



**HAL**  
open science

# Impact de l'inflammation intestinale sur la qualité de vie et les symptômes digestifs chez les enfants atteints de mucoviscidose

Martin Addra

## ► To cite this version:

Martin Addra. Impact de l'inflammation intestinale sur la qualité de vie et les symptômes digestifs chez les enfants atteints de mucoviscidose. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02505884

**HAL Id: dumas-02505884**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02505884>**

Submitted on 11 Mar 2020

**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 2019 N° 207

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

Présentée et publiquement soutenue par  
Martin Addra  
Né le 05/03/1988 au Havre (76)

Le Jeudi 14 Novembre 2019 à l'Université de Bordeaux

**Impact de l'inflammation intestinale sur  
la qualité de vie et les symptômes digestifs  
chez les enfants atteints de mucoviscidose**

Jury :

Professeur Thierry LAMIREAU : Président du jury  
Professeur Laurence DELHAES : Rapporteur  
Docteur Philippe CASTERA : Membre  
Docteur Stéphanie BUI : Membre  
Docteur Raphaël ENAUD : Directeur de thèse

Merci aux membres du jury et mon directeur de thèse.

Aux équipes qui m'ont accompagné dans ma formation :

Le service de Pneumologie du Dr Renault, CH de Pau.

Le service de médecine interne du Dr Solanilla, Clinique mutualiste de Lesparre.

Le service des urgences du Dr Bissolokele, CH de Libourne.

Aux landais, Dr Monet et Dr Lalague.

Le service de gynécologie du Pr Dallay et Pr Horovitz, CHU de Bordeaux.

Le service de Médecine interne/diabétologie du Dr Ritz et Dr Charlanne, CH de Bayonne.

*A ma bouclette.  
A ma famille.  
Aux copains aquitains.  
Aux amis de Normandie.*

## RESUME

Introduction : La mucoviscidose est une maladie génétique liée à des mutations du gène CTFR. La morbi-mortalité de cette maladie est conditionnée par l'atteinte pulmonaire, mais d'autres organes peuvent être atteints, notamment l'intestin, siège d'une inflammation chronique. Les répercussions à court et long terme de cette inflammation sont encore peu étudiées. L'objectif principal de ce travail était d'évaluer l'impact de l'inflammation intestinale sur la qualité de vie et les symptômes digestifs des enfants atteints de mucoviscidose.

Matériel et méthodes : Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective bi-centrique dans les Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) de Bordeaux et Toulouse, sur 44 patients enfants de 4 à 17 ans ayant complété les questionnaires sur la qualité de vie (PedsQL™ - Quality of Life Pediatric Inventory 4.0) et sur les symptômes digestifs (PedsQL™ – Gastrointestinal Symptoms Scales 3.0) et réalisé un dosage concomitant de la calprotectine fécale.

Résultats : Cinq (11%) patients étaient dans le groupe inflammatoire (calprotectine fécale  $\geq 250$   $\mu\text{g/g}$  de selles) et trente-neuf (89%) dans le groupe non inflammatoire ( $\leq 250$   $\mu\text{g/g}$ ). L'âge médian dans les deux groupes était respectivement de 14 ans (IQR 10,5 : 15) et 9 ans (7 ; 13). Le score global et des sous domaines de la qualité de vie n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes. Même si le score global des symptômes digestifs était comparable entre les deux groupes, certains symptômes digestifs étaient significativement plus marqués dans le groupe inflammatoire comparé au groupe sans inflammation, notamment les reflux (médiane : 81/100 (IQR : 69 ; 94) contre 94 (IQR : 87 ; 100),  $p = 0,04$ ), les nausées (médiane : 75/100 (IQR : 75 ; 88) contre 100 (IQR : 94 ; 100),  $p = 0,01$ ) et les gaz (médiane : 50/100 (IQR : 39 ; 57) contre 75 (IQR : 57 ; 93),  $p = 0,04$ ). Il existait une bonne concordance entre les réponses des enfants et les réponses de leurs parents.

Conclusion : Cette étude a étudié pour la première fois l'impact de l'inflammation intestinale sur la qualité de vie et les symptômes digestifs des enfants atteints de

mucoviscidose et a montré que l'inflammation intestinale pouvait être associée à une altération des symptômes digestifs, notamment des nausées, du reflux et des gaz. La présence de ces symptômes peut faire évoquer la présence d'une inflammation intestinale chez ces patients, mais devant le manque de spécificité de ces symptômes, le dosage de la calprotectine fécale peut aider le praticien dans ce diagnostic.

Mots-clés : Inflammation intestinale, qualité de vie, symptômes digestifs, calprotectine fécale, pédiatrie, mucoviscidose.

## Liste des abréviations

- AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdiens
- ATP: Adenosine-Triphosphate
- CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
- CRCM : Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose
- DeltaF508 : Mutation avec délétion de l'acide aminé phénylalanine en position 508 du gène CFTR
- EFR : Explorations Fonctionnelles Respiratoires
- EQV : Réponse des Enfants au Questionnaire sur la Qualité de Vie
- ESD : Réponse des Enfants au Questionnaire sur les symptômes digestifs
- HAS : Haute Autorité de Santé
- IMC : Indice de Masse Corporelle
- IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons
- IQR : Ecart InterQuartile (*Interquartile range* en anglais)
- MC : Maladie Cœliaque
- MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin
- PQV : Réponse des parents au Questionnaire sur la Qualité de Vie
- PSD : Réponse des Parents au Questionnaire sur les Symptômes Digestifs
- RCH : Rectocolite Hémorragique
- RGO : Reflux Gastro-Cœsophagien
- RHD : Règles Hygiéno-Diététiques
- SA : Semaine d'Aménorrhée
- TIR : Trypsine Immuno- Réactive
- VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde

## SOMMAIRE

<b>I. Généralités</b> .....	<b>9</b>
A. Epidémiologie .....	9
B. Historique de la maladie .....	10
C. Physiopathologie de la mucoviscidose .....	11
1. Aspect génétique de la mucoviscidose .....	11
2. Conséquences fonctionnelles sur la protéine CFTR.....	12
D. Atteintes d'organes dans la mucoviscidose.....	13
1. L'atteinte pulmonaire .....	13
2. L'atteinte digestive.....	14
a) Atteinte pancréatique.....	14
b) Atteinte hépato-biliaire .....	14
c) Atteinte intestinale .....	15
d) Atteinte nutritionnelle .....	15
3. Autres atteintes d'organes.....	16
E. Diagnostic et prise en charge de la mucoviscidose .....	17
1. Diagnostic.....	17
a) Dépistage anténatal.....	17
b) Dépistage néonatal .....	17
c) Evocation clinique.....	18
d) Confirmation diagnostique .....	18
2. Prise en charge.....	19
F. L'inflammation intestinale : Un nouvel enjeu dans la prise en charge de la mucoviscidose	22
<b>II. Objectifs de l'étude</b> .....	<b>25</b>
<b>III. Etude de l'impact de l'inflammation intestinale sur la qualité de vie et les symptômes des enfants atteints de mucoviscidose</b> .....	<b>26</b>
A. Méthode .....	26
1. Critères d'inclusion .....	26
2. Critères d'exclusion.....	26
3. Schéma de l'étude et récupération des données .....	27
4. Calprotectine fécale .....	28
5. Critères de jugement .....	29
a) Questionnaires sur la qualité de vie et les symptômes digestifs.....	29
b) Critères de jugement cliniques .....	30
6. Mode d'analyse statistique.....	30
B. Résultats.....	31

1. Description de la cohorte.....	31
2. Caractéristiques de la population.....	32
a) Description de la population.....	32
3. Taux de la calprotectine fécale.....	33
4. Association entre les données cliniques et la présence d’une inflammation intestinale.....	33
5. Résultats des questionnaires et lien avec l’inflammation intestinale.....	34
a) Résultats globaux des questionnaires sur la qualité de vie (PedsQL™ - Quality of Life Pediatric Inventory 4.0).....	34
b) Association entre inflammation intestinale et qualité de vie des patients (PedsQL™ - Quality of Life Pediatric Inventory 4.0).....	35
c) Résultats globaux des questionnaires sur les symptômes digestifs (PedsQL™ – Gastrointestinal Symptoms Scales 3.0).....	36
d) Association entre inflammation intestinale et symptômes digestifs (PedsQL™ – Gastrointestinal Symptoms Scales 3.0).....	38
6. Association entre les symptômes digestifs et la qualité de vie des patients.....	40
7. Concordance entre les réponses des enfants et des parents.....	42
C. Discussion.....	43
1. Apport de l’étude.....	43
2. Les limites de l’étude.....	46
3. Perspectives et conclusions.....	48
<b>IV. Bibliographie.....</b>	<b>49</b>
<b>V. Annexes.....</b>	<b>56</b>
Annexe 1 : Version enfants, adolescents et jeunes adultes (8-25 ans) des questionnaires sur la qualité de vie (PedsQL™ - Quality of Life Pediatric Inventory 4.0) et sur le symptômes digestifs (PedsQL™ – Gastrointestinal Symptoms Scales 3.0).....	56
Annexe 2 : Version parents des questionnaires sur la qualité de vie (PedsQL™ - Quality of Life Pediatric Inventory 4.0) et sur le symptômes digestifs (PedsQL™ – Gastrointestinal Symptoms Scales 3.0).....	61
Annexe 3 : Valeurs de calprotectine fécale des participants.....	66



## **Tableaux et figures :**

- Tableau 1 : Données épidémiologiques mucoviscidose
- Tableau 2 : Caractéristiques des groupes inflammatoire et non inflammatoire
- TABLEAU 3 : Comparaison du score PedsQL™- quality of life pediatric inventory 4.0 dans notre cohorte aux valeurs de référence dans la population générale
- Tableau 4 : Réponses au questionnaire sur la qualité de vie (PedsQL™ - quality of life pediatric inventory 4.0)
- TABLEAU 5 : Comparaison du score PedsQL™- gastrointestinal symptoms scales 3.0 dans notre cohorte aux valeurs de référence dans la population générale
- Tableau 6 : Réponses au questionnaire sur les symptômes digestifs (PedsQL™ - gastrointestinal symptoms scales 3.0)
- Tableau 7 : Corrélation entre les symptômes digestifs et la qualité de vie selon les enfants
- Tableau 8 : Corrélation entre les symptômes digestifs et la qualité de vie selon les parents
  
- Figure 1 : Différentes classes de mutation du gène CFTR
- Figure 2 : Arbre décisionnel diagnostique de la mucoviscidose en fonction du chlore sudoral
- Figure 3 : Survie selon la cohorte de naissance
- Figure 4 : Evolution du nombre de patients depuis 1992
- Figure 5 : Diagramme de flux
- Figure 6 : Répartition calprotectine fécale (en µg/g de selles) des groupes inflammatoires et non inflammatoire
- Figure 7 : Corrélation entre le score total de la qualité de vie et le score total des symptômes digestifs selon les enfants
- Figure 8 : Score de dyspepsie selon la réponse des enfants et des parents

# I. Généralités

## A. Epidémiologie

La mucoviscidose est une des maladies génétiques graves les plus fréquentes en France. Maladie autosomique récessive, son incidence actuelle en France est de 1 pour 4 500 naissances (soit 200 nouveaux cas/an) et sa prévalence de 6 700 patients, dont 3 000 enfants de moins de 18 ans (1). Outre une augmentation de la prévalence, la fréquence de la prise en charge en cabinet libéral de patients atteints de mucoviscidose tend à croître par le développement de la prise charge ambulatoire et dans le cadre de la coordination ville-hôpital.

