, un ictère persistant, mauvaise reprise du poids de naissance, une pneumopathie à *S. aureus*. Après la période néonatale, parmi les signes d'alerte devant faire évoquer le diagnostic, on peut situer : une bronchopathie chronique, une diarrhée chronique grasseuse, une déshydratation hyponatrémique, une hypotrophie, un prolapsus rectal, une atteinte hépatobiliaire, une polypose nasale.

***Devant des symptômes évocateurs***, le diagnostic repose sur l'étude du gène CFTR et le test de la sueur.

Le diagnostic est confirmé si 2 mutations du gène CFTR associées à la mucoviscidose sont retrouvées, chacune étant héritée d'un parent (le diagnostic sera définitivement confirmé après identification des mutations sur chaque allèle parental) et/ou un chlorure sudoral  $\geq 60$  mmol/L.

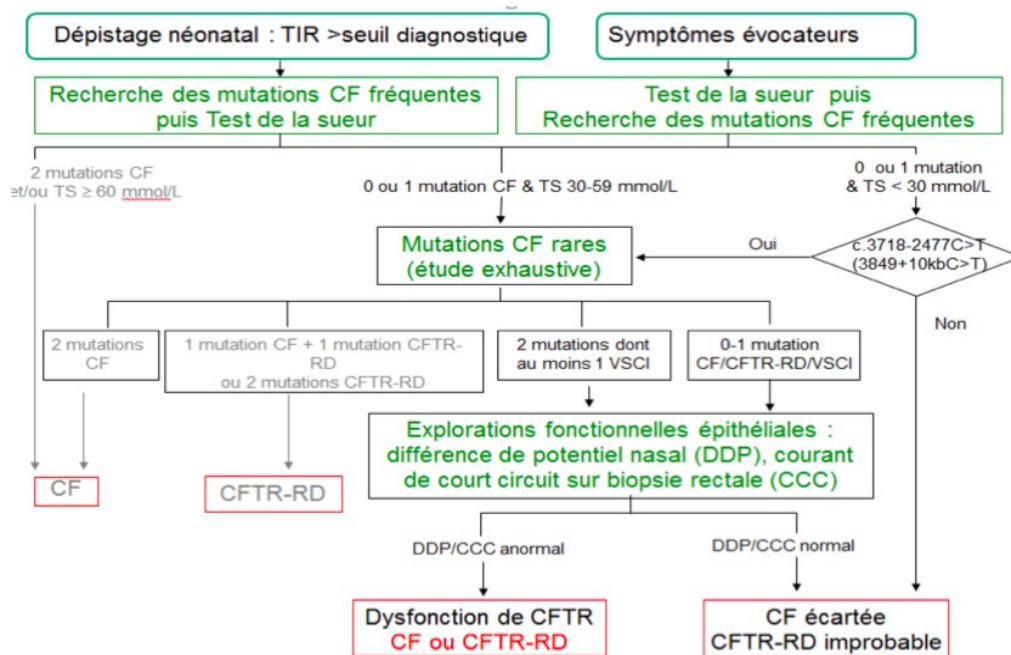
En cas de valeurs inférieures à 30 mmol/L de chlorure, on effectue la recherche de la mutation 3849+10Kb C>T fréquemment associée à des concentrations sudorales de chlorure faibles.

En cas de valeurs intermédiaires entre 30 et 59 mmol/L de chlorure, ne permettant pas d'exclure le diagnostic de mucoviscidose, la recherche de mutations rares de CFTR est réalisée.

En présence d'une mutation CFTR et d'une mutation CFTR-RD ou de 2 mutations CFTR-RD (CFTR-Related Diseases), on pose le diagnostic de CFTR-RD.



Dans les autres cas, des tests fonctionnels épithéliaux visant à explorer le transport ionique trans-épithélial peuvent aider à confirmer le diagnostic : différence de potentiel (DDP) nasal, courant de court-circuit (CCC) sur biopsie rectale [39].



**Figure 8 : Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique** (d'après Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) 2017 [39])

### 5.3 Dépistage prénatal

Le dépistage prénatal (DPN) est proposé aux couples hétérozygotes pour une mutation du gène *CFTR* ou en cas de découverte d'une hyperéchogénicité intestinale lors des échographies anténatales (y compris en l'absence d'antécédent familiaux). Le DPN est réalisé par l'étude de l'ADN foetal sur **biopsie de villosités choriales** à 12 semaines d'aménorrhée (SA). Si le DPN par analyse génétique est impossible (mutations non connues, absence d'informativité par analyse familiale indirecte), une **amniocentèse** peut être réalisée à partir de 18 SA pour **dosage des isoenzymes de la phosphatase alcaline** dans le liquide amniotique. Un taux normal permet d'éliminer une mucoviscidose. Un taux effondré peut correspondre à une mucoviscidose, mais aussi à une autre pathologie (faux-positif) telle qu'une trisomie 21, ou une affection virale. Dans cette situation, un caryotype doit donc toujours être effectué. Enfin, une technique d'enrichissement par la taille (ISET) et d'analyse génétique des rares cellules foetales circulant dans le sang maternel a été développée avec succès par l'équipe Inserm U807 dirigée par le Professeur Patrizia Paterlini-Bréchet. Le test

ISET a été validé cliniquement (phase III) en 2007 pour le **diagnostic prénatal non-invasif** de la mucoviscidose. Le recours à cette technique est indiqué dans le cas où les 2 parents sont porteurs de mutations différentes [40].

Le **diagnostic préimplantatoire** peut être proposé si les deux parents sont porteurs sains ou si un des deux est atteint. Il implique une fécondation in vitro dans le but d'obtenir plusieurs embryons pour l'analyse monogénique ou chromosomique.

## 6. Prise en charge

### 6.1 Traitements symptomatiques

En l'absence de traitement étiologique, l'amélioration du pronostic de la mucoviscidose apparaît aussi bien liée à l'organisation des soins qu'au diagnostic précoce, dans le cadre du dépistage, ou qu'à la performance croissante des traitements symptomatiques [41]. Cette organisation autour des CRCM fait appel à des équipes multidisciplinaires, aux réseaux ville-hôpital entre centres de soins et praticiens libéraux (médecins, kinésithérapeutes, infirmiers), et à l'application de protocoles thérapeutiques.

La prise en charge globale de la maladie inclut également l'éducation thérapeutique du patient, sa qualité de vie, sa scolarité ainsi que ses projets professionnels et familiaux. Le recours à un soutien psychologique est souvent nécessaire.

Des recommandations françaises ont été publiées en 2014 pour la prise en charge du nourrisson atteint de mucoviscidose. [38]

#### *a. Prise en charge respiratoire*

- **Traitements respiratoires symptomatiques**

**La kinésithérapie respiratoire** quotidienne est initiée dès le diagnostic, y compris en absence de symptômes.

**Les modificateurs des sécrétions bronchiques** facilitent le drainage bronchique. **La rh-DNase recombinante humaine** est recommandée chez les enfants de plus de 5 ans dont la capacité vitale forcée CVF est supérieure ou égale à 40% de la valeur attendue. **Le sérum salé hypertonique**, utilisé à des concentrations variables (3 à 7 %) a été proposé pour augmenter l'hydratation des sécrétions bronchiques et améliorer la clairance muco-ciliaire.

La vaccination anti grippale est recommandée dès le 6<sup>ème</sup> mois de vie. La vaccination palivizumab peut être discutée chez l'enfant âgé de moins 6 mois au début de la période épidémique du VRS. [21]

- **Traitements respiratoires des complications :**

Les exacerbations sont traitées par des antibiotiques adaptés à l'antibiogramme et à de fortes posologies (en raison d'une augmentation des volumes de distribution, d'une diminution de la demi-vie plasmatique des médicaments et des modifications de la rhéologie du mucus).

L'infection par staphylocoque sensible à la méthicilline doit être traitée par une antibiothérapie adaptée.

En cas d'isolement d'un staphylocoque résistant à la méthicilline, un traitement visant l'éradication est recommandé.

L'isolement de *P. aeruginosa* justifie une antibiothérapie systématique visant l'éradication, même si le nourrisson est asymptomatique. Le traitement de la colonisation par *P. aeruginosa* peut comporter en première intention un antibiotique inhalé, éventuellement associé à la ciprofloxacine par voie orale. En cas de persistance ou d'emblée en cas de signes cliniques sévères, le traitement de référence de l'infection bronchique par *P. aeruginosa* reste l'antibiothérapie intra-veineuse. Un traitement antibiotique adapté est mis en place en cas d'infection à mycobactéries atypiques.

**Les bronchodilatateurs** sont indiqués chez les patients présentant un asthme.

Le traitement classique de l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique repose sur la **corticothérapie par voie générale** associée ou non à l'itraconazole.

L'utilisation d'antibiotiques inhalés, en traitement d'entretien, fait partie des traitements chroniques ayant pour but de limiter au maximum la récurrence des exacerbations chez les patients colonisés par *Pseudomonas aeruginosa*. La tobramycine ou la colimycine sont utilisées par inhalation en aérosols et également sous forme de poudre sèche (Tobi Podhaler® et Colobreathe®).

**L'oxygénothérapie** de longue durée est prescrite devant l'apparition d'une insuffisance respiratoire chronique grave. L'apparition d'une hypoventilation alvéolaire sévère, surtout s'il existe une hypercapnie, doit faire discuter une **ventilation non invasive VNI**. [21]

**La transplantation pulmonaire** est proposée en dernier recours quand l'atteinte respiratoire est grave et évolutive, ne permettant plus une activité correcte. Au total, 98 patients ont bénéficié en France d'une transplantation pulmonaire (monopulmonaire, bipulmonaire, cœur-poumon, en greffes simples ou combinées) en 2016, contre 16 en 1992 [4].

## ***b. Prise en charge digestive***

- **Traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine IPE :**

Le traitement de l'IPE repose sur l'utilisation par voie orale d'**extraits pancréatiques** d'origine porcine. Les premiers EP non gastroprotégés possédaient de faibles activités enzymatiques et étaient inactivés par l'hyperacidité gastrique et la diminution de la sécrétion bicarbonatée observées au cours de la mucoviscidose. La mise sur le marché d'EP protégés de l'inactivation par l'acidité gastrique grâce à un enrobage gastro-résistant dont le délitement s'effectue à des pH supérieurs à 5,5 ou 6, a représenté un progrès décisif dans la prise en charge digestive et nutritionnelle de la mucoviscidose. Les EP se présentent sous forme de gélules ou de microgranulés pour les plus petits (administrés à la cuillère sans les écraser) contenant près d'une centaine de microsphères. La spécialité CREON 5 000 U (avec cuillère-mesure) est adaptée aux posologies recommandées pour le nourrisson et le jeune enfant.

Jusqu'au 22 septembre 2014, une spécialité pédiatrique allemande équivalente (KREON für Kinder, 20 g de granulés) était disponible sous ATU nominative.

La taille des microsphères varie de 1,2 à 2 mm, et ce petit diamètre permet un passage transpylorique synchrone au repas. Ils sont donnés au début du repas ou de la collation. C'est l'efficacité de ces EP gastro-protégés qui a permis d'augmenter l'apport en graisses et donc de mieux couvrir les besoins énergétiques augmentés des patients. Le but de la supplémentation en EP est d'obtenir une absorption intestinale des graisses et des protéines la plus proche possible de la normale, en surveillant dans l'idéal le CA des graisses, à défaut la stéatorrhée. En pratique clinique, on se contente le plus souvent de vérifier la bonne réponse du patient aux EP : absence de douleurs abdominales et/ou de diarrhée graisseuse, et maintien d'un bon état nutritionnel [27].

Une opothérapie pancréatique adéquate est primordiale : Corey *et al.* [42], en comparant des patients de Toronto et de Boston, ont montré qu'un régime riche en graisses et une opothérapie pancréatique substitutive était associé à un meilleur statut nutritionnel et à une meilleure médiane de survie (30 ans à Toronto versus 21 ans à Boston) (Figure 11).

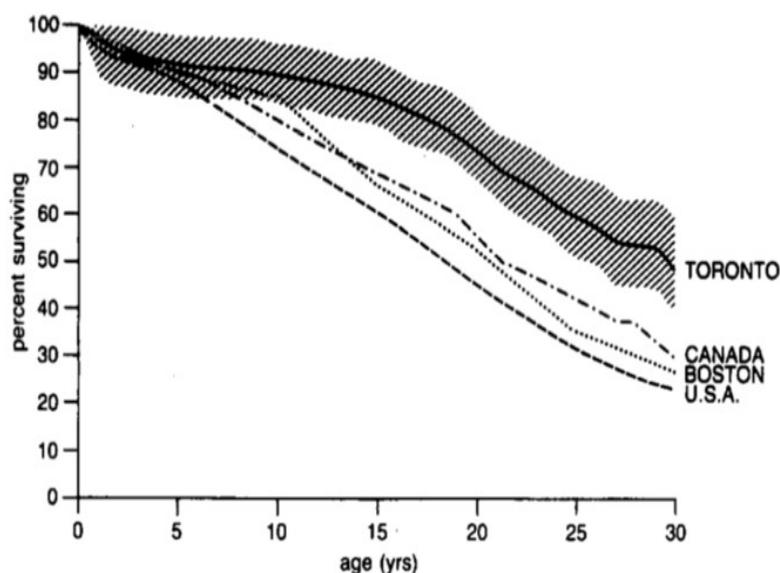


Figure 9 : Courbes de survie de 1972-1981 chez les patients sans iléus méconial à la naissance à Toronto et à Boston, et dans tous les centres de soins de la mucoviscidose au Canada (y compris Toronto) et aux États-Unis (y compris Boston) [42].

Des recommandations pour la posologie des EP ont été publiées conjointement par l'ESPEN (*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*), l'ESPGHAN (*European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) et l'ECFS (*European Cystic Fibrosis Society*) (Tableau II). Elle est adaptée au contenu lipidique des repas et collations : de 500 à 4000 U lipase par gramme de lipides, sans dépasser 10 000 UL/kg/jour. [26]

Tableau II : Posologie des extraits pancréatiques (d'après ESPEN-ESPGHAN-ECFS [26])

Posologie	
< 1 an	Dose de 2 000-4 000 unités lipase/120 mL de préparation pour nourrissons ou de suite (ou estimation de la prise de lait maternel) et environ 2 000 unités lipase/g de graisses
De 1 à 4 ans	Dose de 2 000 à 4 000 unités lipase/g de graisses, en augmentant la dose si nécessaire
> 4 ans et adulte	Débuter avec une dose de 500 unités lipase/kg/repas, en augmentant si nécessaire jusqu'à une dose maximale de : 1 000 à 2 500 unités lipase/kg/repas, ou 10 000 unités lipase/kg/j, ou 2 000 à 4 000 unités lipase/g de graisses consommées dans les repas, les collations et les boissons

Lorsque les symptômes de malabsorption (diarrhée grasseuse, douleurs abdominales) persistent, il faut d'abord rechercher des **facteurs de mauvaise efficacité des EP** : 1) utilisation d'EP soumis à une chaleur excessive ; 2) prise des EP en dehors et non pas en début des repas; 3) consommation excessive de jus de fruits ; 4) absence de prise d'EP lors de la consommation de lait et/ou la prise d'une collation ; 5) repas trop long (temps de résistance en milieu acide des EP autour de 45 minutes) ; 6) mauvaise observance du patient (refus de la maladie, souhait de rester mince).

Au-delà d'une dose d'EP de 2.500 unités lipase/kg/repas, une maladie associée à la mucoviscidose doit être évoquée : maladie coeliaque, intolérance au lactose, pullulation microbienne intestinale, infection bactérienne ou parasitaire, maladie de Crohn. En l'absence d'une telle maladie associée et sous réserve de l'échec des adjuvants des EP (cf. infra), l'augmentation des doses d'EP au-delà de 2.500 unités lipase/kg/repas n'est justifiée que si son efficacité est documentée, idéalement par l'amélioration du CA des graisses ou à défaut de la stéatorrhée, au minimum par la disparition des symptômes digestifs et/ou l'amélioration de l'état nutritionnel. Il est recommandé de ne pas dépasser la dose de 10.000 unités lipase/kg/jour, avec un maximum de 250.000 unités lipase/jour.

Lorsque la stéatorrhée est insuffisamment contrôlée malgré une prise et une posologie apparemment adéquates d'EP, la prescription concomitante d'un **adjuvant thérapeutique**, destiné à réduire l'hypersécrétion gastrique acide qui peut gêner l'activité des EP, devient justifiée. Le bicarbonate de sodium a été abandonné en raison de son goût médiocre à doses élevées, de même que les anti sécrétoires de type antagoniste des récepteurs H2 à l'histamine et la taurine, dont l'efficacité n'a pas été démontrée. L'adjonction aux EP d'**oméprazole** à la dose de 20 à 40 mg/jour chez l'adulte et 1mg/kg/jour chez l'enfant en une prise quotidienne, permet une diminution de l'ordre de 20% de la stéatorrhée par rapport aux EP seuls. Une revue récente de la littérature a néanmoins conclu en la nécessité de nouvelles études avant de confirmer l'intérêt des inhibiteurs de la pompe à protons dans cette indication [43].

Les nouvelles thérapeutiques telles que l'**ivacaftor**, potentialisateur de CFTR chez les patients porteurs d'une mutation *G551D* a un effet bénéfique sur l'évolution pondérale. Les données préliminaires mettent en évidence une amélioration des valeurs du pH intestinal après un mois de traitement [44].

- **Supplémentation en vitamines liposolubles**

La supplémentation en vitamines liposolubles ADEK doit être associée à la prise d'extraits pancréatiques. Les posologies recommandées par l'ESPEN, l'ESPGHAN et l'ECFS [26] (Tableau III) sont à adapter aux dosages vitaminiques sériques.

**Tableau III : Recommandations d'apports en vitamines chez les patients ayant une insuffisance pancréatique exocrine (d'après Kessler L. [16] et ESPEN-ESPGHAN-ECFS [26])**

Posologie	
<b>Vitamine A</b>	<p><i>Dose dépendant des valeurs sériques et du type de supplément</i></p> <p><b>Rétinol (vitamine A préformée) :</b> Dose de 4 000 à 10 000 UI/j, débiter de manière progressive, adapter la dose pour atteindre la valeur sérique de référence</p> <p><b>Bêtacarotène (provitamine A) :</b> Prescrire 1 mg/kg poids/j (maximum : 50 mg/j) pendant 12 semaines, suivre avec la dose d'entretien (maximum : 10 mg/j)</p>
<b>Vitamine D</b>	<p><i>Posologie à adapter aux valeurs sériques qui varient avec les apports alimentaires et l'exposition au soleil</i></p> <p><b>Vitamine D<sub>3</sub> (cholécalférol) :</b> &lt; 1 an : 400 UI/j (dose maximale : 1 000 UI/j) &gt; 1 an : 800 UI/j (dose maximale : 2 000 UI/j de 1 à 10 ans et 4 000 UI/j &gt; 10 ans)</p>
<b>Vitamine E</b> (tocophérols)	<p><b>Alpha-tocophérol :</b> 100 à 400 UI/j 50 UI/j si &lt; 1 an</p>
<b>Vitamine K</b>	<p><b>Vitamine K<sub>1</sub> :</b> &lt; 1 an : 0,3 à 1 mg/j &gt; 1 an et adulte : 1-10 mg/j</p>

UI = unités internationales  
Facteurs de conversion : vitamine A : 1 µg = 0,3 UI ;  
vitamine D : 1 µg = 40 UI ; vitamine E : 1 mg = 1,49 UI.

- **Traitements de l'atteinte hépatique :**

L'**acide ursodésoxycholique (AUDC)**, acide biliaire hydrophile, ne représente que 1-2 % des acides biliaires totaux. A forte dose, il a au cours des cholestases un effet de cytoprotection et un effet cholérétique [45]. Il augmente le flux biliaire chez l'animal donc pourrait fluidifier la bile dans la MCV. Les lésions hépatiques non spécifiques, étant secondaires à la rétention d'acides biliaires pourraient évoluer plus lentement avec un pool d'acides biliaires enrichi en AUDC, moins toxique que les acides biliaires endogènes. Il est justifié de débiter un traitement par AUDC à la dose de 20-25 mg/kg/jour en 2 ou 3 prises quotidiennes per os dès le diagnostic d'atteinte hépatique telle que définie plus haut. L'amélioration, voire la normalisation biologique, survient le plus souvent en quelques semaines à quelques mois, mais avec un retour aux valeurs anormales à l'arrêt du traitement [45]. L'effet de l'AUDC sur la fibrose hépatique est très controversé. L'AUDC n'a aucun effet sur les complications biliaires. L'AUDC ne prévient pas l'évolution vers la cirrhose multi lobaire.

La **vaccination** contre l'hépatite A et l'hépatite B est conseillée. L'acide acétylsalicylique et les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont contre-indiqués dès qu'une atteinte hépatique est suspectée. En cas de cirrhose, les apports caloriques doivent être augmentés (150 % des besoins caloriques recommandés), et la supplémentation en sel doit être mise en balance avec le risque d'ascite.

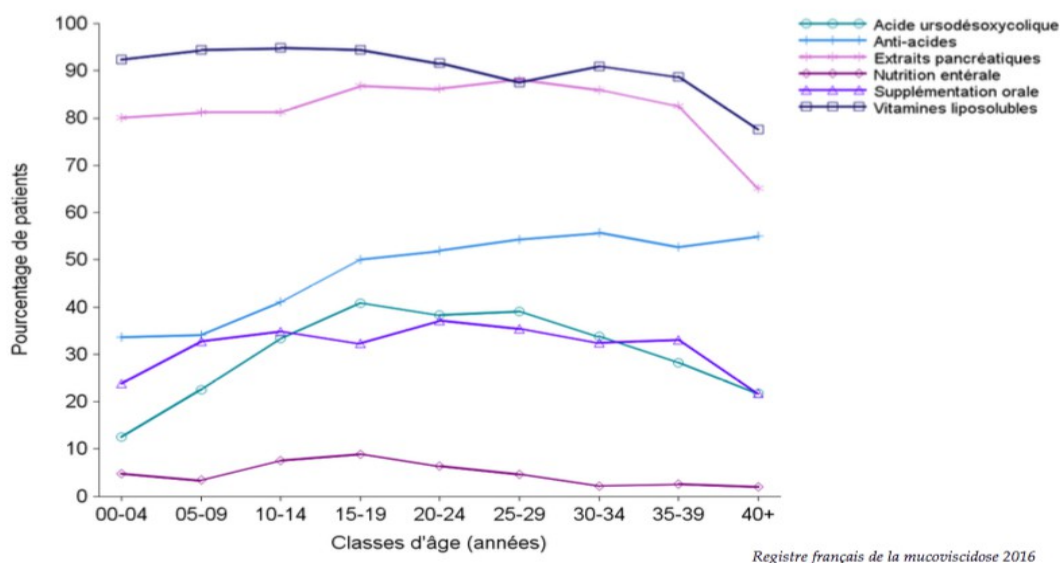
### **Prise en charge des complications :**

En cas de varices oesophagiennes (VO), il n'existe pas de consensus concernant l'indication d'un traitement préventif de l'hémorragie digestive. La majorité des équipes réalise une ligature élastique des VO en cas de VO de grade  $\geq 2$  avec prolongement sous cardinal ou signes de la ligne rouge. Les VO grade 2 ne disparaissent pas à l'insufflation maximale et occupent moins 1/3 de la lumière oesophagienne, sont non confluentes c'est à dire avec intervalle de muqueuse saine. L'efficacité des bêta-bloquants n'a pas été évaluée au cours de la mucoviscidose ; ils sont à priori contre indiqués en raison des effets bêta 2 mimétiques au niveau bronchique (bronchospasme). La dérivation porto-systémique trans-hépatique (*Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt TIPS*) et la dérivation porto-systémique/cave chirurgicale ont été réalisées avec des résultats satisfaisants. En cas d'échec du traitement de l'HTP, la dérivation porto-systémique chirurgicale n'est proposée qu'aux patients sans insuffisance hépatique ni atteinte pulmonaire sévère [35].

La décision de **transplantation hépatique** est discutée au cas par cas par une équipe de transplantation. Elle est difficile au cours de la mucoviscidose, et dépend de la fonction respiratoire, de l'état nutritionnel et du contexte psycho-social du patient. Si l'atteinte hépatique menace le pronostic vital, on propose une transplantation hépatique, isolée en cas d'atteinte pulmonaire modérée ou associée à une transplantation pulmonaire en cas d'insuffisance respiratoire sévère [35].



L'ensemble des thérapeutiques à visée digestive, hépatique et nutritionnelle, par classe d'âge peut être résumé comme représenté sur la figure 10 ci-dessous.



**Figure 10 : Thérapeutiques à visée digestive, hépatique et nutritionnelle, par classe d'âge [4].**

## 6.2 Nouvelles thérapeutiques ciblant CFTR

La prise en charge de la mucoviscidose a connu de réelles avancées ces dernières années, en particulier en termes d'amélioration de la qualité de vie. Depuis 2012, les modulateurs de CFTR, molécules permettant une approche pharmacologique ciblée en fonction du type des mutations, permettent une approche plus spécifique de la maladie.

### *a. Thérapie de la protéine*

Les thérapies innovantes actuelles de réparation de la protéine CFTR reposent sur l'utilisation de petites molécules « chaperonnes » capables pour certaines d'activer la protéine CFTR (traitements potentiateurs) et pour d'autres de guider la protéine jusqu'à son insertion dans la membrane (traitements correcteurs) (Figure 12).

Par criblage haut débit (technique consistant à tester des milliers de molécules sur des échantillons cellulaires et à isoler celles qui sont les plus efficaces pour améliorer la fonction de la protéine CFTR), plusieurs molécules d'intérêt ont été identifiées, à commencer par l'ivacaftor ou Kalydeco®, qui réactive le canal.

- **Traitements potentiateurs**

L'ivacaftor est capable d'augmenter le temps d'ouverture du canal chlore donc de restaurer les mouvements ioniques. Il a fait la preuve de son efficacité clinique chez des patients porteurs d'au moins une mutation G551D (mutation de classe III) et âgés de plus de 2 ans.

- **Traitements correcteurs**

Le lumacaftor permet d'augmenter la quantité de protéine CFTR fonctionnelle à la surface des cellules en limitant sa rétention au niveau du réticulum endoplasmique et sa dégradation. Le lumacaftor en monothérapie a montré de bons résultats lors des études précliniques, en améliorant la sécrétion de chlore au niveau des cellules bronchiques, mais il n'a pas d'efficacité clinique chez les patients homozygotes F508del (mutation de classe II).

- **Association potentiateur-correcteur**

L'association lumacaftor-ivacaftor ORKAMBI® a eu l'approbation de la FDA (Food and Drug Administration) aux Etats-Unis en juillet 2015. En France, elle bénéficie d'une autorisation temporaire d'utilisation depuis décembre 2015. Elle est disponible uniquement à l'hôpital pour les patients âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation F508del. Les résultats sont encourageants avec une amélioration modeste mais significative du VEMS par rapport à un placebo.

L'association d'ivacaftor et du correcteur VX-661 (tezacaftor) a démontré être efficace et bien tolérée (essai clinique de phase III) chez les patients atteints de mucoviscidose âgés d'au moins 12 ans, homozygotes pour la mutation F508del ou porteurs d'une mutation F508del et d'une mutation résiduelle. [12,46]

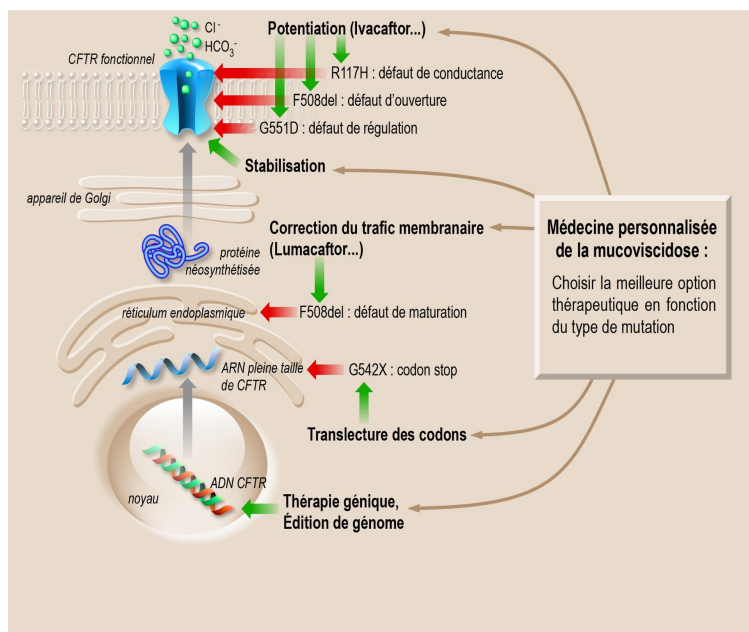
### ***b. Thérapie génique***

La thérapie génique a été envisagée dès 1989 avec la découverte du gène responsable de la mucoviscidose. Le principe est d'introduire une copie normale du gène CFTR (ADN complémentaire produit par RT-PCR à partir d'ARNm de CFTR normal) dans le génome épithélial bronchique afin qu'il soit transcrit et traduit. Pour acheminer le gène normal vers les cellules cibles il est nécessaire d'utiliser des vecteurs. Actuellement il existe deux types de vecteurs : viraux (adénovirus, *adeno-associated virus* [AAV]) et non viraux (lipides cationiques).

Les essais menés sont principalement des essais de phase I/II, incluant des cohortes réduites de patients, et visent à évaluer le mode d'administration du vecteur servant au transfert du gène *CFTR* (instillation nasale, instillation dans les voies aériennes, aérosolisation), le type de vecteurs et son mode d'administration (unique ou répétée). Aucun essai n'a démontré d'effet thérapeutique clinique important et les résultats biologiques associés se sont révélés mitigés : l'expression du gène *CFTR* était transitoire et l'efficacité de transfert de gène relativement faible. Les vecteurs viraux se sont révélés peu efficaces *in vivo* et entraînent une forte immunogénicité et inflammation. Des souches atténuées de virus

responsables de pathologies respiratoires ont été testées in vivo, mais restent encore trop immunogènes. [47]

L'ensemble de ces thérapeutiques peut être résumé comme représenté sur la figure 11 ci-dessous.



**Figure 11 : Les différents modulateurs de la protéine CFTR selon le type de mutation dont elle est l'objet (source : lejournal.cnrs.fr)**

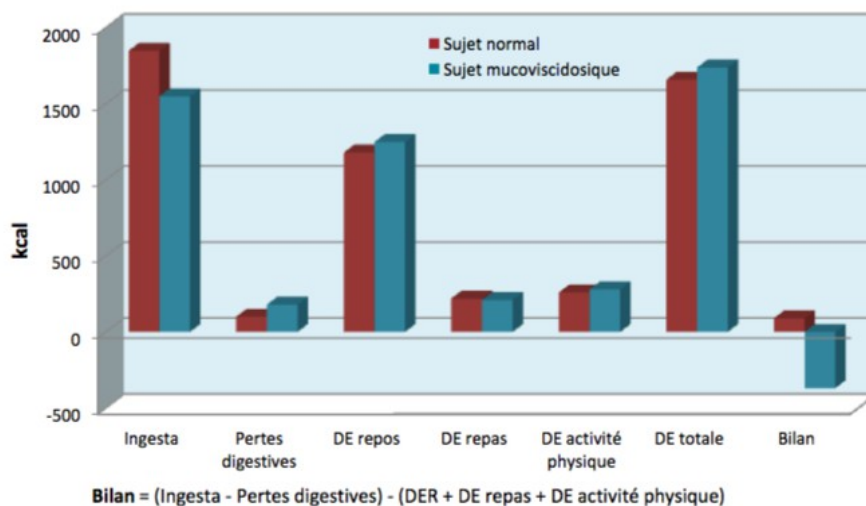
## II. ASPECTS NUTRITIONNELS DE LA MUCOVISCIDOSE

### 1. Physiopathologie de la malnutrition dans la MCV

Un des enjeux majeurs de la prise en charge multidisciplinaire est d'assurer une croissance normale chez l'enfant et l'adolescent puis le maintien d'un bon état nutritionnel chez l'adulte, car l'état nutritionnel est étroitement corrélé à la fonction respiratoire et à la survie des patients [48]. La dénutrition protéino-énergétique est l'état pathologique résultant d'une inadéquation entre les besoins et les apports protéino-énergétiques. Les besoins nutritionnels (en énergie) sont variables d'un patient à l'autre. La prise énergétique est adéquate si la croissance staturo-pondérale est normale chez l'enfant, le développement pubertaire satisfaisant chez l'adolescent et l'IMC supérieur à 18,5 kg/m<sup>2</sup> chez l'adulte.

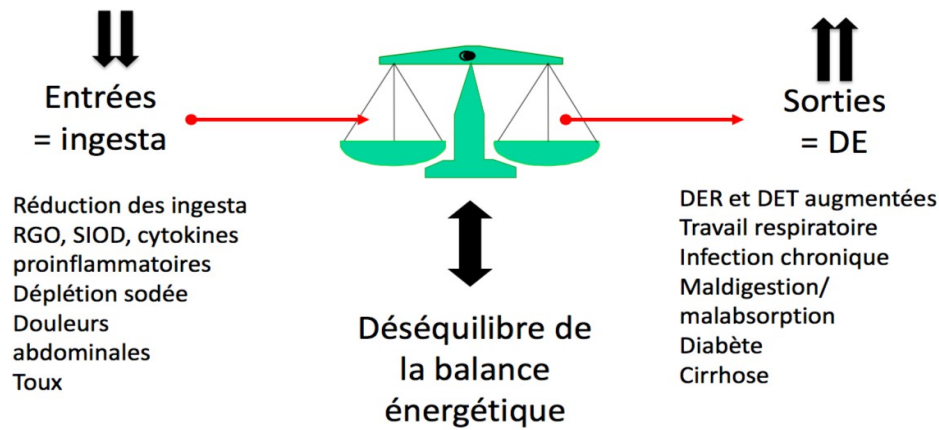
#### 1.1 Facteurs de risque de la malnutrition dans la mucoviscidose

De nombreux facteurs de risque de dénutrition, souvent intriqués, interviennent dans la MCV. Il existe un déséquilibre de la **balance énergétique** en rapport avec une augmentation des pertes digestives et de la dépense énergétique alors que les ingesta sont diminués (Figures 12 et 13).



**Figure 12 : Bilan énergétique au cours de la mucoviscidose (adolescent) [49]**

**DE** : dépense énergétique ; **pertes digestives** : liées à la malabsorption **Bilan** = (ingesta – pertes digestives) – (DER + DE repas + DE activité physique)



**Figure 13 : Déterminants de la balance énergétique dans la MCV**

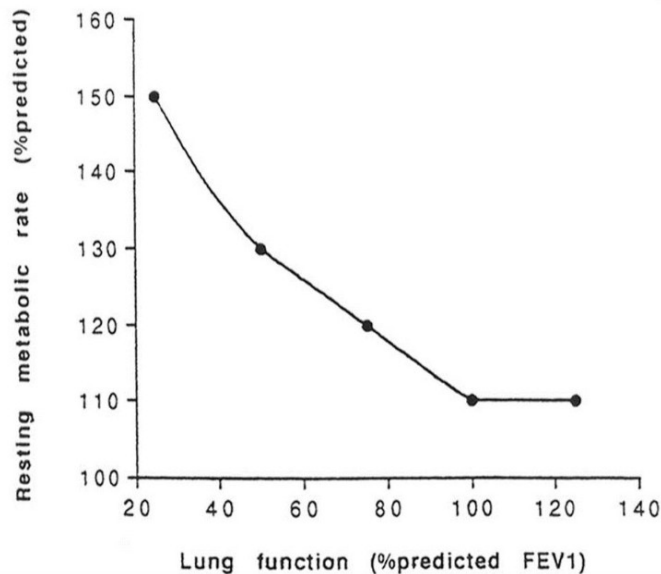
### **a. Dépenses énergétiques**

La dépense énergétique totale (DET) comprend : la dépense énergétique de repos (DER), la thermogénèse et la dépense liée à l'activité physique.

Il existe une **augmentation de la DER** chez l'enfant atteint de MCV, objectivée par les études en calorimétrie indirecte. Cette augmentation de la DER serait secondaire à :

- l'**augmentation du travail respiratoire** et de son coût par dégradation de la fonction respiratoire,
- à l'hypermétabolisme lié à la **surinfection pulmonaire** et à l'**inflammation chronique**,
- et à un effet direct de la **mutation du gène CFTR**. [50]

Fried *et al.* ont montré en 1991 que l'augmentation de la DER était inversement corrélée (relation curvilinéaire) à la dégradation de la fonction respiratoire chez les patients ayant un bon état nutritionnel. Elle semble apparaître pour un VEMS inférieur à 85 % de la normale (Figure 14) [51]. McCloskey *et al.* ont montré chez 27 patients CF ayant une atteinte respiratoire modérée (VEMS égal à 52 % de la théorique) une DER significativement plus élevée que dans le groupe contrôle [52].



**Figure 14: Accroissement de la dépense énergétique de repos (DER, en % des valeurs attendues) en fonction de la dégradation du VEMS (% des valeurs théoriques) chez des enfants atteints de mucoviscidose [51].**

Il existe une relation étroite entre **DER et degré d'inflammation**. Nguyen *et al.* ont montré une corrélation entre l'augmentation de la DER et celle de la concentration plasmatique de TNF- $\alpha$  et de la CRP (C-reactive protein) [53]. Bell *et al.* ont rapporté une diminution significative de la DER, une diminution des marqueurs inflammatoires et une prise de poids après traitement antibiotique d'infections pulmonaires à *Pseudomonas aeruginosa* [54].

L'apparition d'une IP endocrine peut majorer la dépense énergétique. Le lien entre les anomalies de la tolérance au glucose et le retentissement sur la fonction pulmonaire est clairement établi chez les patients présentant un diabète de la MCV : augmentation des exacerbations pulmonaires et du nombre de cures d'antibiotiques par voie intraveineuse, et majoration des infections à *Pseudomonas* et à *Candida* [27].

Les travaux s'intéressant à **l'impact des différents génotypes sur la DER sont contradictoires**. Thompson *et al.*, chez 16 patients atteints de MCV, ont montré que les patients homozygotes F508del avaient une DER significativement plus élevée que les patients ayant un autre génotype [55]. D'autres études n'ont pas retrouvé cette corrélation [51].

Spicher *et al.* ont montré que malgré une augmentation de la DER, la DET n'augmentait pas. Ceci s'expliquant par le fait que les patients CF compenseraient l'augmentation de la DER en diminuant spontanément leur activité physique globale ou via d'autres mécanismes non connus [56].

**Enfin, le coût énergétique de la dépense physique** (énergie dépensée par l'activité physique, quotidienne ou plus intense) est augmenté chez les patients CF et cela au cours de la

marche mais aussi après un effort physique en phase de récupération [57].