Cette maladie touche principalement les populations caucasiennes (Tableau 1). Une des hypothèses avancées pour expliquer la fréquence élevée de l'allèle mutée dans cette population (1/25) est une pression de sélection génétique. Les porteurs hétérozygotes d'un seul allèle CFTR muté auraient une résistance accrue aux diarrhées associées à des pertes chloriques. Cet avantage pourrait expliquer la sélection de l'allèle deltaF508 dans la population caucasienne au néolithique, exposée à des bactéries entérotoxigènes avec le développement de l'élevage bovin (2).

	<b>Incidence à la Naissance</b>	<b>Fréquence des Hétérozygotes</b>
Caucasiens	1/2500 (1/2000 à 1/4500)	1/25
Moyen-Orient	1/4400	1/33
Hispaniques	1/8500	1/46
Africains/Noirs américains	1/20000	1/70
Asiatiques	1/32400	1/90

**Tableau 3 : Données épidémiologiques mucoviscidose d'après Monaghan et Feldman (3)**

## B. Historique de la maladie

Les premières évocations de la maladie dans la littérature datent du XVII<sup>ème</sup> siècle, avec l'observation d'enfants « aux baisers salés » considérés comme ensorcelés, puisque condamnés à mourir avant la fin de leur première année. En 1936, le Dr Fanconi décrit pour la première fois l'association de « fibrose kystique du pancréas et bronchectasie », confirmée ensuite par les descriptions anatomopathologiques du Dr Andersen en 1938 et aboutissant au nom initial de « Fibrose kystique du pancréas ». Cette appellation a ensuite évolué avec l'observation des atteintes respiratoires sévères associées. Les Français ont opté alors pour le terme de « Mucoviscidose » qui signifie littéralement « mucus visqueux », tandis que les Anglais ont conservé le nom de « Cystic Fibrosis ».

En 1953, le Dr Di Sant'Agnes met en évidence l'excès de chlorure de sodium dans la sueur des enfants malades, amenant quelques années plus tard à la mise au point du « test de la sueur », qui garde encore toute sa place dans la prise en charge diagnostique de la mucoviscidose.

Le gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), a été découvert par clonage positionnel (localisation progressive de la région où se trouve le gène puis identification de sa séquence) en 1989 par le Docteur Tsui et ses collaborateurs (4).

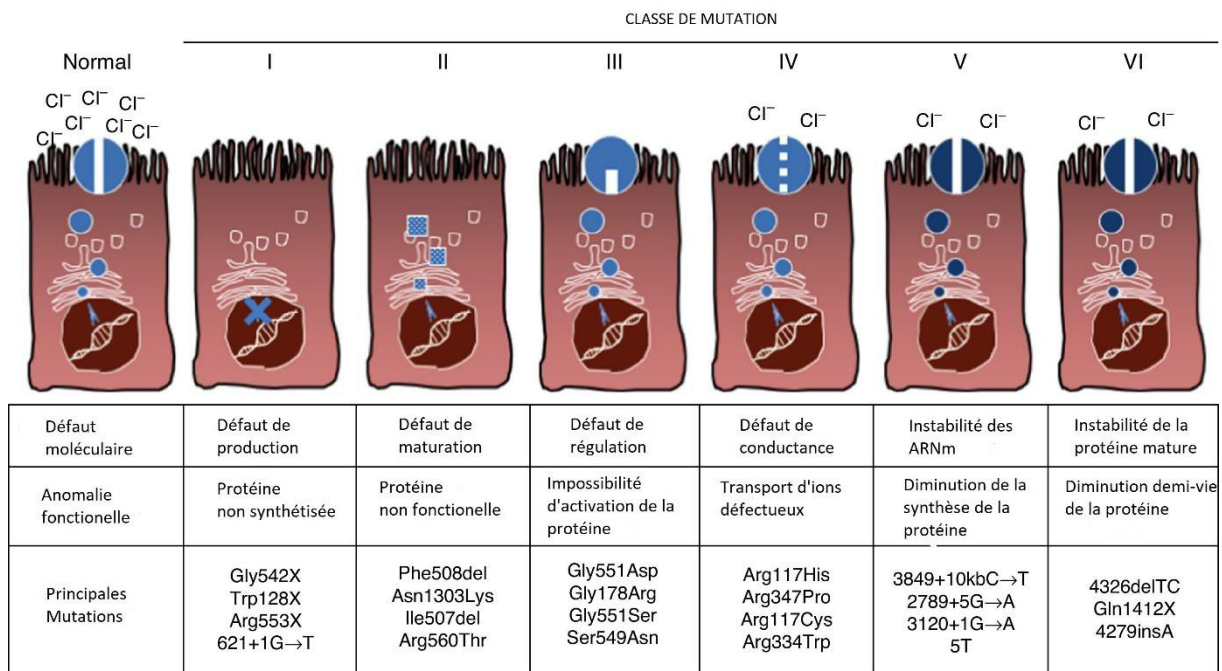
## C. Physiopathologie de la mucoviscidose

### 1. Aspect génétique de la mucoviscidose

La mucoviscidose est une maladie autosomique récessive. Elle est la conséquence de mutations du gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) situé sur le bras long du chromosome 7 (7q31), qui code pour la protéine du même nom. Les malades sont homozygotes ou hétérozygotes composites (une mutation différente sur chaque allèle). Plus de 2 000 mutations ont été identifiées, la mutation la plus fréquente étant la deltaF508 (40% de patients à l'état homozygote et 60% à l'état hétérozygote).

Les mutations du gène CFTR ont été réparties en six classes en fonction des conséquences sur la synthèse et/ou sur la fonctionnalité de la protéine CFTR (Figure 1) (5). Les mutations classées en catégorie I, II, III et VI sont considérées comme plus sévères, puisque la protéine CFTR est non fonctionnelle voire non synthétisée (6). Les mutations IV et V sont généralement moins sévères, grâce à la persistance d'une fonction CFTR résiduelle. La mutation deltaF508 est une mutation de classe II et correspond à une atteinte sévère.

Cependant, cette classification présente certaines limites et les corrélations génotype/phénotype doivent être prises avec prudence à l'échelle individuelle. Ces données ont été établies à partir de larges cohortes de patients, mais il peut exister une variabilité phénotypique inter-individuelle, l'effet d'une mutation pouvant notamment être influencé par des facteurs génétiques (gènes modificateurs) et environnementaux (pollution, tabagisme, observance du traitement ...) (6).



**Figure 1 : Différentes classes de mutation du gène CFTR, d'après Bergougnoux et al (5).**

Classe I : défaut de production, Classe II : défaut de maturation, Classe III : défaut de régulation, Classe IV : défaut de conductance, Classe V : Instabilité des ARNm, Classe VI : instabilité de la protéine mature.

ARNm : acide ribonucléique messager

## 2. Conséquences fonctionnelles sur la protéine CFTR

La protéine CFTR est une protéine transmembranaire située au pôle apical des cellules épithéliales où elle régule l'équilibre hydro-électrolytique des sécrétions. On la retrouve sur la muqueuse respiratoire et intestinale, sur les canaux excréteurs du pancréas, des voies biliaires, des glandes sudorales et des canaux déférents.

La protéine CFTR est un canal ionique impliqué dans la sécrétion des ions chlorure et régulant d'autres canaux, comme le canal sodique épithélial ENaC (7). La mutation de la protéine CFTR va entraîner une séquestration de chlore intra cellulaire amenant à une production de sécrétions (mucus) pauvres en chlore et sodium (8). Ces sécrétions déshydratées et visqueuses vont provoquer une stase dans les organes sécréteurs et aboutir progressivement à leur destruction parenchymateuse.

## D. Atteintes d'organes dans la mucoviscidose

### 1. L'atteinte pulmonaire

L'atteinte pulmonaire conditionne la morbi-mortalité de la maladie. Les sécrétions anormales des cellules de l'épithélium bronchique s'accumulent, obstruant les bronchioles et diminuant la clairance mucociliaire. Ainsi, les mécanismes de défense de l'appareil respiratoire sont altérés, favorisant le développement de micro-organismes.

Une des conséquences physiopathologiques est la survenue répétée d'infections à différents pathogènes, tels que le *Staphylococcus aureus* et l'*Haemophilus Influenzae*. Les antibiothérapies itératives exposent à l'émergence de résistances, rendant le traitement de ces infections de plus en plus compliqué au cours du temps.

L'altération de l'activité anti-bactérienne par l'épaisseur du mucus, associée aux infections et antibiothérapies à répétition, aboutissent au fil du temps à une modification du microbiome (bactérien et fongique) pulmonaire et à des colonisations chroniques par bactéries et/ou champignons pathogènes (9). A titre d'exemple, la colonisation chronique pulmonaire à *Pseudomonas aeruginosa* marque généralement un tournant évolutif de la maladie, associé à une dégradation de la fonction respiratoire.

Il résulte de l'ensemble de ces phénomènes une inflammation broncho-alvéolaire chronique, en lien avec l'installation des polynucléaires neutrophiles dans la muqueuse respiratoire, à l'origine d'une stimulation de la sécrétion muqueuse et installant un cercle vicieux : obstruction des bronchioles, infections, inflammation, dilatation des bronches ... (10). Ces événements conduisent progressivement à une fibrose et une destruction du parenchyme pulmonaire.

Au cours de l'évolution de la maladie, les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) peuvent mettre ainsi en évidence une dégradation progressive de la fonction respiratoire, associée à un syndrome obstructif, pouvant évoluer jusqu'à l'insuffisance respiratoire chronique et ses complications, telles que l'hypertension artérielle pulmonaire et l'hypertrophie ventriculaire.

D'autres complications respiratoires aiguës peuvent aussi être observées telles que les atélectasies et les pneumothorax.

## 2. L'atteinte digestive

Les symptômes digestifs de la mucoviscidose sont multiples : douleurs abdominales, gaz, ballonnements, anorexie, reflux gastro-œsophagien (RGO), diarrhée, rectorragies, nausées, vomissements. En effet, différents organes de l'appareil gastro-intestinal peuvent être atteints et avoir un impact sur la morbi-mortalité des patients (11).

### a) Atteinte pancréatique

L'insuffisance pancréatique exocrine concerne 85 à 95 % des patients et est corrélée à la sévérité du génotype CFTR. Lorsqu'elle est présente, elle survient de manière précoce, dès la première année dans 80% des cas. Secondaire à l'obstruction des canaux excréteurs, elle entraîne une maldigestion lipo-protidique et une carence en vitamines liposolubles. Cette atteinte est considérée comme un facteur majeur de dénutrition dans la mucoviscidose. Le diagnostic biologique s'effectue par un dosage d'élastase fécale inférieur à 200 µg/g de selles. Le traitement consiste en une supplémentation en enzymes pancréatiques gastro-protégés en début de repas, adaptée à l'apport lipidique, sans dépasser les recommandations de 10000 unités/kg/j. Une supplémentation en vitamines A, D, E, K est également apportée pendant les repas.

### b) Atteinte hépato-biliaire

Les voies biliaires peuvent être le siège d'une stase biliaire et d'une obstruction des voies biliaires intra et extra-hépatiques évoluant à long terme vers une fibrose hépatique. Cinq à huit pourcents des patients évoluent vers une cirrhose biliaire avec hypertension portale et ses complications (12).

### c) Atteinte intestinale

La perte de fonctionnalité du canal chlore CFTR touche l'intégralité de l'intestin, même si la protéine CFTR est plus exprimée au niveau du grêle que dans le colon (13). Ainsi on observe une diminution du volume du fluide intestinal créant ainsi une stase de mucus. Elle se manifeste par une constipation pouvant aller jusqu'à un iléus méconial chez le nouveau-né ou à un syndrome d'obstruction intestinale distale chez l'enfant et l'adulte.

L'altération des sécrétions de bicarbonate par le pancréas, des sécrétions intestinales et hépato-biliaires acidifient le milieu intestinal, réduisant l'activité des enzymes digestives pH-dépendantes et participant à la malabsorption des aliments (14).

Comme dans le poumon, l'épaisseur du mucus diminue l'activité des molécules anti-bactériennes sécrétées par les cellules de Paneth (15). Comparée à des sujets sains, la composition du microbiote intestinal est altérée chez les patients atteints de mucoviscidose, on parle de dysbiose (14).

L'atteinte des différents organes du tractus gastro-intestinal contribue à la présence d'une inflammation intestinale chronique, caractérisée par une infiltration de la *lamina propria* par des mononucléaires exprimant des marqueurs de l'inflammation (ICAM-1, CD-25, IL-2, IFN $\gamma$ ) générant des lésions de la muqueuse visibles en endoscopie (œdème, érythème ou ulcérations) (13,16,10). Cette atteinte digestive est détaillée dans un chapitre dédié.

### d) Atteinte nutritionnelle

La dénutrition dans la mucoviscidose est multifactorielle, elle résulte d'une majoration des dépenses énergétiques (inflammation systémique, infections à répétition) et d'une diminution calorique (maldigestion, malabsorption, anorexie, vomissements). Le statut nutritionnel des patients est un facteur pronostique indépendant de la maladie (17).



Le statut nutritionnel est cliniquement évalué par les mesures anthropométriques (poids, taille, indice de masse corporelle (IMC)), éléments de surveillance reproductibles en cabinet libéral.

La prise en charge est avant tout préventive avec des apports énergétiques équivalent à 110 à 200% des recommandations pour l'âge et le sexe (12). Si besoin, des compléments alimentaires peuvent s'y associer.

### 3. Autres atteintes d'organes

L'atteinte des glandes sudoripares conduit à un excès de chlorure de sodium dans la sueur qui, en cas d'augmentation de la thermogénèse, peut se compliquer de déshydratation.

L'atteinte pancréatique exocrine peut s'accompagner d'une insuffisance pancréatique endocrine et donc d'un diabète insulino-requérant, résultant de la destruction des îlots de Langerhans par la fibrose kystique. En 2001, d'après l'observatoire de la mucoviscidose, la prévalence du diabète était de 9,7% cependant elle augmente avec l'âge. L'âge médian de découverte du diabète est de 20 ans (17).

La sphère génitale est également touchée chez l'homme par dysgénésie ou agénésie des canaux déférents conduisant à une stérilité obstructive. Chez les patientes, l'infertilité est plus rare et liée à l'épaississement de la glaire cervicale.

Enfin, La prévalence de l'incontinence urinaire est plus élevée que dans la population générale (18).

## E. Diagnostic et prise en charge de la mucoviscidose

### 1. Diagnostic

#### a) Dépistage anténatal

La détermination de mutations chez les parents ou la fratrie permet de proposer un diagnostic anténatal. L'analyse génétique fœtale s'effectue actuellement par méthode invasive (biopsie de trophoblaste à 11 semaines d'aménorrhées (SA) ou amniocentèse à 16 SA) avec un risque de fausse couche de 0,5 à 3%. Cependant, l'analyse de l'ADN fœtal des cellules sanguines circulantes, méthode moins invasive, est de plus en plus fiable (19).

Lors des échographies obstétricales obligatoires (12, 22, 32 SA), l'hyperéchogénicité intestinale est retrouvée dans 0 à 33,3% des cas de mucoviscidose confirmée. D'autres signes peuvent être observés : iléus méconial, calcifications digestives, péritonite méconiale.

Quatre-vingt-seize pourcent des couples avec un diagnostic anténatal établi de mucoviscidose optent pour une interruption médicale de grossesse (20).

#### b) Dépistage néonatal

Avant la mise en place de ce dépistage, le diagnostic de mucoviscidose pouvait être fait tardivement, suivant la sévérité du phénotype. Le dépistage néonatal, systématiquement proposé à trois jours de vie, consiste à dépister cinq maladies graves (la mucoviscidose, la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie congénitale, l'hyperplasie des surrénales, la drépanocytose) dont un diagnostic et une prise en charge précoces peuvent-être bénéfiques pour le pronostic du patient.

La mucoviscidose fait partie du dépistage néonatal depuis 2002. Il repose sur un dosage sanguin de la Trypsine immunoréactive (enzyme pancréatique, TIR). En cas de taux élevé (seuil de positivité à J3 > 65µg/L), une étude génétique est réalisée afin de rechercher une des trente mutations CFTR les plus fréquentes (21).

Si une ou deux mutations sont retrouvées ou, en l'absence de mutation, si le dosage de TIR reste élevé sur le contrôle à vingt et un jour, la famille est orientée vers un centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM) pour une confirmation diagnostique avec la réalisation d'un test de la sueur.

#### c) Evocation clinique

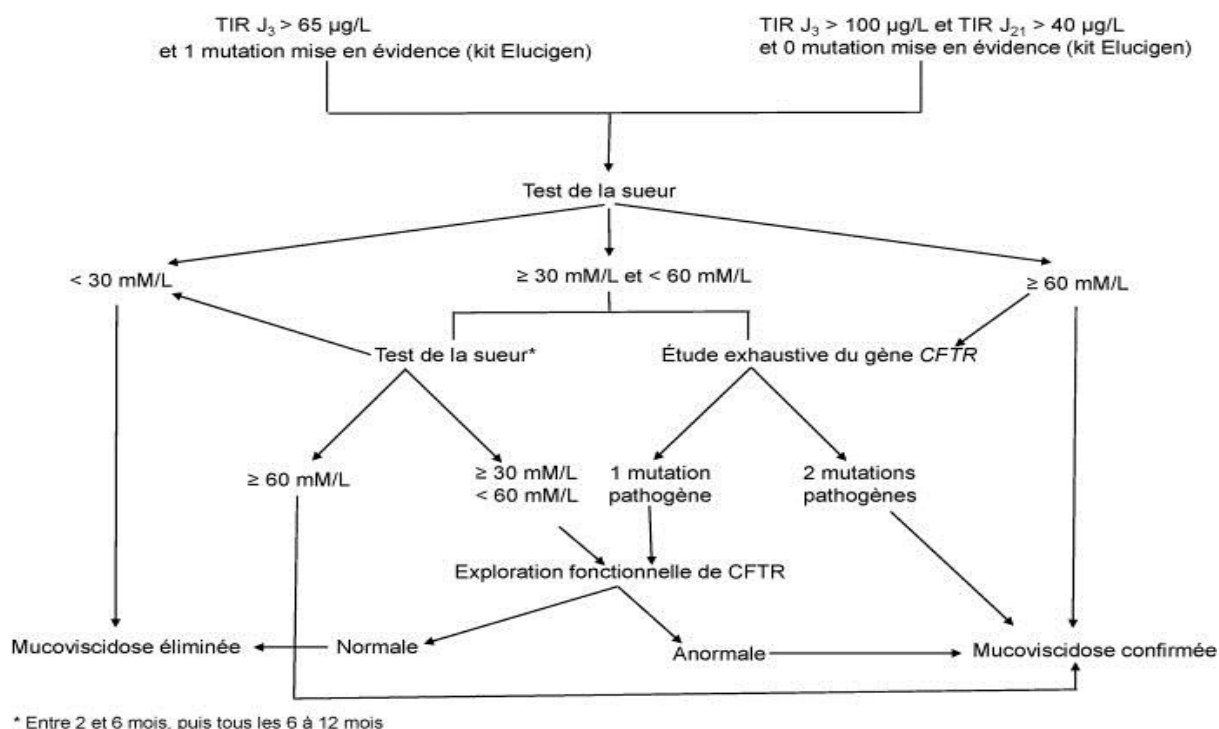
Malgré la mise en place du dépistage néonatal de la mucoviscidose, le diagnostic peut être évoqué plus tardivement. En effet, on estime que 5% des malades ont un dosage néonatal de la TIR négatif (faux négatifs)(22). Sur le plan clinique, les signes évocateurs de mucoviscidose sont respiratoires (bronchiolites récidivantes, encombrement persistant) et digestifs (iléus méconial avec retard à l'émission du méconium, ictère cholestatique) ainsi qu'une cassure de la courbe staturo-pondérale. A l'âge adulte, certaines formes moins sévères ont été diagnostiquées lors de bilan d'infertilité.