### ***b. Pertes énergétiques***

L'**insuffisance pancréatique exocrine** (IPE) est la cause principale de déperdition énergétique et protéique. L'insuffisance de sécrétion en lipase, trypsine et chymotrypsine entraîne un syndrome de maldigestion et de malabsorption des graisses et des protéines. La stéatorrhée s'accompagne d'une malabsorption des vitamines liposolubles (A, D, E, K), de certains oligoéléments (zinc, fer) et des acides gras essentiels. Une carence en vitamine A est rapportée chez 10 à 40 % des patients atteints de MCV. Sa carence est associée à une altération de la fonction pulmonaire et une augmentation des exacerbations pulmonaires [26]. Les vitamines A et E sont des antioxydants majeurs, ayant un rôle prépondérant dans la protection des membranes cellulaires [49]. Il a été rapporté une relation entre le statut en vitamine D et la survenue d'exacerbations [27].

La stéatorrhée n'est pas la seule cause de pertes caloriques fécales. Murphy *et al.* ont montré que les pertes énergétiques fécales chez les patients atteints de MCV étaient représentées pour environ 40% par la stéatorrhée et pour environ 30% par la masse bactérienne fécale. Même en l'absence de stéatorrhée pathologique, les pertes énergétiques fécales étaient estimées à environ 2 kcal par gramme de selles (normale : 0,3 à 0,5 kcal/g) [58]. On peut ajouter à ces pertes fécales, les pertes liées :

- à la malabsorption due au caractère épais et visqueux du mucus intestinal et aux troubles de la motricité digestive ;
- à des perturbations du métabolisme des acides biliaires ;
- à une éventuelle résection étendue du grêle, après chirurgie néonatale pour iléus méconial.

Les pertes peuvent être majorées en cas d'association à une intolérance aux protéines de lait de vache, une maladie cœliaque ou une maladie de Crohn, dont la fréquence est supérieure à celle de la population générale [28].

### ***c. Les ingesta***

La capacité du patient à compenser l'augmentation des pertes et de la dépense énergétique dépend de son appétit et de la qualité et de la quantité de l'alimentation. Powers et al ont montré en 2002 que seulement 11% des enfants atteignaient les recommandations de 120% des apports énergétiques totaux [59]. Les facteurs concourants à la non optimisation des ingesta sont multiples.

L'anorexie est majeure lors des épisodes de surinfection bronchique et au stade

d'insuffisance respiratoire chronique. Il existe un impact nutritionnel des cures d'antibiotiques intraveineuses anti *P. aeruginosa* avec une augmentation significative à J14 du poids, de la masse grasse, du rapport (%) poids/taille et des injecta (% des ANC : Apports Nutritionnels conseillés, apports qui couvrent les besoins de 97% de la population) [61].

Les cytokines pro-inflammatoires type *tumor necrosis factor* sont anorexigènes. Les mécanismes de contrôle de l'appétit sont de mieux en mieux compris. Le noyau arqué de l'hypothalamus postéro-ventral reçoit des signaux périphériques qui activent le système de la pro-opiomélanocortine (POMC) qui stimule la satiété ou le système du neuropeptide Y qui stimule la prise alimentaire. Il semble que des cytokines pro-inflammatoires sécrétées soient capables de stimuler les systèmes de la POMC alors qu'elles exercent un effet inhibiteur sur le neuropeptide Y. De ce fait, la satiété est stimulée et la faim inhibée.

Les douleurs abdominales, la diarrhée, le reflux gastro-oesophagien et les vomissements répétés lors des accès de toux induisent une peur de manger et un inconfort. L'excès d'expectoration et surtout la colonisation bactérienne entraînent une altération du goût. Les atteintes ORL (sinusite, polypose nasale) peuvent également contribuer à la diminution des ingesta.

L'incidence des difficultés alimentaires est jusqu'à deux fois plus importante chez les enfants atteints de mucoviscidose par rapport à ceux indemnes de pathologie chronique, selon les critères retenus [59]. Ces difficultés aggravent l'état nutritionnel souvent précaire et majorent l'anxiété de l'entourage autour des repas et de la prise alimentaire. L'enjeu nutritionnel lié à la pathologie et la pression médicale peuvent induire des attitudes parentales de nourrissage inadaptées qui ne font qu'aggraver les difficultés. Une origine psychologique des troubles avec anorexie d'opposition peut apparaître, souvent au moment de la diversification, en réponse à une situation difficile vécue par l'enfant. [34]

## **1.2 Conséquences de la malnutrition sur l'évolution de la MCV**

L'altération chronique de la balance énergétique aboutit à un ralentissement de la croissance pondérale, puis après plusieurs mois de déficit, de la croissance staturale [17].

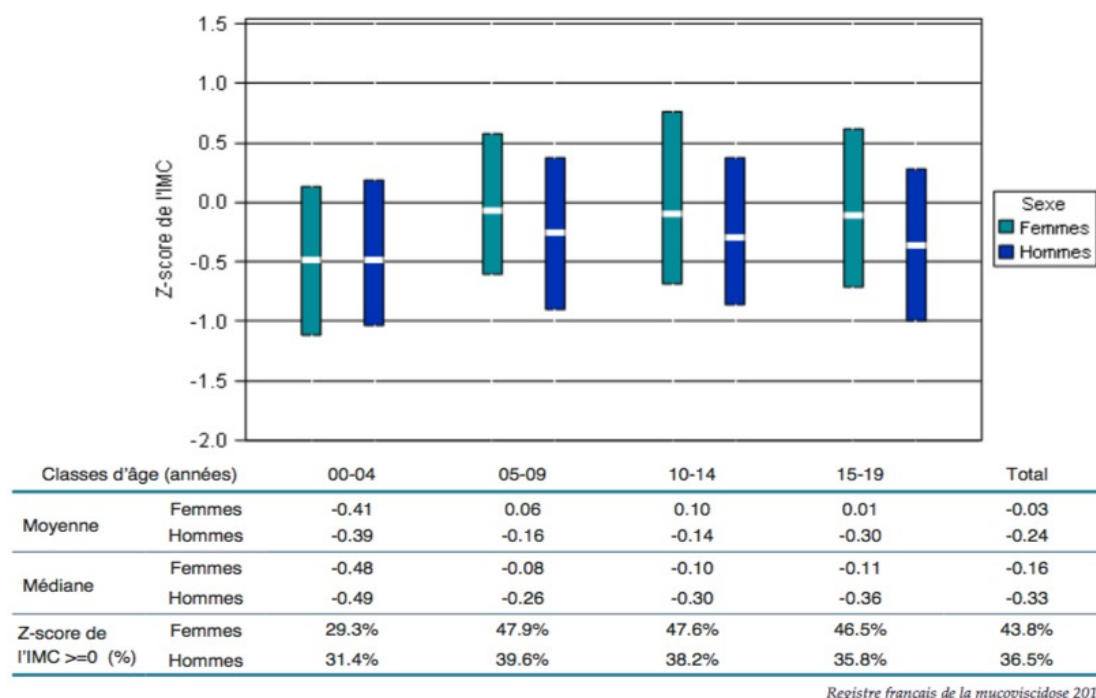
L'état nutritionnel est étroitement corrélé à la fonction respiratoire et à la survie des patients. [42,48,61]. Des études longitudinales ont montré qu'une prise en charge dès la période néonatale était associée à une amélioration de la survie et à un meilleur pronostic respiratoire et nutritionnel à long terme. L'état nutritionnel à 2 ans est un facteur pronostique majeur de l'atteinte respiratoire à 6 ans [62].



## 2. Fréquence et caractéristiques de la malnutrition dans la MCV

L'état nutritionnel chez les enfants atteints de mucoviscidose varie selon les pays, les tranches d'âges et les critères choisis. En France, chez les enfants âgés de 0 à 19 ans, seuls 43,8% des filles et 36,5% des garçons ont un z-score de l'IMC supérieur à 0 (Figure 15) [4].

Deux périodes sont particulièrement à risque : la phase de croissance rapide chez l'enfant d'âge préscolaire et la période pubertaire avec le risque d'apparition de troubles des conduites alimentaires et le risque de minéralisation osseuse [63].



**Figure 15 : Z-score de l'IMC chez les enfants, par classe d'âge selon le sexe (d'après le registre français de 2016 de la mucoviscidose [4])**

## 3. Evaluation et surveillance de l'état nutritionnel

### 3.1 Modalités de surveillance

À chaque visite, l'anthropométrie est évaluée (poids, taille, indice de masse corporelle (IMC) après 2 ans) et est soit reportée en percentile sur les courbes de références nationales les plus récentes pour l'âge et le sexe [64, 65], soit évaluée en Z-scores sur des tables de référence. Les **marqueurs de dénutrition** n'ont rien de spécifique dans la mucoviscidose. Un IMC inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile pour l'âge et le sexe impose un examen clinique recherchant des signes de dénutrition.

Un outil d'évaluation du risque nutritionnel chez l'enfant atteint de MCV âgé de 2 à 20 ans a été validé et publié par Mc Donald C. en 2007 [66].

### 3.2 Objectifs

L'objectif chez un nourrisson diagnostiqué est d'atteindre un état nutritionnel normal à l'âge de 2 ans (poids idéal pour la taille au 50ème percentile). De 2 à 18 ans, l'objectif est le maintien d'un IMC au 50ème percentile [63].

## 4. Prise en charge nutritionnelle

### 4.1 Approche nutritionnelle préventive - Optimisation des ingesta et des apports caloriques

Les apports énergétiques sont variables de 110 à 200% des recommandations pour l'âge et le sexe. Ce sont les apports qui permettent une croissance normale [26] (Tableau IV).

Chez le **nourrisson**, l'allaitement maternel exclusif est recommandé à chaque fois que possible. Il permet une croissance satisfaisante et diminue le nombre d'infections à *Pseudomonas aeruginosa* jusqu'à l'âge de 2 ans [67] par transfert de facteurs immunologiques maternels spécifiques (en particulier les immunoglobulines A sécrétées : 0,5 à 1 G/L à J4 de vie) et non spécifiques. En absence d'allaitement maternel, il n'y a pas d'intérêt des hydrolysats de protéines de lait de vache (HPLV) [68].

Les indications des HPLV sont les cas de résections intestinales (sur iléus méconial), de dénutrition ou d'intolérance aux protéines de lait de vache. Dans les autres cas, on choisira un lait infantile standard, en privilégiant ceux enrichis en triglycérides à chaînes moyennes, plus ou moins associé à la prise d'extraits pancréatiques.

L'enrichissement (du lait maternel ou du lait artificiel) est non systématique si l'état nutritionnel est normal et la croissance régulière. Il peut se faire en concentrant jusqu'à 1-1,2 kcalories/mL (hydrates de carbones : 10-12g/100mL, lipides:5g/100mL). La diversification alimentaire se fait à l'âge habituel (soit 4 mois résolus) selon les mêmes principes.

Chez le **jeune enfant**, on recommande 3 repas et 2 collations. Il peut être utile de rédiger un projet d'accueil individualisé pour l'école. Des séances d'éducation thérapeutique sont proposées aux parents et aux enfants par les diététiciennes afin : de repérer les aliments caloriques et riches en graisse, d'adapter la posologie des extraits pancréatiques, d'évaluer l'adéquation des apports aux besoins et de fournir des conseils pratiques. La prise en charge pluridisciplinaire faisant intervenir médecin, diététicien et psychologue doit veiller à prévenir toute attitude de *forcing* alimentaire [34].

**Tableau IV : Apports énergétiques selon l'âge** (d'après ESPEN-ESPGHAN-ECFS [26])

Age	Energy target	Detail
Infants and children ≤2 years	110%–200% of energy requirements for same-age healthy infants and children	Energy intake should be adapted to achieve normal weight- and length-for-age percentiles [29,63,82].
Children 2–18 years	110%–200% of energy requirements for same-age healthy children	Energy intake should be adapted to achieve target BMI percentile tailored to one-year age intervals [27,29,82].
Adults >18 years	110%–200% of energy requirements for same-age healthy population to maintain BMI targets	Energy intake should be adapted to achieve BMI targets [29,82].

La supplémentation **sodée** doit être de 1 à 2 mmol/kg/jour chez les nourrissons entre 0 et 6 mois, et jusqu'à 7 mmol/kg/jour dans certaines conditions : enfants vivants dans des zones chaudes, en cas de majorations des pertes, de vomissements, de fièvre, de diarrhée de tachypnée, ainsi que les porteurs de stomies.

Le lait maternel contenant moins de 7 mmol/L de sodium et le lait artificiel moins de 15 mmol/L, tous les nourrissons reçoivent une supplémentation en sel en petites quantités réparties sur la journée, diluée dans l'eau ou le lait.

Durant l'enfance, il est recommandé un régime riche en sel, voire une supplémentation en chlorure de sodium administrée sous forme de gélules ou, chez l'enfant plus petit, en employant une solution de réhydratation orale. Les apports sont majorés en cas de fièvre, d'exercice, de températures élevées.

La mesure de la fraction d'excrétion du sodium, devant être comprise entre 0,5 et 1,5% est un bon outil d'évaluation. En pratique, on mesure le rapport natriurèse sur créatininurie qui doit être compris entre 17 et 52 mmol/mmol.

Les apports **lipidiques** doivent représenter 35% de l'apport énergétique total en privilégiant les matières grasses végétales riches en acides gras essentiels (W6 : acide linoléique et W3 : acide alpha linoléique).

Les apports **protéiques** souhaitables sont discutés avec sans doute une nécessité de les majorer en raison de la perte azotée due à l'insuffisance pancréatique exocrine. Dans les dernières recommandations, 20% des apports énergétiques doivent être sous forme de protides, soit 18 à 22 kcal/kg/j ; contre 10% chez les enfants non malades soit 10g par jour avant 2 ans puis 0,8g/kg/j.

La supplémentation en extraits pancréatiques **EP** gastro-protégés débute dès le diagnostic d'IPE et la posologie est adaptée au contenu en lipides des repas et des collations (500 à 4000 IU lipase / gramme de lipide, sans dépasser les recommandations de 10 000 UI lipase/kg/j).

La supplémentation en vitamines liposolubles (A, E, D et K) est administrée au cours d'un repas avec des EP selon les recommandations (Tableau V) [26] ; les dosages sériques au moins annuels permettent ensuite d'adapter la posologie et de vérifier l'observance.

Une carence en calcium est possible en cas de MCV, elle résulte de la carence en vitamine D (vitamine liposoluble), d'apports en calcium faibles et de la malabsorption gastro-intestinale. Les apports en calcium doivent être évalués au moins une fois par an et comparés aux recommandations de European Food Safety Authority (EFSA) [69]. Les apports en aliments riches en calcium devront alors être augmentés et si nécessaire une supplémentation calcique pourra être ajoutée.

Une supplémentation en oligoéléments (fer, zinc, sélénium, magnésium) n'est prescrite qu'en cas de carence démontrée. [26, 63]

**Tableau V : Conférence de consensus sur les vitamines liposolubles chez les patients insuffisants pancréatiques atteints de CF (d'après ESPEN-ESPGHAN-ECFS [26])**

Vitamin	Supplementation	Serum reference values and monitoring frequency
<b>Fat-soluble vitamins</b>		
Vitamin A	Amounts dependent on serum values, and supplement form:  <b>Retinol (preformed):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Start low</li> <li>Adapt rapidly to target normal serum reference range</li> </ul> <b>Beta carotene (provitamin A):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Prescribe 1 mg/kg/day (maximum 50 mg/day) for 12 weeks</li> <li>Follow with maintenance dose (maximum 10 mg/day)</li> </ul>	Normal reference range provided by the laboratory processing the sample  Monitor annually and 3–6 months after a dosage change. Also test when pregnancy is considered.
Vitamin D	Dependent on serum values, which vary with dietary intake and sun exposure: <ul style="list-style-type: none"> <li>Starting dose of D3 (cholecalciferol)  <ul style="list-style-type: none"> <li>Infants 400 IU/day (advance to upper limit of 1000 IU/day)</li> <li>All others 800 IU/day (advance to upper limit of 2000 for children 1–10 years, and 4000 IU/day for older)</li> </ul> </li> <li>Maintenance dose: adapt to annual serum values, preferably measured at the end of dark months</li> </ul>	Serum-25 (OH) D minimum 20 ng/mL (50 nmol/L)  Monitor annually, and check 3–6 months after a dosage change
Vitamin E (tocopherols)	$\alpha$ -tocopherol dosing: 100–400 IU/day 50 IU/day for infants < 12 months (1 mg = 1.49 IU)	Plasma $\alpha$ -tocopherol:cholesterol ratio > 5.4 mg/g Monitor annually, and check 3–6 months after a dosage change
Vitamin K	Vitamin K <sub>1</sub> <ul style="list-style-type: none"> <li>Infants: 0.3–1.0 mg/day</li> <li>Older children and adults: 1–10 mg/day</li> </ul>	Routine biochemical measurement not widely available
<b>Water-soluble vitamins</b>		
Folic acid	Women planning to become pregnant, and during first trimester of pregnancy: 400 $\mu$ g/day	
Vitamin B <sub>12</sub>	May need supplementation after extensive ileal resection. When deficient: 100 $\mu$ g/month, intramuscular injection	
Vitamin C	Supplement only when nutritional intake is insufficient	

Abbreviation: 25(OH)D = 25-hydroxyvitamin D.

## 4.2 Support nutritionnel

Les indications d'une intervention nutritionnelle reposent sur une baisse du poids pour la taille avant 2 ans, puis sur un infléchissement de l'IMC en percentile ou du Z-score. Les étiologies autres que la carence d'apports doivent être éliminées.

Le niveau d'intervention dépend de l'âge et du statut nutritionnel (Tableau VI) [26]. Les conseils diététiques et comportementaux sont indiqués dès lors que le patient est en situation de « risque nutritionnel » ou lors de dénutrition peu sévères. La prise en charge combine les interventions de la diététicienne et de la psychologue. La consultation diététique apprécie les apports et essaie d'améliorer les ingesta par le choix d'aliments hypercaloriques et le fractionnement des repas. Les études ont montré que fournir aux parents des stratégies comportementales et une éducation nutritionnelle était plus efficace dans l'amélioration des apports énergétiques et de la croissance, que l'étude nutritionnelle seule [59,70,71].

Les compléments nutritionnels oraux (CNO) sont recommandés en cas d'échec de la prise en charge précédente. Ils ne doivent pas remplacer les repas habituels et l'indication doit être réévaluée régulièrement. 4 études randomisées ont évalué le bénéfice des CNO [72]. Deux ont montré une prise pondérale significative mais 2 autres ne l'ont pas objectivé.

En cas d'échec de ces techniques et de persistance de la dénutrition, la nutrition entérale par voie nasogastrique ou par gastrostomie est indiquée. Continue nocturne ou en bolus diurne, elle a montré son efficacité sur l'amélioration de la prise pondérale et le statut nutritionnel, avec un bénéfice stoppé à l'arrêt. Il manque encore des études contrôlées permettant de préciser les modalités optimales de réalisation de cette technique (types de produits, modalités de prescription et de sevrage). Les dernières recommandations [26] privilégient l'usage de produits polymériques.

La NE nécessite une éducation et une surveillance, en particulier de la tolérance digestive du produit choisi (polymérique ou semi-élémentaire) et glucidique.

La nutrition parentérale n'est pas recommandée en routine à cause du risque de complications, de la difficulté d'administration et du coût élevé. Elle est réservée à des indications particulières : soit quand la voie entérale ne peut être utilisée, soit en cas d'échec de la NE [26].