#### d) Confirmation diagnostique

L'examen de référence pour la confirmation diagnostique de mucoviscidose reste le test de la sueur. Il consiste à collecter de la sueur par iontophorèse à la pilocarpine, puis la quantité de sueur et la concentration en chlore sont analysées. Ce test doit être réalisé chez un nourrisson de plus de trois kilogrammes et d'au moins trois semaines d'âge réel, et doit être contrôlé positif à deux reprises (23).

Ainsi (Figure 2) :

- Un dosage de chlore sudoral inférieur à 30 mmol/L ne confirme pas le diagnostic de mucoviscidose, mais doit être mémorisé en cas d'expression phénotypique ultérieure.
- Un dosage de chlore sudoral entre 30 et 59 mmol/L doit être contrôlé par un deuxième dosage entre deux et six mois puis tous les six à douze mois jusqu'à normalisation, et complété par une analyse exhaustive du gène CFTR. Si deux mutations sont retrouvées, le diagnostic est posé, sinon les patients sont suivis au CRCM deux fois par an.
- Un dosage de chlore sudoral supérieure à 60 mmol/L et la présence de deux mutations CFTR sur le kit de dépistage confirme le diagnostic.



**Figure 2 : Arbre décisionnel diagnostique de la mucoviscidose en fonction du chlore sudoral d'après Rota *et al* (23).**

## 2. Prise en charge

D'après les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), les CRCM coordonnent la prise en charge des patients atteints, autour d'une équipe multidisciplinaire avec l'intervention de différentes spécialités médicales et paramédicales (24). Ils peuvent se composer de pédiatres ou médecins adultes, spécialisés en pneumologie, gastro-entérologie, diabétologie, pédopsychiatrie, génétiques, microbiologies et d'infirmiers coordinateurs, kinésithérapeutes, psychologues, diététiciens et encore d'assistantes sociales.

Le suivi d'un enfant dépisté à la naissance est mensuel les six premiers mois de vie, puis tous les deux mois jusqu'à un an. Les consultations se font ensuite de façon trimestrielle et un bilan en hospitalisation de jour ou de courte durée est réalisé chaque année.

Il n'existe actuellement aucun traitement curatif de la mucoviscidose. La nutrition et la fonction respiratoire sont les deux axes majeurs de la prise en charge symptomatique. L'éducation thérapeutique y occupe aussi une place importante.



La prise en charge pulmonaire repose sur la prévention de l'obstruction des voies respiratoires (promotion du sport, kinésithérapie de drainage, mucolytique, aérosolthérapie de bronchodilateurs, rhDNase, corticoïdes inhalés) ainsi que la prévention et la prise en charge des infections pulmonaires (examen cytobactériologique des crachats répétés ; antibiothérapie *per os*, inhalée ou intra veineuse; mise à jour du calendrier vaccinal). En cas d'évolution défavorable vers l'insuffisance respiratoire, l'oxygénothérapie est mise en place et une greffe pulmonaire peut être envisagée.

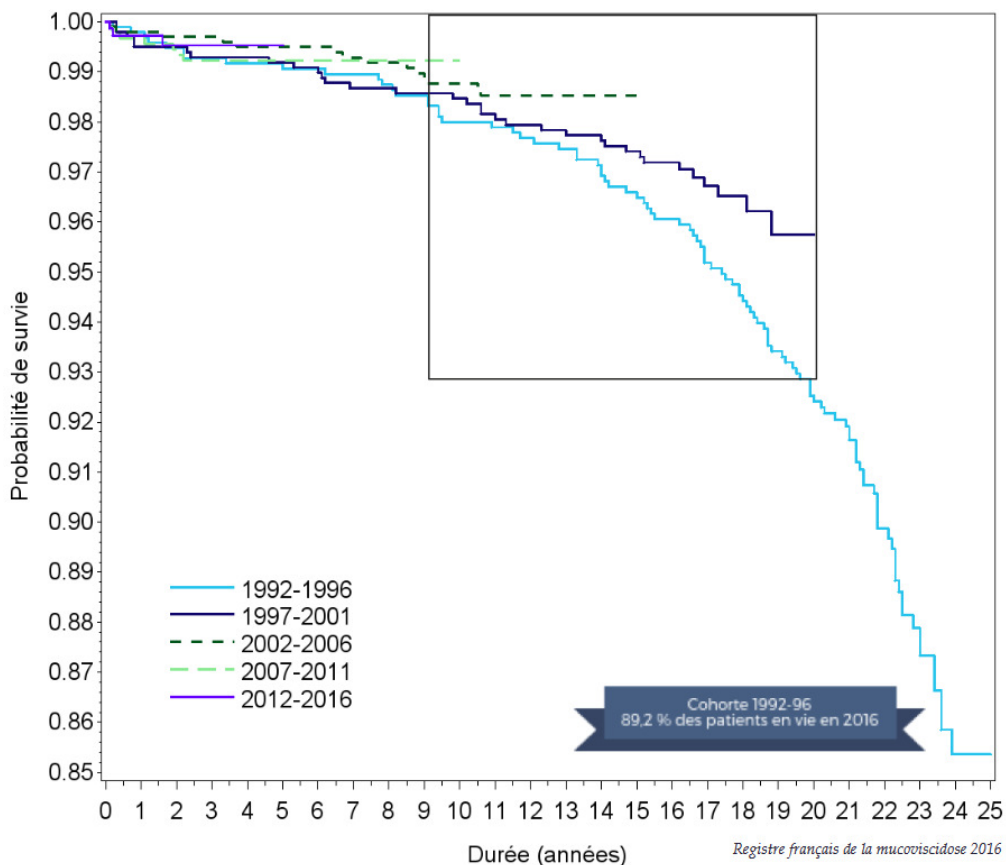
Sur le plan digestif, la prise en charge nutritionnelle est essentielle. L'alimentation doit être équilibrée avec un enrichissement calorique, hydrique, protidique et une supplémentation en sel. L'insuffisance pancréatique exocrine nécessite une supplémentation enzymatique et en vitamines liposolubles (A, D, E, K). Dans les cas de dénutrition sévère, une alimentation entérale peut être mise en place. Le traitement du ralentissement du transit repose sur des apports en fibres dans l'alimentation et l'utilisation de laxatifs si nécessaire. Les RGO sont traités par les règles hygiéno-diététiques (RHD) et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Les probiotiques pourraient avoir des effets bénéfiques sur l'inflammation intestinale, les exacerbations pulmonaires et la qualité de vie des patients, mais leur utilisation n'est pas encore recommandée (25).

L'intolérance au glucose doit être surveillée et traitée par RHD. L'apparition d'un diabète nécessite une insulinothérapie et un dépistage des lésions macro et microvasculaires.

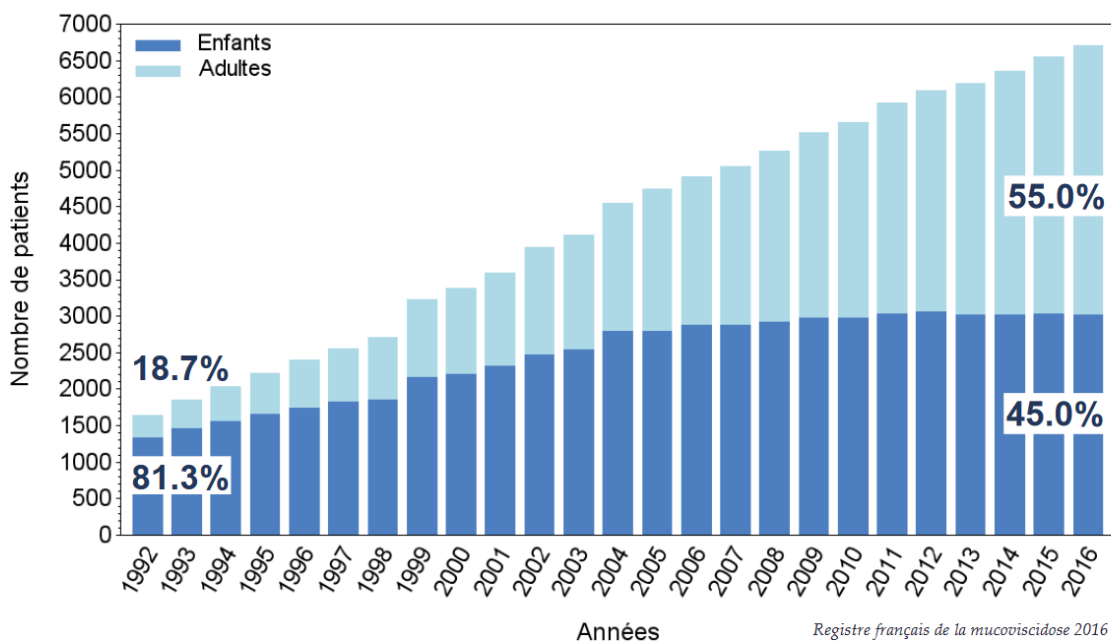
En cas d'atteinte hépatique, un traitement par acide urodésoxycholique est proposé afin de protéger les hépatocytes.