**Tableau VI : Support nutritionnel chez les patients CF : recommandations (d'après ESPEN-ESPGHAN-ECFS [26])**

Nutritional status and intervention	Decision point for intensified nutritional support		
	Infants ≤ 2 years	Children 2–18 years	Adults > 18 years
Normal nutritional status: <b>Preventive nutritional counseling</b>	Weight and length ≥ 50th percentile	BMIP ≥ 50th percentile	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BMI: 18.5 to 22 (for females) 18.5 to 23 (for males), or</li> <li>• No weight loss</li> </ul>
Special nutritional support for impaired nutritional status: <b>Diet modification and/or oral nutrition supplements</b>	Failure to thrive: weight and length 10th to 50th percentile	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BMIP 10th to 50th, or</li> <li>• Weight loss in previous 2–4 months, or</li> <li>• No weight gain in previous 2 months</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BMI &lt; 18.5, or</li> <li>• Weight loss of 5% in previous 2 months</li> </ul>
Persistent undernutrition: <b>Enteral tube feeding</b>	Persistent failure to thrive weight and length < 10th percentile	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Persistently low BMIP (BMIP &lt; 10th), or</li> <li>• Weight loss of 2 percentile points since last visit and stunting of growth</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Persistently low BMI (BMI &lt; 18.5), or</li> <li>• Continuing weight loss (&gt;5%) and stunting of growth</li> </ul>

Abbreviations: BMI, Body Mass Index in kg/m<sup>2</sup>; BMIP: Body Mass Index percentile.

Les stimulants de l'appétit, l'hormone de croissance et les probiotiques n'ont pas d'indication en routine, faute d'études suffisantes.

Au total, il semble que l'approche comportementale ne présente pas de bénéfice évident et que les CNO soient à privilégier devant un déficit pondéral modéré. Si le déficit est plus marqué, la nutrition entérale est bénéfique tant sur la reprise pondérale que sur les paramètres de la fonction respiratoire.

L'ensemble des paramètres et facteurs influençant l'état nutritionnel sont représentés sur la figure 16.

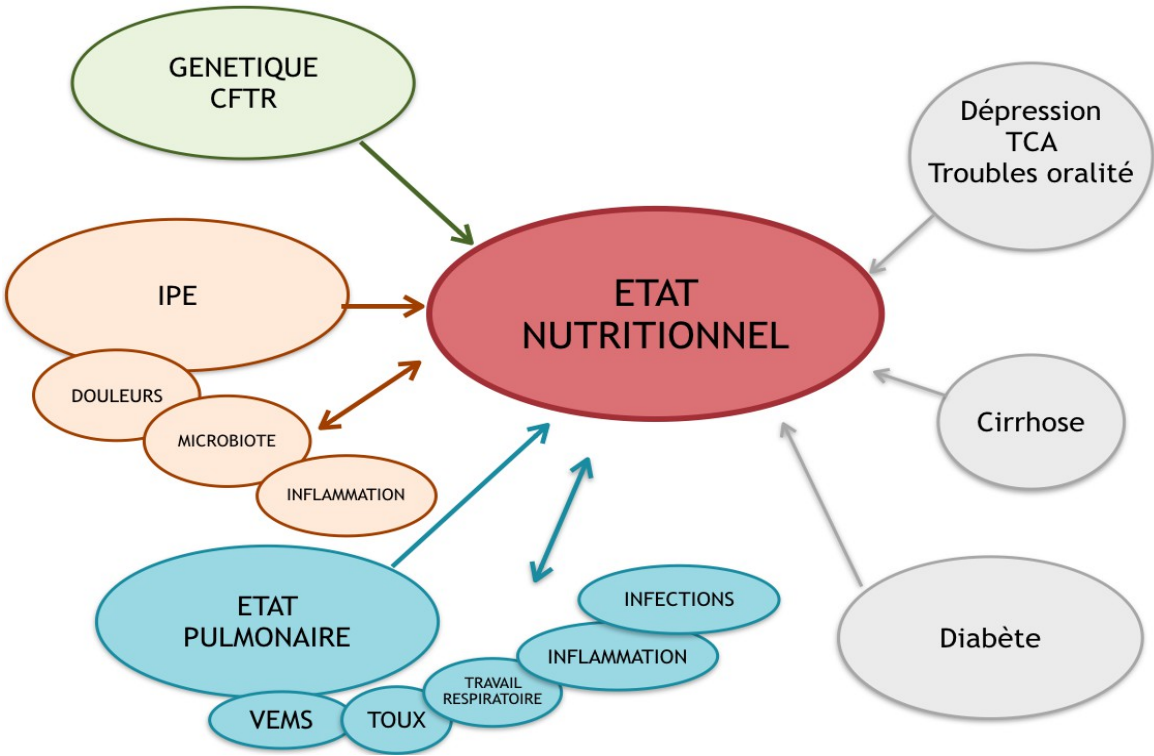


Figure 16. Mécanismes de la dénutrition dans la mucoviscidose

### III. JUSTIFICATION DE L'ETUDE ET OBJECTIFS

#### 1. Justification de l'étude

L'origine de ce travail de thèse était la volonté d'étudier les paramètres nutritionnels des enfants dénutris ou à risque de dénutrition suivis au CRCM de Bordeaux et donc atteints de mucoviscidose, pathologie connue comme étant pourvoyeuse de dénutrition et dont la correction est connue comme un facteur pronostique.

Peu d'études similaires existent en pédiatrie, soulevant ainsi plusieurs questions :

Quel est réellement le statut nutritionnel de ces enfants ? Leurs apports nutritionnels sont-ils conformes aux recommandations ? Quel est l'impact des différents supports nutritionnels sur la croissance staturo-pondérale ?

#### 2. Objectifs

L'**objectif principal** s'intéressait aux paramètres nutritionnels chez les patients du CRCM pédiatrique de Bordeaux à risque nutritionnel ou dénutris. Il s'agissait de décrire dans cette population particulière les apports nutritionnels quantitatifs et qualitatifs et de voir s'ils atteignaient les objectifs nutritionnels fixés par les recommandations, de manière générale puis par sous groupes en fonction du type de soutien nutritionnel (sans supplémentation, compléments nutritionnels oraux CNO et nutrition entérale NE).

Les **objectifs secondaires** étaient :

- de décrire cette population à risque nutritionnel (génétique, fonction respiratoire, statut d'insuffisance ou de suffisance pancréatique exocrine, opothérapie) ;
- de décrire les apports caloriques quantitatifs et qualitatifs en fonction de l'âge, en les classant par sous groupe : 2-6 ans, 7-11 ans et plus de 12 ans ;
- et d'évaluer l'impact de la mise en place d'un soutien nutritionnel (CNO, NE) à un an sur l'état nutritionnel.



## **IV. MATERIEL ET METHODES**

### **1. Type et lieu de l'étude**

Il s'agissait d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique. La période d'inclusion s'étendait aux enquêtes nutritionnelles réalisées entre Janvier 2014 et Septembre 2017.

L'étude était réalisée au CRCM de l'hôpital des enfants de Bordeaux qui se situe sur le site Pellegrin du Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux. Le CRCM pédiatrique assure le suivi de 165 enfants originaires de la région Nouvelle-Aquitaine. Il est coordonné par des équipes pluridisciplinaires hospitalières et en ville : médecins, infirmières, kinésithérapeutes, diététiciens, psychologues etc.

### **2. Critères d'inclusion**

Nous avons inclus dans cette étude les patients âgés de 2 à 18 ans dénutris ou à risque nutritionnel, suivis au CRCM pédiatrique de Bordeaux et pour lesquels ont donc été réalisées des enquêtes nutritionnelles sur prescription médicale à partir de Janvier 2014.

### **3. Recueil de données**

Le recueil de données a été effectué à partir des dossiers des patients contenus dans le logiciel informatique spécifique Mucodoméos.

Les données démographiques et relatives à la mucoviscidose recueillies étaient :

- la date de naissance, l'âge et le sexe.

Trois tranches d'âges étaient définies : 2-6 ans, 7-11 ans et plus de 12 ans.

Le sex-ratio représente le rapport du nombre de garçons sur le nombre de filles. Il était exprimé sous forme de rapport (1/x).

- le type de mutation, la présence d'une insuffisance pancréatique exocrine ou non, la quantité quotidienne d'extraits pancréatiques, les résultats des explorations fonctionnelles respiratoires (en particulier le VEMS : volume expiratoire maximal par seconde).

Les données anthropométriques recueillies étaient :

- le poids et la taille (avec les Z-scores poids et taille),
- l'indice de masse corporelle (IMC) avec le Z-score de l'IMC.

Les enfants étaient mesurés et pesés à chaque hôpital de jour pour bilan annuel, avec une approximation de 0,5 cm et de 0,1 kg respectivement. Pour le poids, des balances électroniques étaient utilisées, les enfants étaient pesés sans leurs vêtements.

Les données anthropométriques (déviations standard du poids et de la taille, l'IMC, le Z-score de l'IMC) étaient calculées grâce au logiciel Epinut [73], permettant ainsi d'avoir des données fiables et standardisées sans erreur de recueil sur les courbes. Ce logiciel a été créé par le Pr Hankard (pédiatre au CHU de Tours), afin de permettre le dépistage de la dénutrition chez les enfants hospitalisés. La taille et le poids étaient évalués en déviation standard selon les courbes de croissance de référence françaises de Sempé et Pédrón [74]. L'IMC était le rapport entre le poids (en kilogramme) sur la taille (en mètre) au carré.

Chez l'enfant, les valeurs de référence de l'IMC varient physiologiquement en fonction de l'âge. Ainsi, il n'est pas possible de se reporter, comme chez l'adulte, à une valeur de référence unique de l'IMC. Les courbes de référence françaises de Rolland-Cachera *et al.* [65] représentant, pour chaque sexe, les valeurs d'IMC en fonction de l'âge permettent de suivre l'évolution de la corpulence au cours de la croissance.

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

Le **Z-score de l'IMC** est égal à la différence entre l'IMC observé (IMCo) et la médiane de la population de référence pour l'âge et le sexe (IMCM), divisée par l'écart type de la population de référence pour l'âge et le sexe (E.T.), soit :  $(IMCo - IMCM) / E.T.$  Pour une meilleure précision, l'IMC n'étant pas normalement distribué, il faut calculer les Z-scores en utilisant une méthode de lissage [75]. Un Z-score IMC inférieur à 0 définissait le risque nutritionnel, selon les recommandations de l'*ESPEN-ESPGHAN-ECFS* [26]. Un Z-score IMC  $\geq 0$  définissait les enfants non à risque nutritionnel.

Les données nutritionnelles recueillies étaient :

- les enquêtes nutritionnelles sur 3 jours (voir explications plus bas),
  - les compléments nutritionnels oraux (CNO),
  - la nutrition entérale (NE) sur gastrotomie,
  - les apports en macronutriments (protides, lipides et glucides),
  - les apports énergétiques totaux (AET),
- le pourcentage de calories apporté par rapport aux apports nutritionnels conseillés (ANC) pour l'âge et le sexe [76].

Les diététiciens des prestataires de services réalisaient des *enquêtes nutritionnelles* à domicile sur trois jours consécutifs (visite à domicile le premier jour puis recueil par les parents les deux autres jours) tous les 3 à 6 mois. Ces recueils comprenaient l'ensemble des apports alimentaires correspondant à l'ensemble des repas et collations journaliers ainsi que les différentes suppléments nutritionnelles et médicamenteuses. Le contenu des aliments en protides, glucides, lipides, vitamines et oligoéléments était calculé à l'aide de la table de composition CIQUAL. Il s'agit d'une base de données de référence sur la composition nutritionnelle des aliments gérée et mise à disposition gratuitement sur internet via le site CIQUAL par l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). Elle fournit les teneurs en lipides, acides gras, glucides, sucres, protéines, sel, vitamines et minéraux de plus de 2800 aliments, représentatifs de ceux consommés en France. Il s'agit d'une des tables les plus complètes en Europe. [77]

Les prestataires utilisaient une application créée en 2012 permettant notamment de calculer l'apport énergétique journalier, en fonction des repas, des compléments énergétiques et des enzymes pancréatiques (Annexe n°1).

Les apports en macronutriments étaient exprimés en gramme par kilogramme et par jour (g/kg/j), en kcal par kilogramme et par jour (kcal/kg/jour) et en pourcentage des apports

énergétiques totaux.

Les AET étaient exprimés en kcal/kg/jour et représentaient la somme des apports alimentaires spontanés et des éventuels apports du soutien nutritionnel (CNO ou NE).

Le suivi des recommandations était défini par : des apports journaliers totaux de 110% des apports nutritionnels recommandés pour l'âge, le sexe et pour un niveau d'activité physique moyen, dont 35% sous forme de lipides et 20 % sous forme de protéides [26].

Nous avons retenu comme apports nutritionnels recommandés [76] :

- 90 kcal/kg/jour entre deux et six ans,
- 75 kcal/kg/jour entre sept et onze ans,
- 60 kcal/kg/jour à partir de 12 ans.

L'ensemble des données (démographiques, anthropométriques et nutritionnelles) ont été compilées au sein d'un fichier anonymisé Excel<sup>TM</sup>. Les ressources utilisées afin de remplir ce fichier ont été le dossier informatique Mucodomeos qui est un logiciel métier spécifique à la mucoviscidose, permettant le suivi médical des patients. Appartenant à l'association Vaincre La Mucoviscidose, il est mis gracieusement à disposition des CRCM du CHU de Bordeaux. Il comporte les observations médicales, les différents comptes rendus d'hospitalisation, de consultation, les résultats des bilans biologiques, radiologiques et des explorations fonctionnelles respiratoires.

#### **4. Déroulement de l'étude**

Nous avons retenu les données anthropométriques et nutritionnelles recueillies lors de la première visite de chacun des enfants pour le calcul du Z-score IMC et pour l'évaluation des apports nutritionnels.

L'évolution des médianes des Z-scores IMC dans chaque groupe (SS, CNO, NE) entre consultation n°1 (T0) et consultation n°2 (T1) était calculée en prenant comme valeurs : le Z-score au moment de la première enquête nutritionnelle et celui d'une consultation à 12 mois plus ou moins 3 mois pour chaque enfant. La variation du Z-score entre l'IMC de la consultation 1 et l'IMC de la consultation 2 était calculée.

Enfin, nous avons étudié l'influence d'autres paramètres sur l'état nutritionnel (âge, VEMS, % des AET recommandés, part des lipides) en comparant le delta du Z-score IMC entre T0 et T1 dans 2 groupes : le premier constitué des patients ayant une diminution du Z-score IMC à T1 et le deuxième constitué des patients ayant un Z-score IMC stable ou augmenté à T1.

## **5. Analyse statistique**

Concernant l'analyse descriptive, les résultats étaient présentés sous forme de médianes [minimum – maximum] et de pourcentage (nombre). Les résultats étaient rendus comme tels dans les figures et tableaux.

Le modèle statistique utilisé pour comparer les médianes des échantillons était une analyse de variance ou ANOVA.

Pour comparer l'évolution des Z-scores IMC médians à T0 et T1, le test de Student (Two-Sample t-test) a été utilisé.

## **6. Ethique**

S'agissant d'une étude observationnelle rétrospective non interventionnelle, l'étude n'a pas été soumise à l'approbation d'un comité de protection des personnes.

## V. RESULTATS

### 1. Analyse descriptive

Un total de **54 patients** à risque nutritionnel suivis au CRCM de Bordeaux ont été inclus dans l'étude et ont eu un bilan nutritionnel à T0 et à 1 an. Le sex-ratio était de 1/0,8. L'âge médian était de 10,1 ans [2,4 – 17,4]. Dans notre population, 13,0 % (7) des enfants ne recevaient pas de supplémentation nutritionnelle (Groupe SS), 66,7 % (36) recevaient des compléments nutritionnels oraux (Groupe CNO) et 20,3 % (11) bénéficiaient d'une nutrition entérale (Groupe NE).

Par ailleurs, les patients étaient répartis pour 16,7 % (9) dans la tranche d'âge 2-6 ans, 44,4 % (24) dans la tranche d'âge 7-11 ans et 38,9 % (21) dans la tranche d'âge des plus de 12 ans. Dans ces tranches d'âge, l'âge médian était respectivement de 5,1 ans [2,4 – 6,3], de 9,2 ans [7,0 – 11,2] et 13,1 ans [12,1 – 17,4]. Le VEMS médian était respectivement de 98 % [82 – 128], de 81 % [35 – 114] et de 86 % [41 – 116], avec une différence significative entre la tranche d'âge des 2-6 ans et celle des 7-11 ans ( $p= 0,02$ ). Le Z-score IMC médian était respectivement de -0,8 [-1,3 – 0], de -0,4 [-2,5 – 0,9] et de -0,6 [-1,5 – 0,1], sans différence significative entre les 3 tranches d'âge.

Les caractéristiques des 54 patients et des sous-groupes sont décrites dans le tableau VII. Il n'y avait pas de différence significative entre les sous-groupes (SS, CNO, NE).

Nous avons analysé **54 bilans nutritionnels** réalisés à **T0** par les diététiciennes des prestataires de service sur la période allant de Janvier 2014 à Septembre 2017, soit un bilan nutritionnel par enfant. Nous disposions également de 54 bilans nutritionnels à 1 an (T1), n'entrant pas dans l'analyse des apports nutritionnels, soit 108 bilans au total.

## Tableau VII. Caractéristiques générales de la population

Groupe SS = Sans supplémentation ; Groupe CNO = Compléments nutritionnels oraux ; Groupe NE = Nutrition entérale.  
Génétique : DF/DF : homozygote F508del ; DF/M : hétérozygote composite F508del/autre mutation ; M1/M2 : 2 mutations différentes, autres que F508del. VEMS = Volume expiratoire maximale par seconde. IPE = Insuffisance pancréatique exocrine. NS= Non significatif. n= effectif.

	TOTAL (n= 54)	Groupe SS (n= 7)	Groupe CNO (n= 36)	Groupe NE (n= 11)	p-value différence entre les groupes
<b>Age médian</b>	10,1 [2,4 – 17,4]	11,1 [8,5 – 14,9]	9,4 [2,4 – 17,4]	10,7 [6,2– 14,3]	NS
<b>Sex-ratio</b>	1/0,8	1/1,3	1/1	1/0,8	NS
<b>Génétique % (n)</b>					
DF/DF	72,2 (39)	71,4 (5)	69,4 (25)	81,8 (9)	NS
DF/M	24,1 (13)	0 (0)	30,6 (11)	18,2 (2)	
M1/M2	3,7 (2)	28,6 (2)	0 (0)	0 (0)	
<b>VEMS (% de la théorique) médian</b>	80 [35 – 128]	82 [41 – 111]	81 [35 – 128]	78 [48 – 114]	NS
<b>IPE % (n)</b>	94,4 (51)	85,7 (6)	94,4 (34)	100 (11)	NS
<b>Enzymes pancréatiques (U/kg/jour) médiane</b>	6250 [203 – 12 097 ]	6731 [6000 – 9375]	6330 [417 – 12 097]	6250 [203 – 9929]	-
<b>Z-score IMC médian</b>	-0,5 [-2,5 – 0,9]	-0,6 [-1,5 – 0,3]	-0,5 [-1,7 – 0,3]	-0,6 [-2,5 – 0,9]	NS
<b>Z-score IMC &lt; 0 % (n)</b>	77,8 (42)	85,7 (6)	75,0 (27)	81,8 (9)	-

## 2. Apports énergétiques totaux et macronutriments - Comparaison aux recommandations

Sur l'ensemble de notre population, les apports énergétiques totaux (AET) médians étaient de 82,6 kcal/kg/jour [41,5 – 149,9] et représentaient 113 % [69 – 200] des AET recommandés.

Au total, 42,6 % (23) des enfants n'atteignaient pas le minimum de 110 % des AET recommandés.

Sur l'ensemble des patients, les apports glucidiques médians étaient de 9,7 g/kg/jour [4,5 – 18,6]. Les apports protidiques médians étaient de 3,3 g/kg/jour [1,5 – 6,1]. Les apports lipidiques médians étaient de 3,3 g/kg/jour [1,5 – 6,2], avec 1,1 g/kg/jour [0,3 – 1,7] d'acides gras saturés.

Au total, 65 % (35) des enfants atteignaient le minimum de 35 % d'apports provenant des lipides et 17 % (9) atteignaient le minimum de 20 % d'apports provenant des protéines.

Les enfants ayant un Z-score IMC < 0, soit 78 % (42) des enfants, consommaient 82,6 kcal/kg/jour [43,2 – 149,9] avec une médiane de 113,6 % [68,8 – 199,9] des AER et seuls 38 % n'atteignaient pas le minimum de 110 % des AET recommandés. Les enfants ayant un bon état nutritionnel (Z-score IMC ≥ 0) consommaient 82,3 kcal/kg/jour [41,5 – 108,2] avec une médiane de 111,6 % [69,1 – 144,3] des AER.

**Tableau VIII. Pourcentage des apports énergétiques recommandés (AER) en fonction du Z-score IMC.**

TOTAL (n=54)	≥ 110% AER (n= 31)	< 110% AER (n= 23)	TOTAL
Z-score IMC ≥ 0 (n=12)	41,7 (5)	58,3 (7)	22,3 (12)
Z-score IMC < 0 (n=42)	61,9 (26)	38,1 (16)	77,8 (42)
TOTAL	57,4 (31)	42,6 (23)	

- **En fonction du type de soutien nutritionnel** (Figure 17, Figure 18 et Tableau IX en annexe n°2)

En fonction du soutien nutritionnel, la médiane des AET étaient de 73,6 kcal/kg/jour [46,3 – 89,6] dans le groupe SS (114 % des AET recommandés) ; de 84,6 kcal/kg/jour [41,5 – 129,9] dans le groupe CNO (112 % des AET recommandés) et de 74,0 kcal/kg/jour [43,2 – 149,9] dans le groupe NE (115 % des AET recommandés), sans différence significative entre les groupes (Figure 17). Dans le groupe SS, 43 % (3) des enfants n'atteignaient pas le minimum de 110 % des AET recommandés, 42 % (15) dans le groupe CNO et 46 % (5) dans le groupe NE.

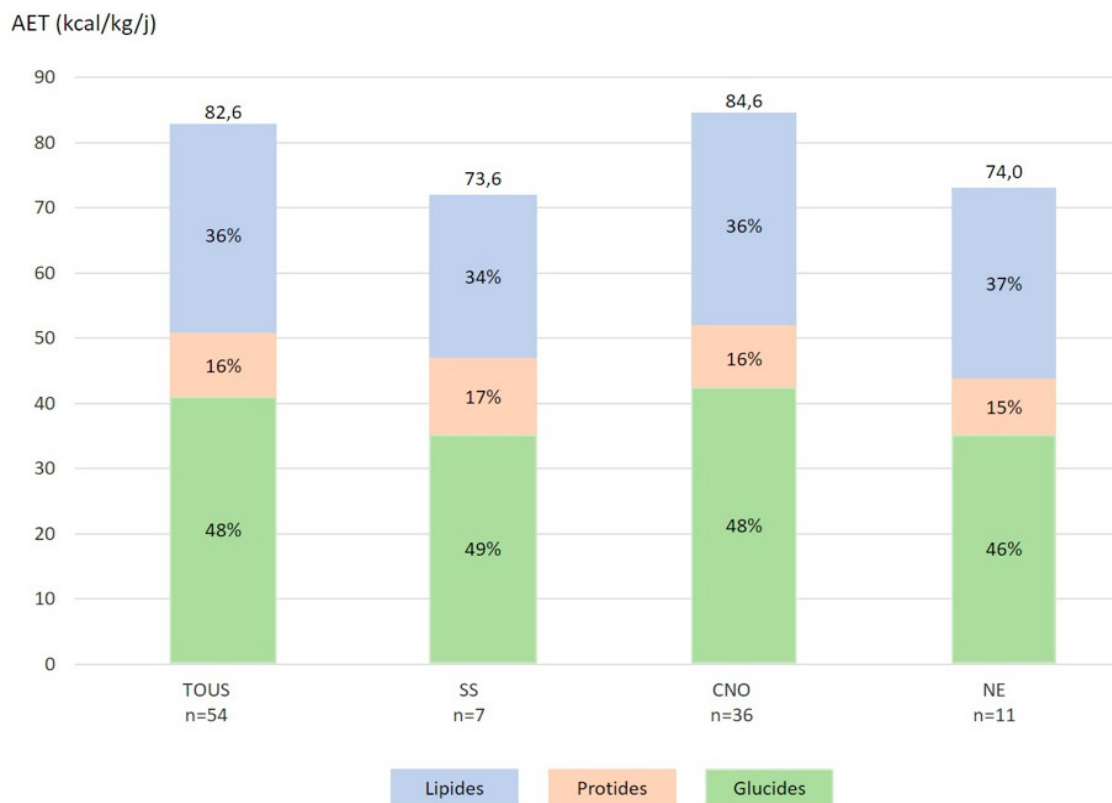
En fonction du type de soutien nutritionnel (Groupes SS, CNO et NE), les **apports glucidiques** médians étaient respectivement de 9,7 g/kg/jour, de 10,1 g/kg/jour et 7,8 g/kg/jour. Les **apports protidiques** médians étaient respectivement de 3,2 g/kg/jour, de 3,4 g/kg/jour et de 3,3 g/kg/jour. Les **apports lipidiques** médians étaient respectivement de 3,0 g/kg/jour, de 3,5 g/kg/jour et de 3,4 g/kg/jour, avec 1,2 g/kg/jour d'acides gras saturés, 1,1 g/kg/jour et 0,9 g/kg/jour.

Dans le groupe SS, 49 % [39 – 53] des apports énergétiques journaliers provenaient des glucides, 17 % [14 – 27] des protides et 34 % [32 – 39] des lipides. Dans le groupe CNO,

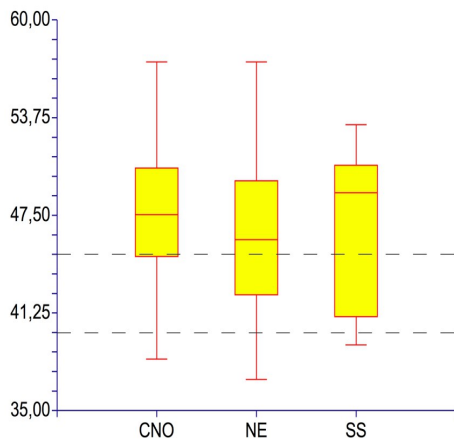


48 % [38 – 57] des apports provenaient des glucides, 16 % [13 – 21] des protides et 36 % [30 – 42] des lipides. Dans le groupe NE, la part médiane représentée par les glucides était de 46 % [37 – 57], celle des protides de 15 % [11 – 25] et celle des lipides de 37 % [30 – 43] (Figure 17).

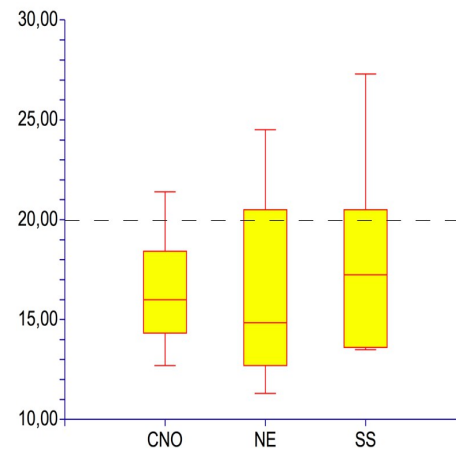
La supplémentation représentait 19 % [7 – 100] des apports journaliers pour le groupe CNO et 58 % [24 – 77] dans le groupe NE.



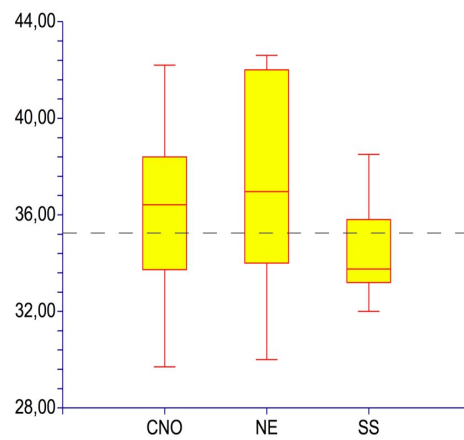
**Figure 17. Apports énergétiques totaux AET en kcal/kg/jour et part représentée par les macronutriments en fonction du soutien nutritionnel.** SS=Sans supplémentation, CNO=Compléments nutritionnels oraux, NE=Nutrition entérale. n= effectif.



*A: Glucides*



*B: Protides*



*C: Lipides*

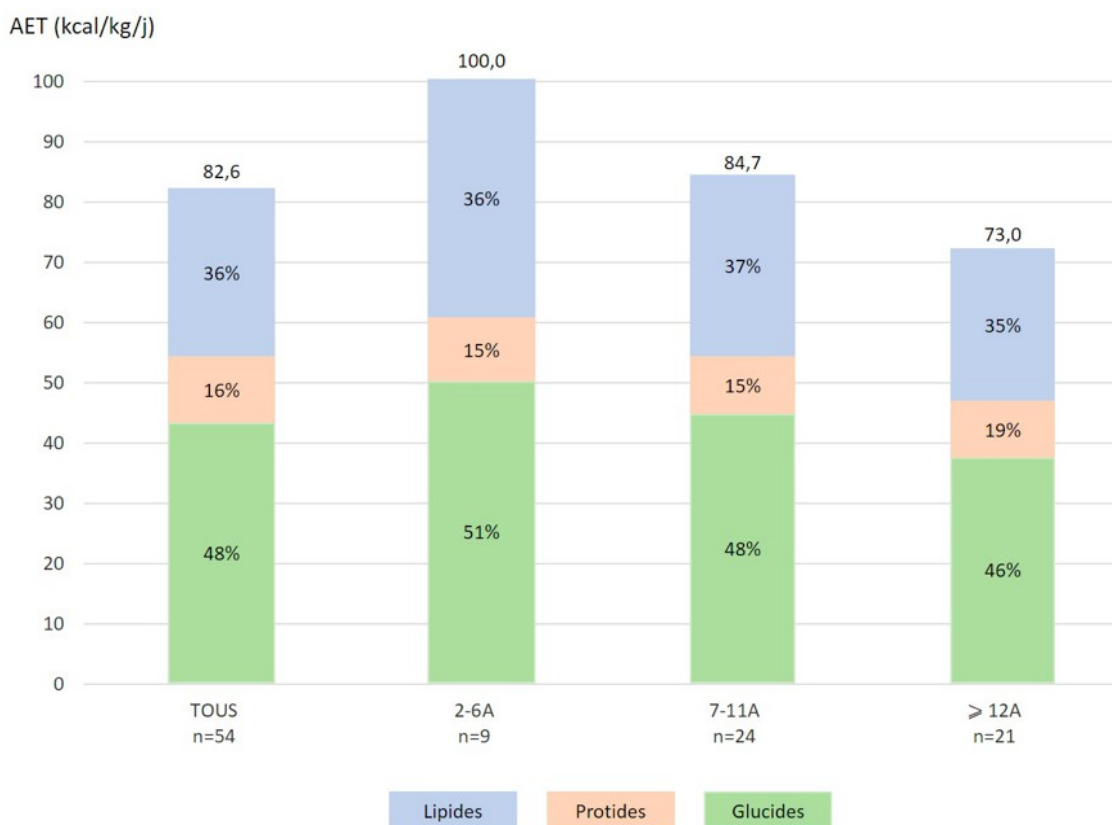
**Figure 18. Part (en pourcentage des AET) des glucides (A), des protides (B) et des lipides (C) en fonction du soutien nutritionnel.** Groupe SS = Sans supplémentation ; Groupe CNO = Compléments nutritionnels oraux ; Groupe NE = Nutrition entérale.

- **En fonction de l'âge** (Figure 19, Figure 20 et Tableau IX en annexe n°2)

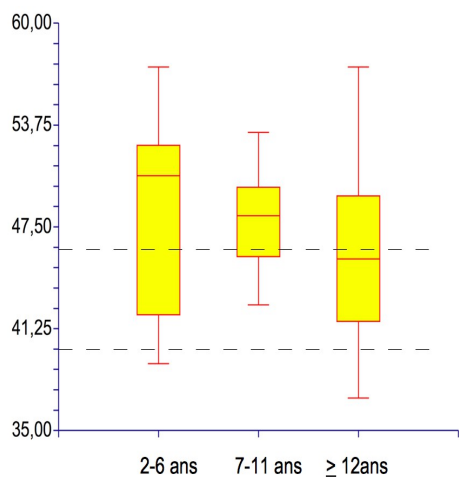
Les AET médians et la part des apports caloriques représentée par chacun des macronutriments (glucides, protides et lipides) étaient aussi calculés par tranche d'âge : chez les 2-6 ans, chez les 7-11 ans et chez les 12 ans et plus.

Quel que soit le type de supplémentation, les AET médians en kcal/kg/jour diminuaient avec l'âge (figure 18). La médiane des **apports en glucides** étaient de 11,7 [8,4 – 15,0] chez les 2-6 ans ; de 10,0 [6,3 – 18,6] chez les 7-11 ans et de 7,5 [4,5 – 11,9] g/kg/jour chez les 12 ans et plus. Les **apports en protides** étaient respectivement de 4,0 [2,8 – 6,1], de 3,0 [1,9 – 4,9] et de 3,2 [1,5 – 4,4] g/kg/jour. La part (en pourcentage) des apports représentée par les protides était plus importante chez les adolescents de manière significative ( $p < 0,0001$ ). La part des glucides était inférieure à celle observée chez les enfants plus jeunes.

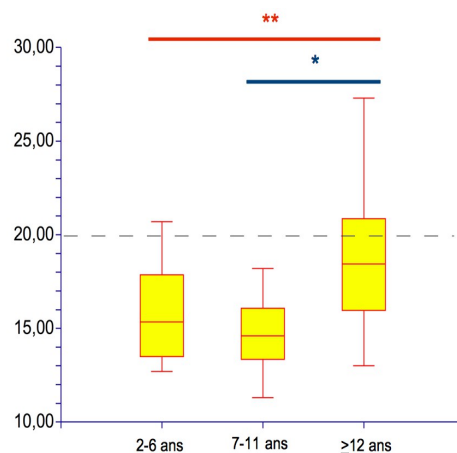
La part de lipides différait peu selon les tranches d'âge. La médiane des **apports en lipides** étaient respectivement de 3,8 g/kg/jour [3,3 – 6,1], de 3,5 [1,9 – 6,2] et de 2,8 [1,5 – 3,8]. Les **apports en AG saturés totaux** étaient respectivement de 1,4 g/kg/jour [1,0 – 1,6], de 1,2 [0,3 – 1,7] et de 1,0 [0,5 – 1,5].



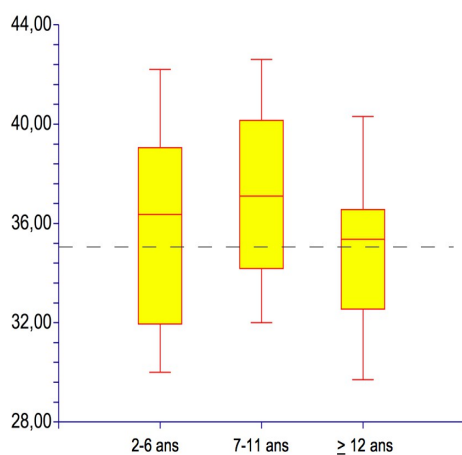
**Figure 19. Apports énergétiques totaux AET en kcal/kg/jour et part représentée par les macronutriments en fonction de l'âge.** n= effectif.



A: Glucides



B: Protides \*\*différence significative entre 2-6 ans et ≥ 12 ans ( $p < 0,0001$ ) \* différence significative entre 7-11 ans et ≥ 12 ans ( $p < 0,0001$ )

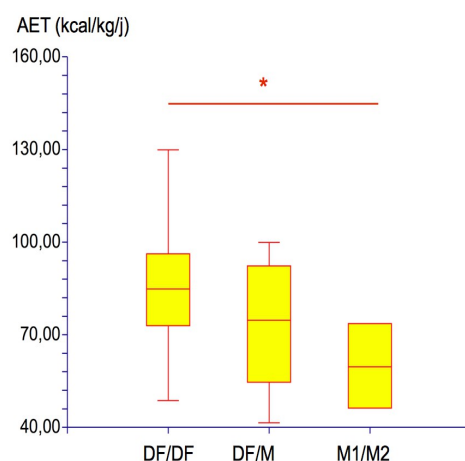


C: Lipides

Figure 20. Part (en pourcentage des AET) des glucides (A), des protides (B) et des lipides (C) en fonction de l'âge.

- **En fonction de la génétique** (Figure 21)

Il n'y avait pas de différence significative lorsque l'on comparait l'état nutritionnel (Z-score-IMC) dans les 3 groupes (DF/DF : homozygote F508del ; DF/M: hétérozygote composite F508del/autre mutation ; M1/M2 : 2 mutations différentes, autres que F508del). Cependant, les AET en kcal/kg/jour étaient significativement plus importants dans le groupe DF/DF ( $p < 0,05$ ).



**Figure 21 : Apports énergétiques totaux en kcal/kg/jour en fonction de la génétique.**  
DF/DF : homozygote F508del ; DF/M: hétérozygote composite F508del/autre mutation ; M1/M2 : 2 mutations différentes, autres que F508del \*  $p < 0,05$

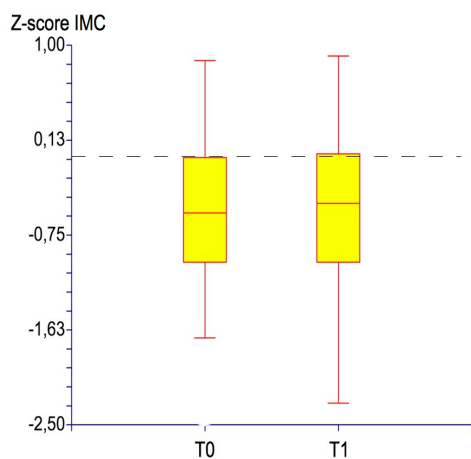
### **3. Impact de la prise en charge nutritionnelle (SS, CNO, NE) à 1 an sur l'état nutritionnel**

Sur l'ensemble de la population, la médiane des Z-scores IMC était de -0,5 [-2,5 – 0,9] à l'inclusion (T0) et de -0,5 [-2,3 – 0,9] à 1 an (T1) (Figure 22).

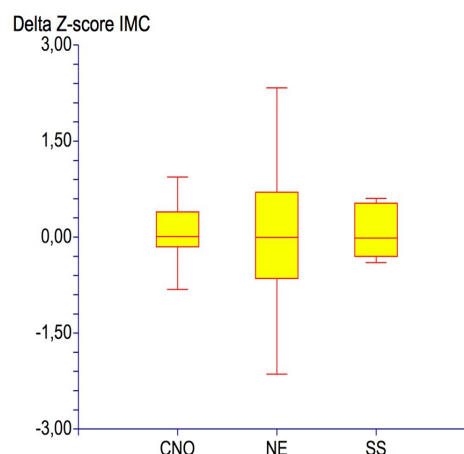
Les différences des médianes des Z-scores IMC, entre la première et la deuxième consultation à un an, étaient respectivement de + 0,01 [-0,4 – 0,6] dans le groupe sans supplémentation, de + 0,03 [-0,8 – 0,9] dans le groupe avec CNO et de + 0,01 [-2,1 – 2,3] dans le groupe NE (Tableau X et Figure 23).