## F. L'inflammation intestinale : Un nouvel enjeu dans la prise en charge de la mucoviscidose

L'espérance de vie des patients a augmenté (Figure 3 et 4) grâce aux progrès de la prise en charge, et notamment le dépistage néonatal, la prise en charge précoce multidisciplinaire, la prise en charge nutritionnelle et la transplantation pulmonaire (20% des patients adultes). Depuis peu, les thérapies protéiques modulatrices visant à restaurer la fonction CFTR (ivacaftor, lumacaftor/ivacaftor), disponibles pour certaines mutations, ont montré un bénéfice sur l'évolution de la fonction pulmonaire. Cependant, leurs impacts sur le long terme et sur la mortalité restent encore inconnus. (26).



**Figure 3 : Survie selon la cohorte de naissance (26)**



**Figure 4 : Evolution du nombre de patients depuis 1992 (26)**

La morbi-mortalité est d'abord conditionnée par l'atteinte pulmonaire mais avec l'accroissement de l'espérance de vie des patients, de nouvelles problématiques émergent, et parmi elles, celle de l'inflammation intestinale chronique (27). Beaucoup de zones d'ombres concernant cette inflammation persistent encore : les mécanismes de son installation, ses conséquences sur le court et long terme, son diagnostic en pratique courante ou encore sa prise en charge.

Cette inflammation semble être présente chez la majorité des patients atteints de mucoviscidose (28). La physiopathologie de cette inflammation intestinale, encore à préciser, combine une cascade d'événements, avec en premier lieu une modification du milieu intestinal (29,30). La perte de la fonctionnalité du CFTR au niveau intestinal conduit à la production d'un mucus déshydraté qui s'accumule. Ce mucus trop acide réduit l'activité des enzymes digestives pH-dépendants (29). L'intégrité de la barrière intestinale est aussi altérée, avec une diminution de l'immunité innée (31-33). Enfin, un ralentissement du temps de transit est également décrit, contribuant à une pullulation bactérienne au niveau intestinal (34). L'ensemble de ces perturbations de l'environnement intestinal est impliqué dans la constitution d'une modification du microbiote intestinal (35).



L'inflammation intestinale associée à la mucoviscidose semble être associée à des perturbations du microbiote intestinal, telles qu'une surreprésentation d'*Escherichia coli* ou encore une composition proche de celle observée dans les maladies de Crohn (36,37).

Par ailleurs, cette inflammation intestinale chronique peut impacter la morbi-mortalité des patients, avec notamment :

- Des conséquences sur l'état nutritionnel. Une étude faite chez l'homme démontre que les taux de calprotectine fécale sont inversement corrélés aux Z-scores du poids et de la taille des patients atteints de mucoviscidose (38). Par ailleurs, une étude interventionnelle sur modèle murin a montré qu'un traitement par antibiotique oral ou par laxatif diminue l'inflammation intestinale et améliore la croissance pondérale (39,40). Or, le statut nutritionnel est un facteur prédictif de la dégradation de la fonction pulmonaire et de la survie dans la mucoviscidose (41,42).

- Un sur-risque de cancers de l'intestin grêle et du colon, plus fréquents (rapports standardisés d'incidence à 18,9 [IC95% : 9,4-38,3] et 10,9 [IC95% : 8,4-14,11] respectivement) et plus précoce par rapport à la population générale (âge médian au diagnostic de  $32 \pm 9$  ans contre  $68 \pm 12$  ans)(43-45). Or, l'inflammation chronique est associée au risque de cancer, notamment colorectal, dans la population générale (46). Dans les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI), l'atteinte colique est un facteur de risque de cancer colorectal et ce risque est corrélé à l'intensité et à l'ancienneté de l'inflammation (47). On peut donc penser qu'une inflammation intestinale présente dès l'enfance, comme c'est le cas de la mucoviscidose, constitue un facteur de risque à part entière de cancers digestifs.

Cependant, aucune donnée n'existe à notre connaissance sur l'impact de cette inflammation intestinale sur la qualité de vie des patients et sur les symptômes digestifs.

## II. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'impact de l'inflammation intestinale sur la qualité de vie et les symptômes digestifs des enfants atteints de mucoviscidose.

Les objectifs secondaires étaient :

- Identifier des symptômes associés à l'inflammation intestinale dans la mucoviscidose.
- Identifier des paramètres cliniques (croissance staturo-pondérale, indice de masse corporelle) associés à l'inflammation intestinale dans la mucoviscidose.
- Etudier la corrélation entre les réponses des parents et les réponses des enfants aux questionnaires sur la qualité de vie et sur les symptômes digestifs.

### III. Etude de l'impact de l'inflammation intestinale sur la qualité de vie et les symptômes des enfants atteints de mucoviscidose

#### A. Méthode

##### 1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion dans cette étude étaient :

- Avoir participé à l'étude AMMI de novembre 2015 à mai 2016

Pour rappel, les critères d'inclusion de l'étude AMMI étaient :

- Patients âgés entre 4 et 18 ans.
- Atteints de mucoviscidose (test de la sueur > 60 mmol/L) avec insuffisance pancréatique exocrine associée (définie par une élastase fécale < 200 µg/g).
- Suivis au CRCM pédiatrique de Bordeaux ou de Toulouse

La limite inférieure de l'âge d'inclusion à 4 ans se justifiait par le fait que les kits ELISA de mesure de la calprotectine sont validés à partir de 4 ans, le taux de calprotectine étant physiologiquement plus élevé avant cet âge. La limitation des inclusions à l'âge pédiatrique était notamment liée à l'utilisation de questionnaires sur la qualité de vie et les symptômes digestifs validés uniquement pour l'âge pédiatrique et jeunes adultes. Enfin, la restriction à des patients ayant une insuffisance pancréatique exocrine avait pour but d'éviter des biais de confusion dans l'analyse des symptômes intestinaux.

##### 2. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion dans cette étude étaient :

- Ne pas avoir rempli les questionnaires validés sur la qualité de vie (PedsQL™ - Quality of Life Pediatric Inventory 4.0) et sur les symptômes digestifs (PedsQL™ - Gastrointestinal Symptoms Scales 3.0) lors de la visite d'inclusion pour l'étude AMMI.

- Ne pas avoir de dosage de calprotectine fécale lors de la visite d'inclusion pour l'étude AMMI.

Pour rappel, les critères d'exclusion de l'étude AMMI étaient :

- Participation en cours à un essai thérapeutique
- Diarrhée aiguë virale ou bactérienne dans le mois précédent l'inclusion dans l'étude AMMI (associée à de la fièvre).
- Prise de probiotiques dans le mois précédent l'inclusion dans l'étude AMMI.
- Patient greffé (sous immunosuppresseurs).
- Patient atteint d'une MICI ou d'une maladie cœliaque.

### 3. Schéma de l'étude et récupération des données

Cette étude est une étude ancillaire à l'étude AMMI, conduite au CRCM de Bordeaux et Toulouse de novembre 2015 à mai 2016, approuvée par le comité d'éthique Sud-Ouest et Outremer III (DC 2015/129).

L'objectif principal de l'étude AMMI était d'évaluer l'impact de l'antibiothérapie intraveineuse sur le microbiote intestinal chez les enfants atteints de mucoviscidose. Dans le cadre de cette étude, un échantillon de selles était recueilli d'une part, pour séquencer le microbiote intestinal et, d'autre part, lorsque la quantité de l'échantillon était suffisante, pour doser la calprotectine fécale (un biomarqueur de l'inflammation intestinale). De plus, les patients et leurs parents devaient répondre aux questionnaires sur la qualité de vie (PedsQL™ - Quality of Life Pediatric Inventory 4.0) et sur les symptômes digestifs (PedsQL™ – Gastrointestinal Symptoms Scales 3.0) (Annexe 1 et 2).

Dans ce contexte, à l'aide des données cliniques, des réponses aux questionnaires et des dosages de calprotectine fécale disponibles, nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective, bi-centrique, visant à évaluer l'impact de l'inflammation intestinale sur la qualité de vie et les symptômes des enfants atteints de mucoviscidose. Les données cliniques (poids, taille, traitements, EFR) et le dosage de la calprotectine des visites concernées étaient recueillies dans les dossiers patients, accessibles à l'aide des logiciels DxCare et MucoDoméos.

#### 4. Calprotectine fécale

Dans la littérature, plusieurs biomarqueurs fécaux ont été utilisés pour l'évaluation de l'inflammation intestinale : albumine, lactoferrine, IL1, IL8, IgM, IgG, neutrophil élastase, TNF- $\alpha$ , éosinophile cationic protéine et la calprotectine fécale. Parmi eux, la calprotectine fécale est de loin le marqueur le plus utilisé (48).

Protéine de la famille S100, ayant un rôle antibactérien et antifongique, la calprotectine a une fonction de liaison au calcium et au zinc. Cette protéine hétérotrimère est composée d'une chaîne légère S100A8 et de deux chaînes lourdes S100A9 (49). Elle est libérée lors de l'activation ou la destruction des polynucléaires neutrophiles, témoignant de la réponse inflammatoire. On peut la retrouver ainsi dans différents fluides corporels, comme le sang, les expectorations ou encore les fèces.

Tout d'abord utilisé dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI : rectocolite hémorragique (RCH) et maladie de Crohn (MC)) pour le diagnostic, l'évaluation du degré d'activité de la maladie (50) et le suivi de la réponse thérapeutique (51,52), la calprotectine a ensuite été utilisée dans la mucoviscidose pour évaluer l'inflammation intestinale des patients (48).

La calprotectine fécale est significativement plus élevée chez les enfants atteints de mucoviscidose comparé à un groupe contrôle d'enfants non malades (598,7 +/- 277,5  $\mu\text{g/g}$  versus 48,4 +/- 34,0  $\mu\text{g/g}$ ;  $p < 0,001$ ) et était corrélée à la sévérité du phénotype de la maladie (volume expiratoire pulmonaire maximum au cours de la 1<sup>ère</sup> seconde (VEMS) < 50%, colonisation chronique à *Pseudomonas aeruginosa*, insuffisance pancréatique associée, insuffisance pondérale) (53).

Afin de discriminer les patients ayant une inflammation intestinale de ceux qui n'en n'ont pas et en absence de seuil de calprotectine fécale spécifique à la mucoviscidose, nous avons utilisé un seuil de 250  $\mu\text{g/g}$ , récemment validé dans les MICI pour prédire une poussée inflammatoire avec des lésions endoscopiques (54–56). Ce seuil était associé à une sensibilité de 0,80 (IC 95% : 0,76-0,84) et une spécificité de 0,82 (IC 95% : 0,77-0,86) (57).

Le dosage de la calprotectine fécale était réalisé au sein des laboratoires de biochimie du CHU de Toulouse et de Biomnis (Paris), respectivement pour les patients de Toulouse et de Bordeaux, grâce au même kit ELISA fCAL® (Bühlmann).

## 5. Critères de jugement

### a) Questionnaires sur la qualité de vie et les symptômes digestifs

La version française du questionnaire validé (PedsQL™ - Quality of Life Pediatric Inventory 4.0) a été utilisé pour apprécier la qualité de vie sur le dernier mois. Les domaines inclus dans ce questionnaire sont l'activité (8 items), les émotions (5 items), les relations (5 items) et l'école (5 items) (Annexe 1 et 2). Ce questionnaire a déjà été utilisé dans le cadre de l'évaluation de la qualité de vie chez les enfants atteints de mucoviscidose (41).

Les symptômes digestifs sur le dernier mois ont été évalués grâce à une traduction française du questionnaire validé (PedsQL™ - Gastrointestinal Symptoms Scales 3.0). Les domaines compris dans ce questionnaire sont : la douleur abdominale (6 items), la dyspepsie (5 items), l'alimentation (6 items), la dysphagie (3 items), le reflux (4 items), les nausées (4 items), les gaz (7 items), la constipation (14 items), la rectorragie (2 items) et la diarrhée (7 items). (Annexe 1 et 2).

Les questionnaires PedsQL™ sont validés pour différentes tranches d'âge et comportent une auto-évaluation par l'enfant et une hétéro évaluation par les parents.

Un score de 0 (gêne/symptôme permanent) à 100 (gêne/symptôme inexistant) était attribué à chaque item. Puis, une moyenne était calculée pour chaque domaine, puis pour chaque questionnaire, en distinguant les réponses des parents et des patients.

Les scores totaux moyens des parents et des enfants, pour chacun des deux questionnaires, ont été utilisé comme critère de jugement principal, et celui de chaque domaine des questionnaires comme critère de jugement secondaire.

## b) Critères de jugement cliniques

Pour les paramètres cliniques, nous avons calculé le Z-score poids, le Z-score taille et le Z-score d'IMC, *via* le site <http://www.quesgen.com/BMIPedsCalc.php>, à partir des mesures réalisées lors des consultations.

## 6. Mode d'analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées sur le logiciel R.

Les analyses ont été faites sur les données disponibles, c'est-à-dire sans imputation des données manquantes.

Toutes les estimations ont été effectuées au risque d'erreur de première espèce  $\alpha = 5\%$ .

Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectifs et de pourcentages.

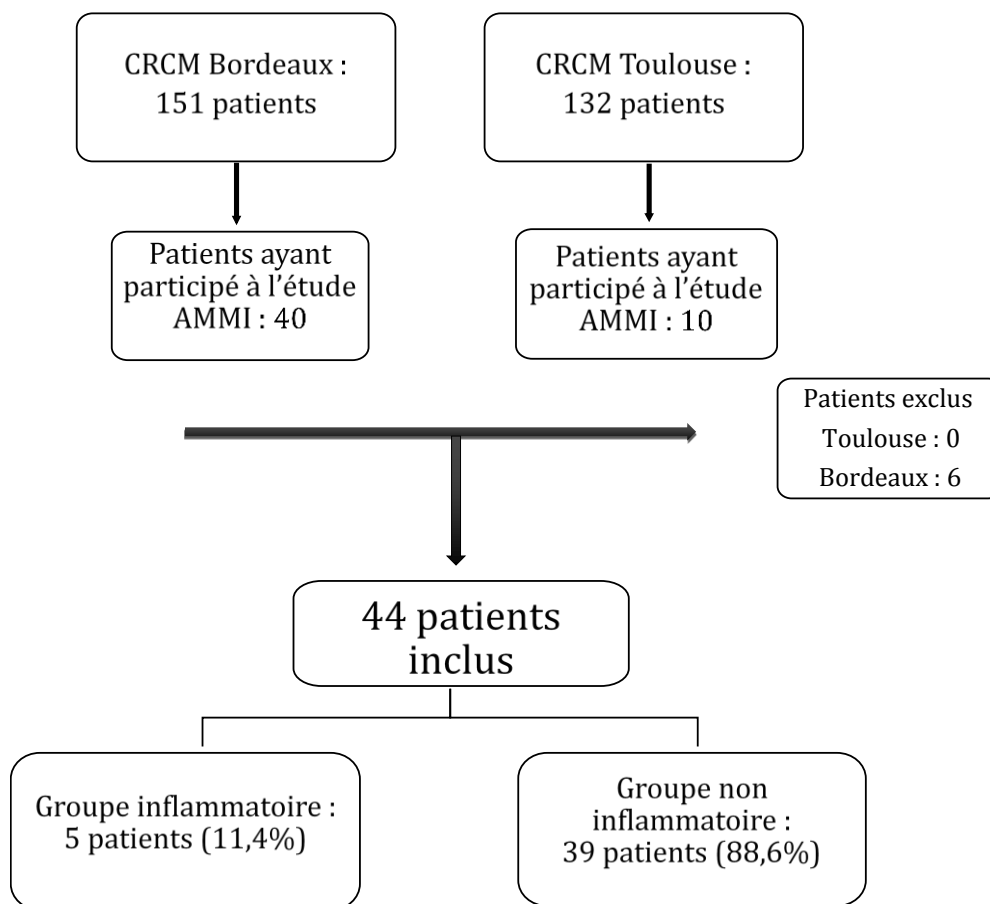
Les variables quantitatives ont été décrites en termes de moyennes et d'écart-type lorsqu'elles répondaient à une distribution normale, ou, le cas échéant, de la médiane, du minimum, du maximum, des 1er et 3ème quartile (intervalle interquartile, IQR).

La comparaison de moyenne a été réalisée avec un t-test pour les variables paramétriques et avec un test de Wilcoxon pour les variables non paramétriques. Un test de  $\text{Chi}^2$  a été utilisé pour comparer les variables qualitatives entre les deux groupes. Les tests de corrélation ont été faits selon la méthode de Pearson pour les variables paramétriques et de Spearman pour les variables non paramétriques.

## B. Résultats

### 1. Description de la cohorte

Nous avons inclus 44 patients ayant rempli les questionnaires et ayant un dosage concomitant de la calprotectine fécale. Cinq patients (11,4%) étaient dans le groupe inflammatoire (CF > 250µg/g) et trente-neuf patients (88,6%) dans le groupe non inflammatoire. Six patients Bordelais ont été exclus car il manquait le dosage de la calprotectine fécale. Le diagramme de flux est représenté dans la Figure 5.



**FIGURE 5 : DIAGRAMME DE FLUX**



## 2. Caractéristiques de la population

### a) Description de la population

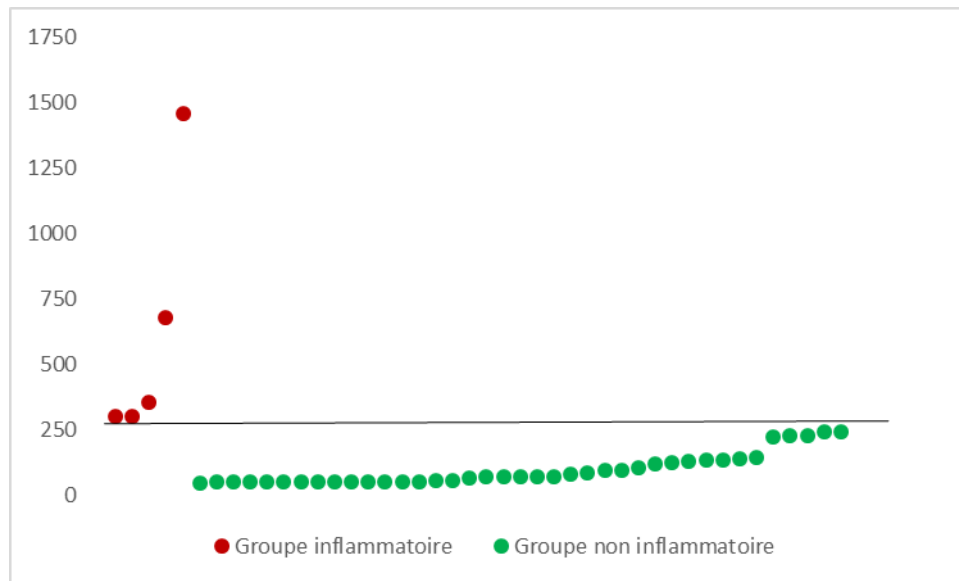
Sur les 44 patients, l'âge médian était de 10 ans (IQR : 7,75; 14), le sexe ratio H/F était de 0,63. Le %VEMS médian était de 90 (IQR : 76 ;97), tandis que le Z-score poids médian était de 0,69 (IQR : 0,045; 1,145), le Z-score médian de taille de 1,19 (IQR : -0,015; 2,065) et le Z-score médian de l'IMC de 0,11 (IQR : -0,68; 0,545). Les caractéristiques cliniques des groupes inflammatoires et non inflammatoires sont résumées dans le tableau 2.