**Tableau X. Evolution des médianes des Z-scores IMC dans chaque groupe (SS, CNO, NE) entre consultation 1 (T0) et consultation 2 (T1). NS= Non significatif.**

Type de soutien nutritionnel	Z-score IMC T0	Z-score IMC T1	Delta Z-score IMC entre T0 et T1	p-value différence entre les groupes
<b>Total (n= 54)</b>	-0,5 [-2,5 – 0,9]	-0,5 [-2,3 – 0,9]	+ 0,01 [-2,1 – 2,3]	-
<b>SS (n= 7)</b>	-0,6 [-1,5 – 0,3]	-0,6 [-1,2 – 0,9]	+ 0,01 [-0,4 – 0,6]	NS
<b>CNO (n= 36)</b>	-0,5 [-1,7 – 0,3]	-0,4 [-1,6 – 0,5]	+ 0,03 [-0,8 – 0,9]	NS
<b>NE (n= 11)</b>	-0,6 [-2,5 – 0,9]	-0,5 [-2,3 – 0,9]	+ 0,01 [-2,1 – 2,3]	NS

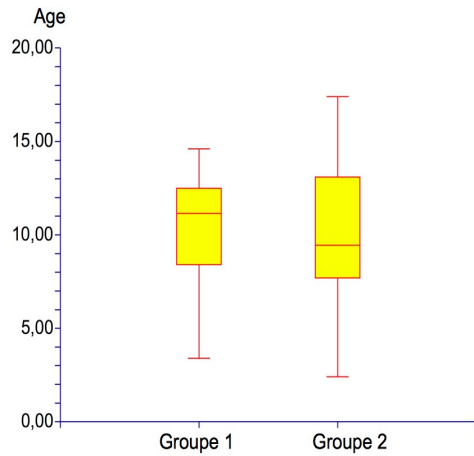


**Figure 22 : Médianes des Z-scores IMC sur l'ensemble de la population (n= 54) à la 1ère consultation (T0) et à la 2ème consultation (T1).**

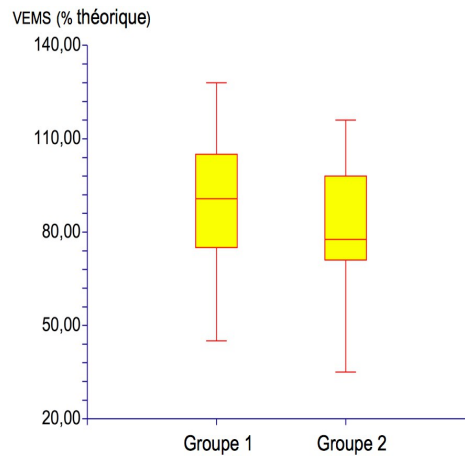


**Figure 23 : Evolution à 1 an du Z-score IMC en fonction du type de soutien nutritionnel.**

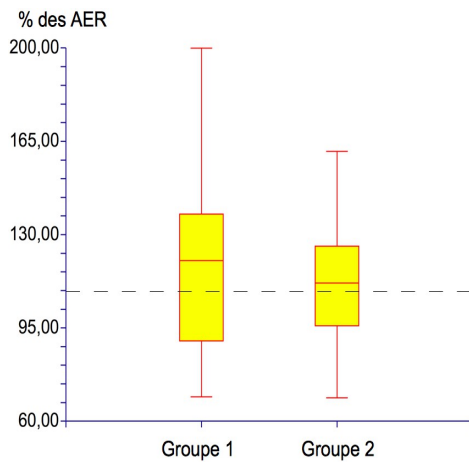
A un an, 15 patients n'avaient pas d'amélioration de leur Z-score IMC (Groupe 1) et 39 patients stabilisaient ou augmentaient leur Z-score IMC (Groupe 2). A l'inclusion, les patients du groupe 2 étaient de manière non significative plus jeunes (Figure 24) et avaient de manière non significative un VEMS plus bas (Figure 25) et un pourcentage des AET recommandés chez le sujet sain de même âge inférieur (Figure 26). Enfin, ils avaient de manière non significative une proportion de lipides plus importante (Figure 27).



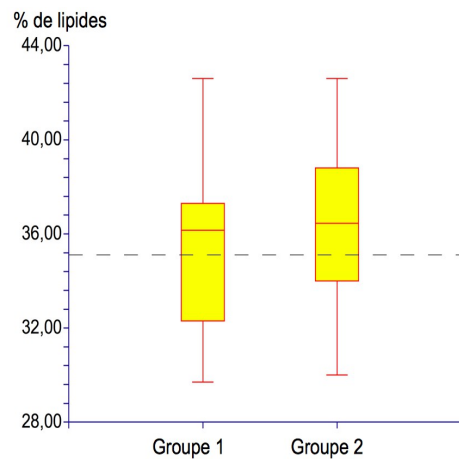
**Figure 24 : Age à l'inclusion en fonction de l'évolution de l'IMC à 1 an.** Groupe 1 : diminution du Z-score IMC, Groupe 2 : stagnation ou augmentation du Z-score IMC. (p= 0,06)



**Figure 25 : VEMS à l'inclusion en fonction de l'évolution de l'IMC à 1 an.** Groupe 1 : diminution du Z-score IMC, Groupe 2 : stagnation ou augmentation du Z-score IMC.



**Figure 26 : % des AET à l'inclusion en fonction de l'évolution de l'IMC à 1 an.** Groupe 1 : diminution du Z-score IMC, Groupe 2 : stagnation ou augmentation du Z-score IMC.



**Figure 27 : Part de lipides à l'inclusion en fonction de l'évolution de l'IMC à 1 an.** Groupe 1 : diminution du Z-score IMC, Groupe 2 : stagnation ou augmentation du Z-score IMC.

## VI. DISCUSSION

Notre étude a permis de mettre en évidence que 57 % des patients du CRCM pédiatrique de Bordeaux suivis pour dénutrition atteignaient les recommandations en terme d'apports énergétiques journaliers. Dans cette population particulière, 78 % des enfants étaient dénutris ou à risque de dénutrition (Z-score IMC < 0). Au sein du CRCM pédiatrique de Bordeaux, sur 165 patients au total, 26 % des patients ont un Z-score IMC inférieur à 0. D'après le registre français de 2016 de la mucoviscidose, en France, chez les enfants âgés de 0 à 19 ans, 56,2 % des filles et 63,5 % des garçons ont un Z-score IMC inférieur à 0 [4]. D'après le registre de la Cystic Fibrosis CF Foundation de 2016, l'IMC médian chez les enfants âgés de 2 à 19 ans était au 55ème percentile [96].

Dans notre étude, sur l'ensemble de la population étudiée, plus de la moitié des enfants (57 %) atteignaient le minimum de **110 % des apports énergétiques totaux recommandés pour les sujets sains**, avec 48 % provenant des glucides, 16 % des protides et 36 % des lipides. Dans une étude en 2017, Filigno *et al.* [81] ont examiné les apports diététiques chez 75 enfants d'âge pré-scolaire atteints de MCV et insuffisants pancréatiques : 45 % des enfants atteignaient le minimum de 110 % des apports journaliers recommandés, avec 52,0 % provenant des glucides, 12,7 % provenant des protides 35,3 % provenant des lipides. Powers *et al.* en 2002 [59], dans une étude comparative entre 35 enfants atteints de MCV âgés de 7 à 35 mois et 34 enfants non atteints, ont montré que seulement 11 % atteignaient au moins 120 % des apports énergétiques journaliers recommandés pour la population non atteinte de même âge, taille et sexe.

Dans notre étude, les **apports glucidiques** étaient supérieurs aux recommandations (qui préconisent une part de glucides entre 40 et 45 % des apports journaliers [26]) avec cependant des valeurs extrêmes : 48 [37 – 57]. Les rations glucidiques étaient importantes pour certains enfants, en particulier : ceux sans supplémentation (qui reçoivent des consignes d'enrichissement et qui ont une appétence pour le sucré) ; en cas de prise de CNO (dont la teneur en sucres est importante) ; et chez les moins de 12 ans. Chez les adolescents, la part des glucides était plus faible. Cela est très probablement la conséquence des conseils diététiques de prévention de l'apparition du diabète dans cette tranche d'âge.



Dans notre étude, aucun des groupes étudiés n'atteignaient les recommandations concernant la part de **protides** dans les apports journaliers recommandés, qui est de 20 % des apports. Cependant, il existait des valeurs extrêmes, en particulier chez les 2-6 ans : 4,0 g/kg/jour [2,8 – 6,1] ; avec un régime hyperprotidique et des conséquences rénales potentielles chez un enfant recevant des CNO. L'insuffisance d'apports protidiques peut être expliquée par une faible consommation de produits carnés en raison de troubles de l'oralité et de difficultés de mastication. Dans le groupe NE, la médiane de la part de protides était la plus basse (15%). Ces enfants ont souvent une prise alimentaire orale très faible. Dans notre population, la supplémentation représentait 58 % [24 – 77] des apports totaux dans le groupe NE.

Engelen *et al.* ont rapporté une digestion des protéines de 55 % seulement chez les enfants atteints de MCV ainsi qu'une perte de masse maigre chez les adolescent et les jeunes adultes. Enfin, une masse grasse élevée mais avec une masse maigre basse n'est pas corrélée à une meilleure fonction respiratoire. Les apports optimaux en protides sont de 20 % des apports caloriques voire plus ; et doivent être adaptés à chaque individu [94].

La part des apports énergétiques totaux journaliers représentée par les protides était significativement supérieure chez les 12 ans et plus que chez les enfants plus jeunes. L'adolescence correspond à la période où les besoins en protéines sont les plus élevés [76].

Dans notre étude, la supplémentation nutritionnelle (CNO et NE) a permis une optimisation des apports autant sur le plan quantitatif que qualitatif, en permettant d'atteindre l'objectif de plus de 35 % des apports sous forme de lipides [26]. Dès 1988, Corey *et al.* [42] ont montré l'impact de la nutrition et d'un régime riche en lipides. La survie était supérieure chez les patients suivis à Toronto suivant une régime riche en graisses et supplémentés en EP que chez les patients de Boston suivant un régime pauvre en graisses pour pallier aux effets secondaires de la malabsorption des lipides.

La **part des lipides** est semblable dans les différentes tranches d'âge, autant sur le plan quantitatif que qualitatif lorsque l'on calcule les apports en acides gras saturés en g/kg/jour. Les apports lipidiques doivent être majorés chez les patients atteints de MCV en évitant un excès d'apports en AG saturés, à haut risque métabolique et en privilégiant les AG insaturés. Steinkamp *et al.* ont montré qu'une supplémentation lipidique riche en acide linoléique était bénéfique sur la prise de poids et le statut en AG essentiel des patients atteints

de MCV [93].

Si l'on compare les apports caloriques médians en kcal/kg/jour (et pourcentage des apports recommandés chez les sujets sains) chez les **enfants dénutris et non dénutris**, ils sont respectivement de 82,6 (114 %) et 82,3 (112 %). Parmi les enfants ayant un Z-score IMC < 0, seuls 38 % n'atteignaient pas le minimum de 110 % des AET recommandés. Parmi les enfants ayant un bon état nutritionnel (Z-score IMC ≥ 0), 58 % n'atteignaient pas le minimum de 110 % des AET recommandés.

**La dénutrition dans la MCV est multifactorielle.** De nombreux paramètres, autres que l'alimentation, et comorbidités influencent fortement l'état nutritionnel par : augmentation de la dépense énergétique de repos (DER), augmentation des pertes énergétiques et diminution des ingesta.

Il existe une augmentation de la DER chez l'enfant atteint de MCV, objectivée par les études en calorimétrie indirecte. Cette augmentation de la DER serait secondaire à : l'augmentation du travail respiratoire et de son coût par dégradation de la fonction respiratoire [51] ; à l'hypermétabolisme lié à la surinfection pulmonaire et à l'inflammation chronique [53,54] et enfin, à un effet direct de la mutation du gène CFTR [55].

Dans notre étude, la majorité des patients étaient porteurs de la mutation F508del, à l'état homozygote pour 72 % ou hétérozygote pour 24 %. Nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre l'état nutritionnel et la génétique. Cependant, la carence d'apport était significativement corrélée à la génétique. A notre connaissance, cela n'a pas été rapporté dans la littérature. D'après le registre français de 2016 de la MCV, en France, enfants et adultes compris, 42 % des patients étaient homozygotes et 40,5 % hétérozygotes pour la mutation F508del [4]. Des travaux se sont intéressés à l'impact des différents génotypes sur la DER avec des résultats contradictoires [51,55]. Thompson *et al.*, chez 16 patients atteints de MCV, ont montré que les patients homozygotes F508del avaient une DER significativement plus élevée que les patients ayant un autre génotype [55]. D'autres études n'ont pas retrouvé cette corrélation [51]. Les avancées thérapeutiques actuelles reposent sur les thérapies ciblant CFTR. Il s'agit de traitements correcteurs et potentiateurs de CFTR. L'association d'un correcteur et d'un potentiateur (Orkambi® lumacaftor-ivacaftor) a montré chez les patients homozygotes F508del de plus de 12 ans une amélioration modeste mais significative du VEMS par rapport à un placebo. Deux études de phase III (TRAFFIC et TRANSPORT) ont

inclus 1108 patients, dont un quart d'adolescents de plus de 12 ans [12]. Une augmentation de l'IMC a été observée avec une amélioration significative de l'IMC dans l'étude TRANSPORT [97].

Si l'on s'intéresse au statut de suffisance ou d'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) des patients, dans notre étude, la majorité des patients (94 %) étaient insuffisants pancréatiques (IP) et donc particulièrement à risque de dénutrition. En effet, la malabsorption et la maldigestion secondaires à l'IPE sont les facteurs principaux de dénutrition dans la MCV, par augmentation des pertes énergétiques. La part de patients IP était plus importante que celle observée sur l'ensemble des patients atteints en France. D'après le registre français de 2016 de la mucoviscidose, en France, enfants et adultes compris, 81,1 % des patients étaient insuffisants pancréatiques [4]. L'opothérapie substitutive est un élément majeur de la prise en charge nutritionnelle. L'évaluation de son observance et des posologies adaptées est capitale. Les patients IP de l'étude recevaient 6250 U/kg/jour [203 - 12097] d'extraits pancréatiques EP. Les sociétés européennes recommandent une optimisation du traitement par les EP en cas de croissance staturo-pondérale insuffisante, jusqu'à une dose maximale de 2.500 unités lipase/kg/repas ou 10.000 unités lipase/kg/jour [26].

L'état pulmonaire de notre population d'étude était globalement plus sévère que celui rapporté par l'observatoire national. La médiane du VEMS était de 80 % [35 – 128], contre 99.0 % chez les 5-9 ans, 94.3 % chez les 10-14 ans et 86.8 % chez les 15-19 ans dans la population atteinte française [4]. Cependant, l'état pulmonaire influence l'état nutritionnel. Fried *et al.* ont montré en 1991 que l'augmentation de la DER était inversement corrélée (relation curvilinéaire) à la dégradation de la fonction respiratoire chez les patients ayant un bon état nutritionnel. Elle semble apparaître pour un VEMS inférieur à 85 % de la normale [51].

Les **patients recevant des CNO** dans notre étude représentaient 22 % des patients suivis au CRCM pédiatrique de Bordeaux. D'après le registre national de 2016 de la MCV, en France, 32,7 % des 5-9 ans, 34,8 % des 10-14 ans et 32,3 % des 15-19 ans recevaient des CNO. Le registre de la CF Foundation rapportait en 2016 une supplémentation orale chez 44,9 % des patients [96]. Nous observons dans notre étude un bénéfice des CNO en comparaison aux conseils diététiques seuls. La prise de CNO est associée à des apports caloriques (en kcal/kg/jour) supérieurs, ainsi qu'à un meilleur état nutritionnel (Z-score IMC médian à -0,5 contre -0,6 dans le groupe sans supplémentation). Dans la méta-analyse de 2017

[79], seules les études de Hanning *et al.* [83] et Kalnins *et al.* [87] et Poustie [88] étaient éligibles. Poustie *et al.* ont publié en 2006 la première étude contrôlée randomisée multicentrique de grande taille (chez 102 enfants, âges de 2 à 15 ans, ayant une dénutrition modérée). Ils n'ont pas mis en évidence de changement significatif de l'IMC à 12 mois en comparant l'association CNO et conseils diététiques, aux conseils diététiques seuls.

Il ne ressort pas de recommandation à haut niveau de preuve de cette méta-analyse quant aux bénéfices des CNO. Il est difficile d'évaluer dans ces études, en raison de l'inexactitude des journaux des enquêtes diététiques, si l'absence d'efficacité est due à une mauvaise observance ou à une diminution des prises alimentaires. Chez les enfants avec une dénutrition modérée les conseils diététiques et le suivi nutritionnel restent les éléments essentiels de la prise en charge. [78]

Les recommandations des sociétés européennes [26] préconisent d'interpréter ces conclusions avec prudence, compte tenu du niveau de preuve limité et de discuter les indications au cas par cas. En effet, un bénéfice individuel des CNO est souvent rapporté, à condition qu'ils ne remplacent pas les repas et qu'ils soient associés à la prise concomitante d'EP. De vastes essais contrôlés randomisés sont nécessaires, avec une durée de suivi suffisante (des variations de poids sont facilement observables sur de courtes périodes), en distinguant les tranches d'âge. Ces études devraient s'attacher également à définir la population cible des CNO.

Dans notre étude, avec l'intensification de l'intervention nutritionnelle par la **nutrition entérale**, les apports caloriques médians sont sensiblement identiques à ceux du groupe sans supplémentation. Cependant, la dispersion est très importante, avec un maximum de 150 kcal/kg/jour soit 200% des AET recommandés dans le groupe NE. Les patients bénéficiant d'une NE dans notre étude représentaient **7 % des patients suivis au CRCM pédiatrique** de Bordeaux. D'après le registre national de 2016 de la MCV, en France, 3,4 % des 5-9 ans, 7,5 % des 10-14 ans et 8,9 % des 15-19 ans bénéficiaient d'une NE. Le registre de la CF Foundation rapportait en 2016 une nutrition entérale chez 11,5 % des patients [96].

Les bénéfices de la NE sont rapportés dans la méta-analyse de 2015 [79]. Des études ont montré une amélioration de la prise de poids et du statut nutritionnel [89] et de la fonction respiratoire [90]. Les bénéfices de la NE disparaissent à l'arrêt. Malgré l'utilisation répandue de la NE chez les patients atteints de MCV, il n'existe pas d'étude contrôlée randomisée [79]

définissant les modalités optimales de la NE (type de produits utilisés, modalités de prescription, et de sevrage).

De même, il n'y a pas de donnée dans la littérature sur le moment approprié pour débiter la NE [91]. En 1992, la CF Foundation recommandait une initiation de la NE chez les patients en dessous de 85 % de leur poids idéal et cela seulement après 3 mois d'échec d'une intervention non invasive [92].

Les sociétés européennes [26] recommandent le recours à la NE en cas de dénutrition persistante (c'est à dire la persistance d'un IMC inférieur au 10ème percentile) malgré la mise en place de compléments nutritionnels oraux.