	<b>Groupe inflammatoire N = 5 (11%)</b>	<b>Groupe non inflammatoire N = 39 (89%)</b>	<b>p</b>
<b>CRCM de Bordeaux</b>	2 (40%)	32 (89%)	
<b>CRCM Toulouse</b>	3 (60%)	7 (11%)	
<b>Calprotectine (µg/g)</b>	352 (300; 675)	70 (50; 125)	
<b>Homozygote Delta F508</b>	4 (80%)	18 (53%)	0,37
<b>Age médian (ans)</b>	14 (10,5;15)	9 (7,2;13)	0,16
<b>Sexe masculin</b>	4 (80%)	24 (61%)	0,63
<b>Z-Score Poids médian</b>	0,01 (-0,84; 0,1)	0,80 (0,11; -1,22)	0,11
<b>Z-Score Taille médian</b>	-0,93 (-1; 1,12)	1,27 (0,32; 2,35)	0,06
<b>Z-Score IMC médian</b>	-0,46 (-0,74; 0,45)	0,12 (-0,66; 0,54)	0,77
<b>VEMS (% de la théorique)</b>	93 (86; 108)	88 (72 ; 96,2)	0,60

**TABLEAU 4 : CARACTÉRISTIQUES DES GROUPES INFLAMMATOIRE ET NON INFLAMMATOIRE**  
LES RÉSULTATS SONT EXPRIMÉS EN NOMBRE (%) OU MÉDIANE (INTERVALLE INTERQUARTILE : IQR).  
ABRÉVIATIONS : NOMBRE DE PATIENTS (N), INDICE DE MASSE CORPORELLE (IMC), VOLUME EXPIRATOIRE  
MAXIMUM PAR SECONDE (VEMS)

### 3. Taux de la calprotectine fécale

Les taux de calprotectine fécale sont représentés dans le graphique (Figure 6). Elle variait de 300 à 1457  $\mu\text{g/g}$  de selles dans le groupe inflammatoire (médiane : 352, IQR : 300; 675) et de 43 à 240  $\mu\text{g/g}$  de selles dans le groupe non inflammatoire (médiane : 70, IQR : 50;125). En annexe 3, les valeurs pour chaque patient.



**FIGURE 6 : RÉPARTITION CALPROTECTINE FÉCALE (EN  $\mu\text{G}/\text{G}$  DE SELLES) DES GROUPES INFLAMMATOIRES ET NON INFLAMMATOIRE**

### 4. Association entre les données cliniques et la présence d'une inflammation intestinale

Aucune association significative n'a été retrouvée entre inflammation intestinale chronique et l'âge, le VEMS, le sexe, le fait d'être homozygote Delta F508 ou non, le Z-score de poids, de taille et d'IMC.

## 5. Résultats des questionnaires et lien avec l'inflammation intestinale

### a) Résultats globaux des questionnaires sur la qualité de vie (PedsQL™ - Quality of Life Pediatric Inventory 4.0)

Tous groupes confondus, le score total moyen de la qualité de vie était 79 ( $\pm$  12). Selon les enfants et les parents, les domaines les plus altérés étaient l'école (moyenne : 69  $\pm$  20 et 67  $\pm$  23, respectivement) et l'émotion (moyenne : 75  $\pm$  20 et 72  $\pm$  19). L'activité était le domaine le mieux évalué, avec une moyenne à 86  $\pm$  16 selon les enfants, et à 86  $\pm$  15 selon les parents (Tableau 3).

En comparant les scores du PedsQL™ - Quality of Life Pediatric Inventory 4.0 de notre étude aux valeurs de référence des enfants en bonne santé (58), les patients de notre cohorte avaient un moins bon score pour le total (selon les enfants) et les sous-domaines école (selon les parents et les enfants) et émotion (selon les parents), et un meilleur score pour le sous-domaine des relations (selon les parents)(Tableau 3).

	Cohorte de l'étude		Population contrôle*		Différence	p
	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type		
<b>Enfants</b>						
<b>Total</b>	79,2	12,5	83,9	12,5	-4,7	<b>0,01</b>
Activité	86,1	16,4	87,8	13,1	-1,7	0,5
Emotion	74,6	20,1	79,2	18,0	-4,6	0,13
Relation	86,9	13,0	85,0	16,7	2,0	0,32
<b>Ecole</b>	69,3	19,9	81,3	16,1	-12,0	<b>0,0002</b>
<b>Parents</b>						
Total	79,2	12,5	82,3	15,6	-3,1	0,1
Activité	86,9	14,6	84,1	19,7	2,8	0,21
<b>Emotion</b>	72,2	19,0	81,2	16,4	-9,0	<b>0,002</b>
<b>Relation</b>	90,1	14,3	83,1	19,7	7,0	<b>0,002</b>
<b>Ecole</b>	67,7	23,2	78,3	19,6	-10,6	<b>0,004</b>

**TABLEAU 3 : COMPARAISON DU SCORE PEDS QL™ - QUALITY OF LIFE PEDIATRIC INVENTORY 4.0 DANS NOTRE COHORTE AUX VALEURS DE RÉFÉRENCE DANS LA POPULATION GÉNÉRALE \*SELON VARNI ET AL. 2003(58)**

b) Association entre inflammation intestinale et qualité de vie des patients (PedsQL™ - Quality of Life Pediatric Inventory 4.0)

En comparant les groupes inflammatoire et non inflammatoire, il n'y avait aucune différence significative dans les réponses des patients ou des parents concernant la qualité de vie, que ça soit au niveau du score total ou des sous domaines. On peut noter dans le groupe inflammatoire une tendance à une diminution du score émotion selon les enfants (médiane : 65 (IQR : 55; 70), contre 85 (IQR : 65; 90) dans le groupe non inflammatoire,  $p = 0,06$ ) et à une diminution du score relation selon les parents (médiane : 75 (IQR : 60; 90) contre 85 (IQR : 65; 90),  $p = 0,06$ ) (Tableau 4).

En utilisant la calprotectine comme variable quantitative continue, afin de s'affranchir de tout seuil, nous n'avons retrouvé aucune corrélation significative entre le taux de calprotectine et le score total de qualité de vie ou des sous domaines, que ça soit avec les réponses des patients ou celles des parents.

Reponses au PedsQL - Quality of Life Pediatric Inventory 4.0	Groupe inflammatoire	Groupe non inflammatoire	<i>P</i>
<b>Enfants</b>			
<b>Total</b>	74 (68; 78)	81 (72; 90)	0,12
<b>Activité</b>	88 (81; 91)	91 (78; 97)	0,64
<b>Emotion</b>	65 (55; 70)	85 (65; 90)	0,06
<b>Relation</b>	75 (60; 90)	90 (50; 100)	0,16
<b>Ecole</b>	60 (55; 60)	75 (52; 87)	0,34
<b>Parents</b>			
<b>Total</b>	76 (76; 82)	80 (71,5; 89)	0,63
<b>Activité</b>	84 (84; 100)	91 (84; 97)	0,85
<b>Emotion</b>	75 (60; 80)	70 (57; 87)	0,87
<b>Relation</b>	85 (85; 90)	95 (90; 100)	0,06
<b>Ecole</b>	55 (55; 80)	70 (50; 90)	0,75

**TABLEAU 4: RÉPONSES AU QUESTIONNAIRE SUR LA QUALITÉ DE VIE (PEDS QL™ - QUALITY OF LIFE PEDIATRIC INVENTORY 4.0)**

LES RÉSULTATS SONT EXPRIMÉS EN MÉDIANE (IQR). VALEUR DE P SELON LE TEST DE WILCOXON.

c) Résultats globaux des questionnaires sur les symptômes digestifs (PedsQL™ – Gastrointestinal Symptoms Scales 3.0)

Tous groupes confondus, le score total moyen des symptômes digestifs était de  $87 \pm 14$  selon les enfants et de  $88 \pm 7$  selon les parents. Les symptômes les plus marqués, à la fois selon les enfants et les parents, étaient les gaz (moyenne :  $68 \pm 26$  et  $69 \pm 23$ , respectivement) et les douleurs abdominales (moyenne :  $73 \pm 23$  et  $72 \pm 20$ , respectivement). La dysphagie était le symptôme le moins rapporté par les enfants (moyenne :  $96 \pm 16$ ). L'alimentation était le domaine le moins impacté selon les parents (moyenne :  $98 \pm 6$ ) (Tableau 5).

En comparant les scores du PedsQL™ – Gastrointestinal Symptoms Scales 3.0 de notre étude aux valeurs de référence chez les enfants en bonne santé (59), les enfants rapportaient un moins bon score pour les sous-domaines gaz et diarrhée et un meilleur score pour les sous-domaines dyspepsie et alimentation. Les parents des patients rapportaient un moins bon score pour les sous-domaines douleurs abdominales, gaz et diarrhée et un meilleur score pour les sous domaines dyspepsie, alimentation et nausées (Tableau 5).

	Cohorte de l'étude		Population contrôle*		Différence	p
	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type		
<b>Enfants</b>						
Total	86,8	13,7	88	13,7	-1,2	0,55
Douleurs abdominales	73,3	22,9	80,1	18,5	-6,8	0,054
Dyspepsie	94,4	15,6	88,6	17,3	5,8	<b>0,01</b>
Alimentation	94,6	10,2	88,9	18,4	5,7	<b>&lt;0,001</b>
Dysphagie	95,9	15,9	95	12,3	0,9	0,72
Reflux	89,3	16,9	89,5	15,3	-0,2	0,92
Nausées	92,1	17,3	90,9	15,8	1,2	0,65
Gaz	67,7	25,6	82,1	20,3	-14,4	<b>&lt;0,001</b>
Constipation	85,8	15,1	86,9	17,2	-1,1	0,62
Rectorragie	93,9	16,0	96	12,2	-2,1	0,39
Diarrhée	82,6	13,8	93,7	12,7	-11,1	<b>&lt;0,001</b>
<b>Parents</b>						
Total	88,5	7,4	88,9	13,8	-0,4	0,74
Douleurs abdominales	72,3	19,9	79,5	20,1	-7,3	<b>0,02</b>
Dyspepsie	94,9	8,6	86,7	19,6	8,2	<b>&lt;0,001</b>
Alimentation	97,9	5,9	89,6	16,6	8,3	<b>&lt;0,001</b>
Dysphagie	96,4	10,9	96,6	11,6	-0,2	0,92
Reflux	92,7	11,0	92,3	13,4	0,4	0,83
Nausées	96,0	7,2	90,8	17	5,2	<b>&lt;0,001</b>
Gaz	69,3	23,2	85	20,2	-15,7	<b>&lt;0,001</b>
Constipation	86,1	12,1	88,5	17,4	-2,4	0,2
Rectorragie	94,5	14,2	95,9	13,7	-1,4	0,51
Diarrhée	85,5	13,0	94,6	11,5	-9,1	<b>&lt;0,001</b>

**TABLEAU 5 : COMPARAISON DU SCORE PEDSQL™ – GASTROINTESTINAL SYMPTOMS SCALES 3.0  
DANS NOTRE COHORTE AUX VALEURS DE RÉFÉRENCE DANS LA POPULATION GÉNÉRALE  
\*SELON VARNI ET AL. 2015(59)**

d) Association entre inflammation intestinale et symptômes digestifs (PedsQL™ – Gastrointestinal Symptoms Scales 3.0)

Le score total du PedsQL™ – Gastrointestinal Symptoms Scales 3.0 n'était pas significativement différent entre le groupe inflammatoire et non inflammatoire, en prenant en compte les réponses des enfants ( $p = 0,054$ ) ou celles des parents ( $p = 0,06$ ), même s'il existait dans les deux cas une tendance à la diminution du score dans le groupe inflammatoire (Tableau 6).