En ce qui concerne, **l'évolution du Z-score de l'IMC à un an**, dans notre étude, quel que soit le type de soutien nutritionnel, il n'y avait pas de modification significative de la médiane entre T0 et T1, avec tout de même une tendance à l'amélioration de l'IMC à la limite de la significativité. Il existait une grande variabilité des valeurs avec des valeurs extrêmes (variations allant de -2,1 à +2,3). Chez les 35 patients ayant un Z-score IMC stable ou augmenté à 1 an, on n'observait pas d'impact significatif de l'âge à T0, ni du pourcentage des AET recommandés atteint à T0. Cependant, ils avaient une tendance non significative à avoir une proportion de lipides plus importante. Malgré un VEMS bas à T0, certains patients amélioraient leur état nutritionnel à 1 an. Ceci est contraire à ce que l'on pourrait attendre. Des études complémentaires, avec de plus grands effectifs sont nécessaires pour mettre en évidence un changement de l'IMC au cours du suivi en fonction des supports nutritionnels (CNO ou nutrition entérale) et des différents paramètres cités précédemment.

Notre étude étant rétrospective, seules les informations disponibles dans les dossiers patients au moment de l'analyse ont pu être exploitées. Ce type de méthode est facilement utilisable et cela d'autant plus pour une pathologie telle que la MCV pour laquelle les patients sont suivis régulièrement et les données sont conservées au sein d'un logiciel spécifique Mucodomeos. Une traçabilité insuffisante peut cependant exposer à un risque d'erreur.

Ont été inclus dans notre étude uniquement les enfants ayant bénéficié d'une enquête nutritionnelle. L'estimation des ingesta peut reposer sur un interrogatoire alimentaire simple et pour un résultat plus précis, comme dans notre étude, sur la méthode du relevé diététique où les ingesta sont consignés sur un journal pendant au moins 3 jours.

La majorité des enfants de notre étude (78 %), tout type de soutien nutritionnel confondu, sont dénutris ou définis comme « à risque nutritionnel » (Z score IMC <0). Ces résultats sont plus sévères que ceux retrouvés au sein de la population atteinte. Cela s'explique par le fait qu'il s'agit d'une population particulière d'enfants du CRCM pédiatrique de Bordeaux, dénutris ou à risque de dénutrition, bénéficiant d'une prise en charge nutritionnelle renforcée.

Ainsi, les patients de notre étude pourraient ne pas être représentatifs de l'ensemble des patients suivis au sein des CRCM pédiatriques, de par un moins bon état nutritionnel et donc potentiellement une atteinte respiratoire plus sévère.

Le choix de l'IMC et du Z-score de l'IMC comme marqueur de la dénutrition dans notre étude s'appuie sur les recommandations de la Cystic Fibrosis Foundation CFF revues en 2008 suite à la publication de Stallings *et al.* [62]. Ils ont montré à partir de l'analyse du registre des données de 2005 qu'un VEMS > ou égal à 80 % de la théorique était corrélé à un Z-score IMC > ou égal à 0. La CFF a alors publié que le percentile de l'IMC ou le Z-score de l'IMC étaient le meilleur *facteur* prédictif du risque nutritionnel et recommande que les enfants et les adolescents maintiennent un Z-score de l'IMC supérieur ou égal à 0 (soit un IMC supérieur au 50ème percentile). Ainsi, l'état nutritionnel et la fonction respiratoire sont donc étroitement liés. Les patients ayant un IMC plus élevé ont une meilleure fonction respiratoire (meilleur VEMS). Cette relation a été confirmée par Stephenson *et al.* en 2013 [95].

D'après le registre de la MCV de 2016 en France, les enfants sont en moyenne plus petits que les sujets sains de même âge et de même sexe. Le Z-score de la taille est inférieur à 0 à partir de 10 ans puis proche de -0,5 à l'adolescence [4]. L'IMC peut être surestimé si la taille est inférieure pour l'âge.

On aurait pu utiliser l'indice de Waterlow [80] basé sur le pourcentage du poids attendu pour la taille (PAT). Cet indice est utilisé en cas de dénutrition aigue en calculant le degré de perte de poids et dans la dénutrition chronique en calculant le pourcentage de retard de croissance. On parle de dénutrition si le poids est inférieur à 85 % du PAT.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit la malnutrition en utilisant le rapport du poids pour la taille et le rapport de la taille pour l'âge en déviation standard. Un Z-

score entre -2 et -3 sans oedème définit la dénutrition modérée. Un Z-score inférieur à -3 avec oedèmes définit la dénutrition sévère. [64]

Mc Donald a publié en 2008 un outil validé avec une sensibilité de 85 % et une spécificité de 75 % pour dépister les patients nécessitant une prise en charge nutritionnelle plus intensive et la mise en place d'un soutien nutritionnel. Ce score du risque nutritionnel se calcule en cotant trois catégories de paramètres : la prise de poids (en g/jour) et la vitesse de croissance (cm/an) en fonction de l'âge, du sexe et du percentile de l'IMC ; et enfin l'IMC en percentile. Le score obtenu permet de classer les enfants en 3 catégories : faible, moyen et haut risque nutritionnel. [66]

Une des limites de notre étude est le faible effectif. Néanmoins, celui ci est comparable à celui de la plupart des études évaluant la prise en charge nutritionnelle dans cette population, comme celles de Filigno *et al.* [81], de Stark *et al.* [82], ou encore Hanning *et al.* en 1993 [83]. Un calcul d'effectif sera nécessaire lors d'études ultérieures à plus grande échelle.

L'inflammation et la dysbiose digestive (déséquilibre du microbiote intestinal) sont des facteurs qui pourraient également influencer l'état nutritionnel. L'implication du microbiote semble de plus en plus se vérifier. Des études ont montré une diminution des marqueurs inflammatoires après un traitement par le probiotique *Lactobacillus GG* [98]. Dans l'attente d'études complémentaires, les sociétés européennes n'apportent pas de recommandations quant à l'usage systématique des probiotiques chez les patients atteints de MCV [26].

L'apparition de traitements modulateurs de CFTR, tels que l'Orkambi® (association d'un correcteur et d'un potentiateur) a permis de considérablement améliorer la prise en charge et le pronostic de la MCV, avec des études montrant un bénéfice sur l'état nutritionnel [97]. Plusieurs essais cliniques concernant ces nouvelles molécules, avec différentes associations correcteur-potentiateur sont en cours. Enfin, des essais sont en cours pour une nouvelle génération de correcteurs de CFTR, le QR-010 qui agit en réparant l'ARNm porteur d'une mutation.

## **VII. CONCLUSION**

La prise en charge nutritionnelle fait partie intégrante de la prise en charge multidisciplinaire des enfants atteints de MCV au sein des CRCM.

Malgré les conseils nutritionnels et l'éducation thérapeutique, notre étude montre la difficulté pour les enfants et les familles à atteindre les objectifs nutritionnels. Pour de nombreux patients, seule la supplémentation nutritionnelle (par les compléments nutritionnels oraux ou par la nutrition entérale), en complément de la prise alimentaire orale permet d'atteindre les recommandations en apports caloriques journaliers et en lipides. Il semble exister un lien entre la mise en place de soutiens nutritionnels (CNO, NE) et l'amélioration de l'état nutritionnel au cours du suivi. Ces résultats demandent à être confirmés en raison du faible effectif, de la nature rétrospective et d'une analyse univariée.



## VIII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas. *J Chronic Dis.* janv 1958;7(1):58-90.
- [2] Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science.* 1989 Sep 8;245(4922):1066–73.
- [3] Munck A, Roussey M. [The French nationwide cystic fibrosis newborn screening program: strategy and results]. *Arch Pediatr.* juin 2008;15 Suppl 1:S1-6.
- [4] Registre national de la mucoviscidose 2016. [En ligne] <http://www.vaincrelamuco.org>. Consulté le 30 Janvier 2018.
- [5] Burgel P-R. [Epidemiological trends of cystic fibrosis in France: 10-year perspective]. *Arch Pediatr.* déc 2016;23(12S):12S4-8.
- [6] Romey M-C. [Functional characterization of naturally occurring CFTR mutants: interest for cystic fibrosis]. *Ann Biol Clin (Paris).* 2006 Oct;64(5):429–37.
- [7] Bienvenu T. [Cystic fibrosis: relationship between genotype and phenotype]. *Arch Pediatr.* 2003 Sep;10 Suppl 2:318s – 324s.
- [8] Shoshani T, Augarten A, Gazit E, Bashan N, Yahav Y, Rivlin Y, et al. Association of a nonsense mutation (W1282X), the most common mutation in the Ashkenazi Jewish cystic fibrosis patients in Israel, with presentation of severe disease. *Am J Hum Genet.* janv 1992;50(1):222-8.
- [9] Osborne L, Santis G, Schwarz M, Klinger K, Dörk T, McIntosh I, Schwartz M, Nunes V, Macek M Jr, Reiss J. Incidence and expression of the N1303K mutation of the cystic fibrosis (CFTR) gene. *Hum Genet.* 1992 Aug; 89(6):653-8.
- [10] Férec C, Audrezet MP, Mercier B, Guillermit H, Moullier P, Quere I, et al. Detection of over 98% cystic fibrosis mutations in a Celtic population. *Nat Genet.* juin 1992;1(3):188-91.
- [11] Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic Fibrosis. *New England Journal of Medicine.* 2005 May 12;352(19):1992–2001.
- [12] Bui S, Macey J, Fayon M, « nouvelles thérapeutiques de la Société Française pour la Mucoviscidose », Bihouée T, Burgel P-R, et al. [New therapeutic developments in cystic fibrosis]. *Arch Pediatr.* déc 2016;23(12S):12S47-53.
- [13] Férec C, Scotet V, Beucher J, Corvol H. [Genetics and modifier genes, atypical and rare forms]. *Arch Pediatr.* 2012 May;19 Suppl 1:S3–7.
- [14] Cant N, Pollock N, Ford RC. CFTR structure and cystic fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol* 2014;52:15-25.
- [15] Becq F. CFTR and transepithelial ionic transport abnormalities in CF. *Arch Pediatr.* 2003 ;10 Suppl. 2 : 325s-332s.
- [16] Schwiebert EM, Benos DJ, Egan ME, Stutts MJ, Guggino WB. CFTR is a conductance regulator as well as a chloride channel. *Physiol Rev.* janv 1999;79(1 Suppl):S145-166.
- [17] Navarro J, Bellon G. Les techniques d'appréciation de l'état nutritionnel et les besoins. In : Navarro J, Bellon G. éd. *La mucoviscidose. De la théorie à la pratique.* Paris : collection Espace Science (2 éd.), 2001 : 121-41.
- [18] Saiman L, Prince A. Pseudomonas aeruginosa pili bind to asialoGM1 which is increased on the surface of cystic fibrosis epithelial cells. *J Clin Invest.* oct 1993;92(4):1875-80.
- [19] Pier GB, Grout M, Zaidi TS. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is an epithelial cell receptor for clearance of Pseudomonas aeruginosa from the lung. *Proc Natl Acad Sci USA.* 28 oct 1997;94(22):12088-93.
- [20] Donaldson SH, Boucher RC. Physiopathologie de la mucoviscidose. *Annales Nestlé (Ed française).* 2006;64(3):101-9.
- [21] Fayon M, Ladipo Y, Galodé F, Debelleix S, Reix P. [Early lung disease in cystic fibrosis]. *Arch Pediatr.* déc 2016;23(12S):12S9-14.

- [22] Gelfond D, Borowitz D. Gastrointestinal complications of cystic fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Apr;11(4):333–42; quiz e30–1.
- [23] Gaskin K, Gurwitz D, Durie P, Corey M, Levison H. Improved respiratory prognosis in patients with cystic fibrosis with normal fat absorption. *J Pediatr* 1982; 100: 875–862
- [24] Sarles J. (2017), présentation powerpoint cours de DIU gastro-pédiatrie [La mucoviscidose].
- [25] Bogdani M, Blackman SM, Ridaura C, Bellocq J-P, Powers AC, Aguilar-Bryan L. Structural abnormalities in islets from very young children with cystic fibrosis may contribute to cystic fibrosis-related diabetes. *Sci Rep*. 8 déc 2017;7(1):17231.
- [26] Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2016 Jun;35(3):557–77.
- [27] Kessler L, Abély M. [Pancreatic infringement exocrine and endocrine in cystic fibrosis]. *Arch Pediatr*. 2016 Dec;23(12S):12S21–12S32.
- [28] Munck A, Languépin J, Debray D, Lamireau T, Abely M, Huet F, et al. Management of pancreatic, gastrointestinal and liver complications in adult cystic fibrosis. *Rev Mal Respir*. juin 2015;32(6):566-85.
- [29] Pauwels A, Blondeau K, Dupont LJ, Sifrim D. Mechanisms of increased gastroesophageal reflux in patients with cystic fibrosis. *Am J Gastroenterol*. sept 2012;107(9):1346-53.
- [30] Mendez BM, David CS, Weber C et al. Gastroesophageal reflux disease in lung transplant patients with cystic fibrosis. *Am J Surg* 2012: 204 : e21-6.
- [31] Abely M, Mucoviscidose. In : Gottrand F., Turck D., *Gastroentérologie pédiatrique*. Paris : John Libbey Eurotext, 2016. ISBN 978-2-7040-1460-6.
- [32] Houwen RH, van der Doef HP, Sermet I, Munck A, Hauser B, Walkowiak J, et al. Defining DIOS and constipation in cystic fibrosis with a multicentre study on the incidence, characteristics, and treatment of DIOS. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. janv 2010;50(1):38-42.
- [33] Debray D. [Cystic fibrosis associated with liver disease]. *Arch Pediatr*. 2012 May;19 Suppl 1:S23–6.
- [34] Debray D, Mas E, Munck A, Gérardin M, Clouzeau H. [Liver disease, gastrointestinal complications, nutritional management and feeding disorders in pediatric cystic fibrosis]. *Arch Pediatr*. déc 2016;23(12S):12S15-20.
- [35] Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros*. juin 2011;10 Suppl 2:S29-36.
- [36] Lacaille F. (2010). Atteinte hépatique de la mucoviscidose. Dans *Maladies du foie et des voies biliaires chez l'enfant*. Chapitre 21. Paris, France : éditions Doin.
- [37] Ntimbane T, Mailhot G, Spahis S, et al. CFTR silencing in pancreatic  $\beta$ -cells reveals a functional impact on glucose-stimulated insulin secretion and oxidative stress response. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2016;310:E200-12.
- [38] Sermet-Gaudelus I, Couderc L, Vrielynck S, Brouard J, Weiss L, Wizla N, et al. [National French guidelines for management of infants with cystic fibrosis]. *Arch Pediatr*. juin 2014;21(6):654-62.
- [39] Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Mucoviscidose. Centre de Référence Mucoviscidose de Lyon Juillet 2017.
- [40] Paterlini Bréchet P, Mouawia H, Saker A. [Non-invasive prenatal diagnosis of cystic fibrosis]. *Arch Pediatr*. janv 2011;18(1):111-8.
- [41] Bellon G. Cystic Fibrosis: centers and care networks organization. *Arch Pediatr*. 2012 May;19 Suppl 1:S44-6.
- [42] Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin*

Epidemiol. 1988;41(6):583–91.

[43] Ng SM, Francini AJ. Drug therapies for reducing gastric acidity in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 18 avr 2012;(4):CD003424.

[44] Rowe SM, Heltshe SL, Gonska T, Donaldson SH, Borowitz D, Gelfond D, et al. Clinical Mechanism of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Potentiator Ivacaftor in G551D-mediated Cystic Fibrosis. *Am J of Respir and Crit Care Med*. 2014 Jul 15;190(2):175–84.

[45] Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 11 2017;9:CD000222.

[46] Durupt S, Nove Josserand R, Durieu I. [Therapeutic update in cystic fibrosis]. *Rev Med Interne*. juin 2014;35(6):388-92.

[47] Forest V., Hassoun D., Leblond A.-L. , Lemarchand P. Thérapie génique et cellulaire des maladies respiratoires. EMC – Pneumologie 2014 janvier ; Volume 11 > n°1.

[48] Yen EH, Quinton H, Borowitz D. Better nutritional status in early childhood is associated with improved clinical outcomes and survival in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. mars 2013;162(3):530-535.e1.

[49] Rigaud D., Mucoviscidose: aspects nutritionnels. *Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition*. mai/juin 2003 ; (VII), n° 3.

[50] Vaisman N, Pencharz PB, Corey M, Canny GJ, Hahn E. Energy expenditure of patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. oct 1987;111(4):496-500.

[51] Fried MD, Durie PR, Tsui LC, Corey M, Levison H, Pencharz PB. The cystic fibrosis gene and resting energy expenditure. *J Pediatr*. 1991 Dec;119(6):913–6.

[52] McCloskey M, Redmond AOB, Pyper S et al. Total energy expenditure in stable patients with cystic fibrosis. *Clin Nutr* 2002 ; 20 : 235-41.

[53] Nguyen LT, Bedu M, Caillaud D, Beaufrère B et al. Increased resting energy expenditure is related to plasma TNF- $\alpha$  concentration in stable COPD patients. *Clin Nutr* 1999 ; 18 : 269-74.

[54] Bell SC, Bowerman AM, Nixon LE et al. Metabolic and inflammatory responses to pulmonary exacerbation in adults with cystic fibrosis. *Eur J Clin Invest* 2000 ; 30 : 553-9.

[55] Thompson M A, Wilmott R W, Wainwright C, Masters B, Francis P J, Shepherd R W. Resting energy expenditure, pulmonary inflammation and genotype in the early course of cystic fibrosis. *J Pediatr* 1996; 129: 367–373

[56] Spicher V, Roulet M, Schutz Y. Assessment of total energy expenditure in free-living patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1991 ; 118 : 865-72.

[57] Richards ML, Davies PS, Bell SC. Energy cost of physical activity in cystic fibrosis. *Eur J Clin Nutr*. août 2001;55(8):690-7.

[58] Murphy JL, Wootton SA, Bond SA, Jackson AA. Energy content of stools in normal healthy controls and patients with cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1991 Apr;66(4):495–500.

[59] Powers SW, Patton SR, Byars KC, Mitchell MJ, Jelalian E, Mulvihill MM, et al. Caloric intake and eating behavior in infants and toddlers with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2002 May;109(5):E75–75.

[60] Vic P, Ategbro S, Gottrand F, Launay V, Loeuille GA, Elian JC, et al. Nutritional impact of antipseudomonas intravenous antibiotic courses in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1997 May;76(5):437–40.

[61] Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 30 avr 1992;326(18):1187-91.

[62] Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H; Clinical Practice Guidelines on Growth and Nutrition Subcommittee; Ad Hoc Working Group. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(5):832–839

- [63] Munck A. Nutrition et mucoviscidose : de la prise en charge préventive au support nutritionnel. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 2014 Feb;28(1):12–6.
- [64] WHO Multicentre Growth Reference Study Group WHO child growth standards: methods and development: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Geneva, Switzerland: World Health Organization (2006).
- [65] Rolland-Cachera M-F, Péneau S. Assessment of growth: variations according to references and growth parameters used. *Am J Clin Nutr*. 2011 Dec;94(6 Suppl):1794S – 1798S.
- [66] McDonald CM. Validation of a nutrition risk screening tool for children and adolescents with cystic fibrosis ages 2-20 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008 Apr;46(4):438–46.
- [67] Jadin SA, Wu GS, Zhang Z, Shoff SM, Tippets BM, Farrell PM, et al. Growth and pulmonary outcomes during the first 2 y of life of breastfed and formula-fed infants diagnosed with cystic fibrosis through the Wisconsin Routine Newborn Screening Program. *Am J Clin Nutr*. mai 2011;93(5):1038-47.
- [68] Ellis L, Kalnins D, Corey M, Brennan J, Pencharz P, Durie P. Do infants with cystic fibrosis need a protein hydrolysate formula? A prospective, randomized, comparative study. *J Pediatr*. 1998 Feb;132(2):270–6
- [69] EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies). Scientific opinion on dietary reference values for calcium. *EFSA J* 2015;13(5): 4101e83. doi:10.2903/j.efsa.2015.4101.
- [70] Jelalian E, Stark LJ, Reynolds L, Seifer R. Nutrition intervention for weight gain in cystic fibrosis: a meta analysis. *J Pediatr*. 1998 Mar;132(3 Pt 1):486–92.
- [71] Powers SW, Stark LJ, Chamberlin LA, Filigno SS, Sullivan SM, Lemanek KL, et al. Behavioral and nutritional treatment for preschool-aged children with cystic fibrosis: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. mai 2015;169(5):e150636.
- [72] Woestenenk JW, Castelijns SJ a. M, van der Ent CK, Houwen RHJ. Nutritional intervention in patients with Cystic Fibrosis: a systematic review. *J Cyst Fibros*. 2013 Mar;12(2):102–15.
- [73] [www.epinut.fr](http://www.epinut.fr).
- [74] Sempé M, G Pedron, Roy-Pernot MP. *Auxologie, Methode ET séquences*. Paris: Theraplix; 1979.
- [75] Rolland-Cachera MF, Cole TJ, Sempé M, Tichet J, Rossignol C, Charraud A. Body Mass Index variations: centiles from birth to 87 years. *Eur J Clin Nutr* 1991;45(1):13-21.
- [76] AFSSA. *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*. Martin A. 3ème édition. Paris: Editions Tec & Doc, 2001. 605 p. ISBN. 2-7430-0422-3.
- [77] [Data.gouv.fr](http://Data.gouv.fr), « Table Ciqua 2013 de composition nutritionnelle des aliments », disponible sur : <https://ciqua.anses.fr>
- [78] Smyth RL, Rayner O. Oral calorie supplements for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 04 2017;5:CD000406.
- [79] Morton A, Wolfe S. Enteral tube feeding for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 9 avr 2015;(4):CD001198.
- [80] Waterlow JC. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. *BMJ* 1972;3:566–9.
- [81] Filigno SS, Robson SM, Szczesniak RD, Chamberlin LA, Baker MA, Sullivan SM, et al. Macronutrient intake in preschoolers with cystic fibrosis and the relationship between macronutrients and growth. *J Cyst Fibros*. juill 2017;16(4):519-24.
- [82] Stark LJ, Quittner AL, Powers SW, et al. Randomized clinical trial of behavioral intervention and nutrition education to improve caloric intake and weight in children with cystic fibrosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* Oct 2009;163(10):915-21.
- [83] Hanning RM, Blimkie CJ, Bar-Or O, Lands LC, Moss LA, Wilson WM. Relationships

- among nutritional status and skeletal and respiratory muscle function in cystic fibrosis: does early dietary supplementation make a difference? *Am J Clin Nutr.* avr 1993;57(4):580-7.
- [84] Giniès J-L, Bonnemains C. Stratégies de prise en charge nutritionnelle de l'enfant et de l'adulte jeune atteint de mucoviscidose. *Nutrition Clinique et Métabolisme.* déc 2005;19(4):2549.
- [85] Powers SW, Mitchell MJ, Patton SR, et al Mealtime behaviors in families of infants and toddlers with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2005;4(3):175–182.
- [86] Woestenenk JW, Castelijns SJ a. M, van der Ent CK, Houwen RHJ. Nutritional intervention in patients with Cystic Fibrosis: a systematic review. *J Cyst Fibros.* mars 2013;12(2):10215.
- [87] Kalnins D, Corey M, Ellis L, Pencharz PB, Tullis E, Durie PR. Failure of conventional strategies to improve nutritional status in malnourished adolescents and adults with cystic fibrosis. *Journal of Pediatrics* 2005;147(3):399–401.
- [88] Poustie VJ, Russell JE, Watling RM, Ashby D, Smyth RL, on behalf of the CALICO Trial Collaborative Group. Oral protein energy supplements for children with cystic fibrosis: CALICO multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2006;332(7542):632–6.
- [89] Bradley GM, Carson KA, Leonard AR, Mogayzel PJ Jr, Oliva-Hemker M. Nutritional outcomes following gastrostomy in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2012;47(8):743–748.
- [90] Efrati O, Mei-Zahav M, Rivlin J, et al. Long term nutritional rehabilitation by gastrostomy in Israeli patients with cystic fibrosis: clinical outcome in advanced pulmonary disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42(2):222–228.
- [91] Erskine JM, Lingard C, Sontag M. Update on enteral nutrition support for cystic fibrosis. *Nutr Clin Pract.* avr 2007;22(2):22332.
- [92] Ramsey BW, Farrell PM, Pencharz P. Nutritional assessment and management in cystic fibrosis: a consensus report. *Am J Clin Nutr.* 1992;55:108–116.
- [93] Steinkamp G, Demmelmair H, Ruhl-Bagheri I, von der Hardt H, Koletzko B. Energy supplements rich in linoleic acid improve body weight and essential fatty acid status of cystic fibrosis patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:418e23.
- [94] Engelen MPKJ, Com G, Deutz NEP. Protein is an important but undervalued macronutrient in the nutritional care of patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* nov 2014;17(6):515-20.
- [95] Stephenson AL, Mannik LA, Walsh S, et al. Longitudinal trends in nutritional status and the relation between lung function and BMI in cystic fibrosis : a population-based cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2013;97:872- 877.
- [96] Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual Data Report. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2016.
- [97] Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med* 2015;373:220-31.
- [98] Bruzzese E, Raia V, Gaudiello G, Polito G, Buccigrossi V, Formicola V, et al. Intestinal inflammation is a frequent feature of cystic fibrosis and is reduced by probiotic administration. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:813e9.

## IX. ANNEXES

### Annexe n°1 : Fiche prestataire - Suivi nutritionnel – Exemple sur un repas et récapitulatif sur 3 jours.

L151C31

**Fiche prestataire : Suivi nutritionnel - 1er jour**

Nom du patient : TEST Société prestataire : Médecin prescripteur : Insuffisance pancréatique ?  
 Prénom du patient : Diététicien (s) : Médecin référent :  
 Date de naissance : 01/01/2008 Age : 5,2 Date de la visite : 28/03/2013 Pharmacie :  
 Poids : 20,0 kgs Motif de la visite : IDE conseil :

**APPORT ENERGETIQUE JOURNALIER**

Catégorie/ Aliments	Qté en gr	NUTRIMENTS						OLIGOELEMENTS						VITAMINES						kCal				
		Prot	Lipid	AG Sat	AG monoS	AG polyS	Chol	Glc	Ca	Mg	Fe	Zn	Se	Cu	Na	A	B1	B2	B6		B9	C	D	E
CRUSTACÉS, COQUILLAGES																								
FRUITS																								
DIVERS (BOISSONS, CONDIMENTS)																								
PRODUITS COMPOSÉS																								
LIBRE																								
SOUTIEN NUTRITIONNEL																								
<b>Sous total</b>																								
LIBRE (Nocturne)																								
SOUTIEN NUTRITIONNEL (Nocturne)																								
<b>Apports totaux</b>		158	112	55	42	5	501	63	119					2	546	1	1	1						1641
<b>Apports totaux/poids (au/lbs)</b>		7,9	5,6	2,7	2,1	0,3	25,1	3,2	6,0					0,1	27,3	0,0	0,1	0,1						82,0
<b>Kcal</b>		639	1008																					844
<b>%</b>		39,2	61,2																					49,1

**Enzymes pancréatiques**

Type	Posologie	UI/kg
		0
		0
		1 250

**LIBRE**

Date	Nom	Repas	Prot	Lipid	AG Sat	AG monoS	AG polyS	Chol	Glc	Ca	Mg	Fe	Zn	Se	Cu	Na	A	B1	B2	B6	B9	C	D	E	kCal

**SOUTIEN NUTRITIONNEL**

A préciser: Orale exclusive

Date	Nom	Repas	Prot	Lipid	AG Sat	AG monoS	AG polyS	Chol	Glc	Ca	Mg	Fe	Zn	Se	Cu	Na	A	B1	B2	B6	B9	C	D	E	kCal

**TOLÉRANCE DIGESTIVE**

Bonne tolérance:   
 Douleurs abdominales:   
 Reflux, vomissements:   
 Selles:   
 Nombre de selles/jour:

**AUTRES REMARQUES**

Autres remarques:

Navigation: Bilan J1, Bilan J2, Bilan J3, Récap, Aliments, Compléments

**APPORT ENERGETIQUE JOURNALIER (Source : Table de composition nutritionnelle des aliments Ciqual 2012)**

Repas	Catégorie/ Aliments	Qté en gr	NUTRIMENTS																						
			Prot	Lipid	AG Sat	AG monoS	AG polyS	Chol	Omega 6	Omega 3	ARA	EPA	DHA	Glc	Sucre	Amidon									
Soir	VIANDES ET VOLAILLES																								
	POISSONS																								
	ABATS - CHARCUTERIE																								
	LÉGUMES FÉCULENTS																								
	LÉGUMES NON FÉCULENTS		1	0	0,01	0,01	0,04	0,06	0,01	0,03											0,6	0,3			
	OEUF, LAIT, FROMAGES																								
	MATIÈRES GRASSES																								
	PRODUITS SUCRES/DESSERTS																								
	CÉRÉALES ET DÉRIVÉS																								
	CRUSTACÉS, COQUILLAGES																								
	FRUITS																								
	DIVERS (BOISSONS, CONDIMENTS)			8	0,88	2,07	4,62		2,31	0,17															
PRODUITS COMPOSÉS		10	18	7,51	6,72	1,43	12,00			0,18															
ALIMENTS INFANTILES																									
LIBRE		11	12	1,00	7,50	3,20																			
SOUTIEN NUTRITIONNEL																									
Tarte aux légumes		120 gr	10	18	7,51	6,72	1,43	12,00		0,18															
Laitue, crue		40 gr	1	0	0,01	0,01	0,04	0,06	0,01	0,03															
Sel blanc alimentaire, iodé, non fluoré (m)		1 gr																							
Sauce vinaigrette (50 à 75% d'huile)		15 gr		8	0,88	2,07	4,62		2,31	0,17															

APPORT ENERGETIQUE JOURNALIER (Source : Table de composition nutritionnelle des aliments Ciqual 2012)															
Jours		NUTRIMENTS													
		Prot	Lipid	AG Sat	AG monoS	AG polyS	Chol	Omega 6	Omega 3	ARA	EPA	DHA	Glc	Sucre	Amidon
Jour 1	< Ouvrir et former le détail	<b>Apports totaux</b>													
	Apports totaux/poids (au kilos)	86	116	35,94	36,27	17,76	98,69	7,89	1,65	0,00	0,01	0,01	280	51	87
	Kcal	2,9	3,9	1,2	1,2	0,6	3,3	0,3	0,1	0,0	0,0	0,0	9,3	1,7	2,9
	%	13,75%	0,41636										0,44613	0,08132	0,1385
Jour 2	< Ouvrir et former le détail	<b>Apports totaux</b>													
	Apports totaux/poids (au kilos)	51	83	25,57	24,46	12,77	115,64	4,63	0,84		0,00	0,00	177	27	55
	Kcal	1,7	2,8	0,9	0,8	0,4	3,9	0,2	0,0		0,0	0,0	5,9	0,9	1,8
	%	0,12351	0,45019										0,4263	0,06378	0,13182
Jour 3	< Ouvrir et former le détail	<b>Apports totaux</b>													
	Apports totaux/poids (au kilos)	107	134	51,91	40,48	13,65	358,20	6,80	1,57	0,13	0,02	0,05	286	79	105
	Kcal	3,6	4,5	1,7	1,3	0,5	11,9	0,2	0,1	0,0	0,0	0,0	9,5	2,6	3,5
	%	0,15382	0,43466										0,41152	0,11339	0,15175
Moyenne	< Ouvrir et former le détail	<b>Apports totaux</b>													
	Apports totaux/poids (au kilos)	82	111	37,80	33,74	14,73	190,84	6,44	1,35	0,04	0,01	0,02	248	52	82
	Kcal	2,7	3,7	1,3	1,1	0,5	6,4	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	8,3	1,7	2,7
	%	0,14068	0,43176										0,42756		

SOUTIEN NUTRITIONNEL															
Jours		Prot	Lipid	AG Sat	AG monoS	AG polyS	Chol	Omega 6	Omega 3	ARA	EPA	DHA	Glc	Sucre	Amidon
Jour 1		11	12	1	8	3							38		
Jour 2		11	12	1	8	3							38		
Jour 3		11	12	1	8	3							38		
Moyenne		11	12	1	8	3							38		

**Annexe n°2 : Tableau IX : Caractéristiques du régime alimentaire en fonction du support nutritionnel et en fonction de l'âge. Exprimés par la médiane et p-value indiquant la différence entre les groupes.**

Groupe SS = Sans supplémentation ; Groupe CNO = Compléments nutritionnels oraux ; Groupe NE = Nutrition entérale.  
NS= Non significatif. n= effectif.

	Tous (n= 54)	Groupe SS (n= 7)	Groupe CNO (n= 36)	Groupe NE (n=11)	p-value différence entre les groupes	2-6 ans (n= 9)	7-11 ans (n= 24)	≥ 12 ans (n= 21)	p-value différence entre les groupes
AET (kcal/kg/jour)	82,6 [41,5 – 149,9]	73,6 [46,3 – 89,6]	84,6 [41,5 – 129,9]	74,0 [43,2 – 149,9]	NS	100,0 [85,1 – 129,9]	84,7 [51,6 – 149,9]	73,0 [41,5– 96,7]	-
<b>% des apports énergétiques recommandés pour l'âge</b>	113 [69– 200]	114 [69 – 128]	112 [69 – 161]	115 [72 – 200]	NS	111 [95 – 144]	113 [69 – 200]	122 [69 – 161]	NS
Glucides (g/kg/jour)	9,7 [4,5 – 18,6]	9,7 [4,5 – 11,0 ]	10,1 [5,4 – 15,0]	7,8 [5,2 – 18,6]	NS	11,7 [8,4 – 15,0]	10,0 [6,3 – 18,6]	7,5 [4,5 – 11,9]	-
<b>% provenant des glucides</b>	48 [37 – 57]	49 [39 – 53 ]	48 [38 – 57]	46 [37 – 57]	NS	51 [39 – 57]	48 [43 – 53]	46 [37 – 57 ]	NS
Protides (g/kg/jour)	3,3 [1,5 – 6,1]	3,2 [2,2 – 3,8]	3,4 [1,5 – 6,1]	3,3 [1,9 – 4,9]	NS	4,0 [2,8 – 6,1]	3,0 [1,9 – 4,9]	3,2 [1,5 – 4,4]	-
<b>% provenant des protides</b>	16 [11 – 27]	17 [14 – 27]	16 [13 – 21]	15 [11 – 25]	NS	15 [13 – 21]	15 [11 – 18] *	19 [13 – 27] **	p<0,0001
Lipides (g/kg/jour)	3,3 [1,5 – 6,2]	3,0 [1,7 – 3,5]	3,5 [1,5 – 6,1]	3,4 [1,6 – 6,2]	NS	3,8 [3,3 – 6,1]	3,5 [1,9 – 6,2]	2,8 [1,5 – 3,8]	-
<b>% provenant des lipides</b>	36 [30 – 43]	34 [32 – 39]	36 [30 – 42]	37 [30 – 43]	NS	36 [30 – 42]	37 [32 – 43]	35 [30 – 43]	NS
Acides gras saturés (AGS) (g/kg/jour)	1,1 [0,3 – 1,7]	1,2 [0,6 – 1,6]	1,1 [0,3 – 1,6]	0,9 [0,5 – 1,7]	NS	1,4 [1,0 – 1,6]	1,2 [0,3 – 1,7]	1,0 [0,5 – 1,5]	-

\*différences significatives entre 2-6 ans et ≥ 12 ans ; et \*\* entre 7-11 ans et ≥ 12 ans (p< 0,0001)



**Résumé :** La prise en charge nutritionnelle est un des enjeux majeurs de l'approche multidisciplinaire au sein des Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM). L'état nutritionnel dès la petite enfance est un facteur pronostique de la croissance staturale et de la morbi-mortalité attribuée à la mucoviscidose. De nouvelles recommandations ont été publiées en 2016 par les sociétés européennes. Nous avons étudié le statut nutritionnel ainsi que les apports nutritionnels quantitatifs et qualitatifs de patients dénutris ou à risque de dénutrition suivis au CRCM pédiatrique du CHU de Bordeaux. Nous nous sommes intéressés à l'influence du type d'intervention nutritionnelle et de l'âge sur les différents paramètres nutritionnels, ainsi qu'à l'impact du soutien nutritionnel (sans supplémentation SS, compléments nutritionnels oraux CNO et nutrition entérale NE) à un an sur l'état nutritionnel.

**Matériel et méthodes :** Dans cette étude rétrospective observationnelle monocentrique, les enquêtes nutritionnelles ont été réalisées par les diététiciennes des prestataires de services entre Janvier 2014 et Septembre 2017. Le contenu des aliments était calculé à l'aide de la table de composition CIQUAL. Les données anthropométriques, mesurées à chaque consultation, ainsi que l'ensemble des informations cliniques ont été obtenues à partir du logiciel Mucodomeos. Un Z-score IMC inférieur à 0 définissait le risque nutritionnel. L'évolution de l'état nutritionnel était évalué à partir des médianes des Z-scores IMC dans chaque groupe (SS, CNO, NE) entre la consultation n°1 (T0) et consultation n°2 (T1) à 1 an.

**Résultats :** 78% des enfants étaient dénutris ou à risque de dénutrition (Z-score IMC inférieur à 0). Plus de la moitié des enfants atteignaient le minimum de 110% des apports journaliers recommandés pour les sujets sains. La médiane des apports énergétiques totaux était de 73,6 kcal/kg/jour dans le groupe SS ; de 84,6 kcal/kg/jour dans le groupe CNO et de 74,0 kcal/kg/jour dans le groupe NE. 34 % [32 – 39] des apports énergétiques journaliers provenaient des lipides dans le groupe SS ; 36 % [30 – 42] dans le groupe CNO et 37 % [30 – 43] dans le groupe NE. La part (en pourcentage) des apports représentée par les protides était plus importante chez les adolescents de manière significative ( $p < 0,0001$ ). Les différences des médianes des Z-scores IMC, entre la première et la deuxième consultation à un an, étaient respectivement de + 0,01 [-0,4 – 0,6] dans le groupe SS, de + 0,03 [-0,8 – 0,9] dans le groupe avec CNO et de + 0,01 [-2,1 – 2,3] dans le groupe NE.

**Conclusion :** Malgré les conseils nutritionnels et l'éducation thérapeutique, notre étude montre la difficulté pour les enfants et les familles à atteindre les objectifs nutritionnels. Pour de nombreux patients, seule la supplémentation nutritionnelle (par les compléments nutritionnels oraux ou par la nutrition entérale), en complément de la prise alimentaire orale permet d'atteindre les recommandations en apports caloriques journaliers et en lipides. Il semble exister un lien entre la mise en place de soutiens nutritionnels (CNO, NE) et l'amélioration de l'état nutritionnel au cours du suivi.

**Titre en français :** Etude des paramètres nutritionnels des patients suivis au CRCM pédiatrique du CHU de Bordeaux dénutris ou à risque de dénutrition.

**Titre en anglais :** Nutritional parameters among malnourished patients or “at risk” of malnutrition in Cystic Fibrosis center at Bordeaux Children's University Hospital.

**Mots-clés :** Mucoviscidose, pédiatrie, malnutrition, intervention nutritionnelle.

**Discipline :** Médecine DES pédiatrie

**Université de BORDEAUX, 146 rue Léo Saignat, 33000 BORDEAUX**