Cependant, selon les enfants, plusieurs symptômes étaient associés de manière significative à l'inflammation intestinale, comparé aux patients sans inflammation : les gaz ( $p = 0,04$ ), les nausées ( $p = 0,01$ ), le reflux ( $p = 0,04$ ) et la dysphagie ( $p = 0,01$ ) (Tableau 4). Les réponses des parents montraient quant à elles une association significative entre l'inflammation intestinale et la dyspepsie ( $p = 0,0008$ ), le reflux ( $p = 0,02$ ) et les nausées ( $p = 0,02$ ) (Tableau 6).

En utilisant la calprotectine comme variable quantitative continue, afin de s'affranchir de tout seuil, nous avons retrouvé une seule corrélation significative entre le taux de calprotectine et les résultats du questionnaire sur les symptômes digestifs. Le score des enfants concernant les gaz était inversement corrélé au taux de calprotectine ( $r = - 0,40$ ,  $p = 0,007$ ).

Réponses au PedsQL – Gastrointestinal symptoms scales 3.0	Groupe inflammatoire	Groupe non inflammatoire	<i>p</i>
<b>Enfants</b>			
Total	82 (79 ; 88)	91 (82 ; 95)	0,054
Douleurs abdominales	75 (63 ; 79)	83 (67 ; 92)	0,34
Dyspepsie	95 (95 ; 100)	100 (95 ; 100)	0,37
Alimentation	100 (96 ; 100)	100 (92 ; 100)	1
<b>Dysphagie</b>	92 (92 ; 100)	100 (100 ; 100)	<b>0,01</b>
<b>Reflux</b>	81 (69 ; 94)	94 (87,5 ; 100)	<b>0,04</b>
<b>Nausées</b>	75 (75 ; 88)	100 (94 ; 100)	<b>0,01</b>
<b>Gaz</b>	50 (39 ; 57)	75 (57 ; 93)	<b>0,04</b>
Constipation	91 (89 ; 95)	91 (80 ; 96)	0,9
Rectorragie	100 (88 ; 100)	100 (100 ; 100)	0,24
Diarrhée	79 (79 ; 82)	86 (73 ; 96)	0,29
<b>Parents</b>			
Total	84 (81 ; 84)	91 (84 ; 94)	0,06
Douleurs abdominales	63 (58 ; 79)	75 (60 ; 90)	0,39
<b>Dyspepsie</b>	85 (79 ; 85)	100 (65 ; 100)	<b>0,0008</b>
Alimentation	100 (100 ; 100)	100 (100 ; 100)	0,95
Dysphagie	100 (100 ; 100)	100 (100 ; 100)	0,50
<b>Reflux</b>	88 (81 ; 88)	100 (87 ; 100)	<b>0,02</b>
<b>Nausées</b>	88 (88 ; 95)	100 (97 ; 100)	<b>0,02</b>
Gaz	50 (46 ; 71)	71 (57 ; 94)	0,21
Constipation	75 (64 ; 100)	89 (82 ; 95)	0,60
Rectorragie	100 (97 ; 100)	100 (100 ; 100)	0,79
Diarrhée	93 (82 ; 94)	86 (77 ; 96)	0,79

**TABLEAU 6 : RÉPONSES AU QUESTIONNAIRE SUR LES SYMPTÔMES DIGESTIFS (PedsQL – GASTROINTESTINAL SYMPTOMS SCALES 3.0)**

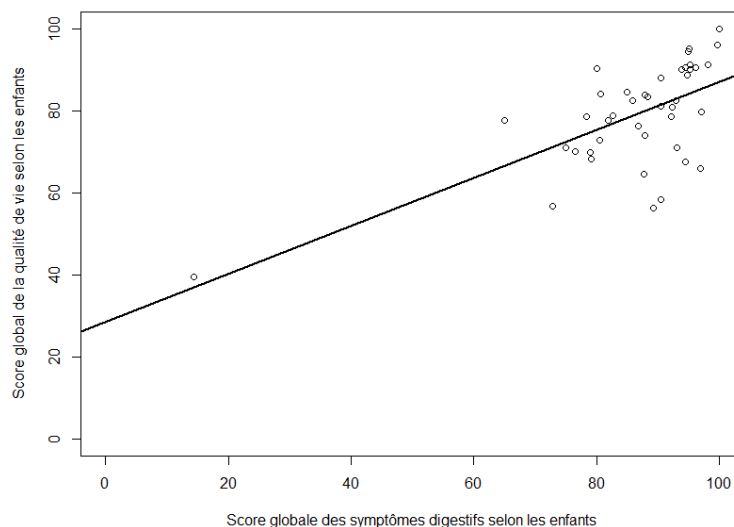
LES RÉSULTATS SONT EXPRIMÉS EN MÉDIANE (IQR), VALEUR DE P SELON LE TEST DE WILCOXON.



## 6. Association entre les symptômes digestifs et la qualité de vie des patients

Selon les enfants, il existait une corrélation significative entre la qualité de vie (score total ou les sous-domaines émotion et relation) et les symptômes digestifs (score total ou les différents symptômes, excepté les rectorragies) (Figure 7 et Tableau 6). Le sous-domaine école était corrélé au score total des symptômes digestifs et à certains symptômes (dyspepsie, alimentation, dysphagie, reflux, nausées et gaz), tandis que le sous domaine activité n'était corrélé à aucun item du questionnaire digestif (Tableau 7).

Selon les parents, il existait une corrélation significative entre la diarrhée et la qualité de vie (score total et sous-domaines activité et relation). De plus, le score émotion était corrélé significativement au score total des symptômes digestifs et au sous-domaine alimentation (Tableau 8).



**FIGURE 7 : CORRELATION ENTRE LE SCORE TOTAL DE LA QUALITE DE VIE ET LE SCORE TOTAL DES SYMPTOMES DIGETIFS SELON LES ENFANTS**

Enfants	Total	Activité	Emotion	Relation	Ecole
Total	<b>0,64<sup>a</sup></b>	0,09	<b>0,69<sup>a</sup></b>	<b>0,71<sup>a</sup></b>	<b>0,37<sup>b</sup></b>
Douleurs abdominales	<b>0,40<sup>b</sup></b>	0,13	<b>0,48<sup>b</sup></b>	<b>0,48<sup>a</sup></b>	0,1
Dyspepsie	<b>0,54<sup>a</sup></b>	-0,002	<b>0,59<sup>a</sup></b>	<b>0,59<sup>a</sup></b>	<b>0,39<sup>a</sup></b>
Alimentation	<b>0,56<sup>a</sup></b>	0,03	<b>0,51<sup>a</sup></b>	<b>0,55<sup>a</sup></b>	<b>0,50<sup>a</sup></b>
Dysphagie	<b>0,51<sup>a</sup></b>	0,02	<b>0,58<sup>a</sup></b>	<b>0,54<sup>a</sup></b>	<b>0,31<sup>b</sup></b>
Reflux	<b>0,60<sup>a</sup></b>	0,06	<b>0,59<sup>a</sup></b>	<b>0,69<sup>a</sup></b>	<b>0,41<sup>b</sup></b>
Nausées	<b>0,55<sup>a</sup></b>	0,05	<b>0,57<sup>a</sup></b>	<b>0,61<sup>a</sup></b>	<b>0,38<sup>b</sup></b>
Gaz	<b>0,59<sup>a</sup></b>	0,18	<b>0,59<sup>a</sup></b>	<b>0,62<sup>a</sup></b>	<b>0,35<sup>b</sup></b>
Constipation	<b>0,52<sup>a</sup></b>	0,06	<b>0,54<sup>a</sup></b>	<b>0,65<sup>a</sup></b>	0,29
Rectorragie	0,06	-0,08	0,27	0,24	-0,17
Diarrhée	<b>0,48<sup>a</sup></b>	0,23	<b>0,45<sup>b</sup></b>	<b>0,51<sup>a</sup></b>	0,21

**TABLEAU 7 : CORRÉLATION ENTRE LES SYMPTÔMES DIGESTIFS ET LA QUALITÉ DE VIE SELON LES ENFANTS**

LES RÉSULTATS AFFICHÉS SONT LE COEFFICIENT DE CORRÉLATION (r) DE SPEARMAN

<sup>a</sup>: P < 0,001 ; <sup>b</sup>: P < 0,05

Parents	Total	Activité	Emotion	Relation	Ecole
Total	0,24	0,04	<b>0,34<sup>b</sup></b>	0,1	0,15
Douleur abdominale	0,19	0,07	0,1	0,17	0,18
Dyspepsie	0,13	-0,02	0,21	0,09	0,06
Alimentation	0,3	0,14	<b>0,39<sup>b</sup></b>	0,22	0,1
Dysphagie	-0,06	-0,11	0,05	0,16	-0,21
Reflux	-0,02	-0,1	0,15	-0,06	-0,05
Nausées	0,13	-0,5	0,24	-0,02	0,13
Gaz	0,16	-0,03	0,26	-0,1	0,21
Constipation	0,22	0,15	0,3	-0,005	0,13
Rectorragie	0,02	-0,13	0,17	-0,06	0,03
Diarrhée	<b>0,34<sup>b</sup></b>	<b>0,34<sup>b</sup></b>	0,27	<b>0,01<sup>b</sup></b>	0,12

**TABLEAU 8 : CORRÉLATION ENTRE LES SYMPTÔMES DIGESTIFS ET LA QUALITÉ DE VIE SELON LES PARENTS**

LES RÉSULTATS AFFICHÉS SONT LE COEFFICIENT DE CORRÉLATION (r) DE SPEARMAN

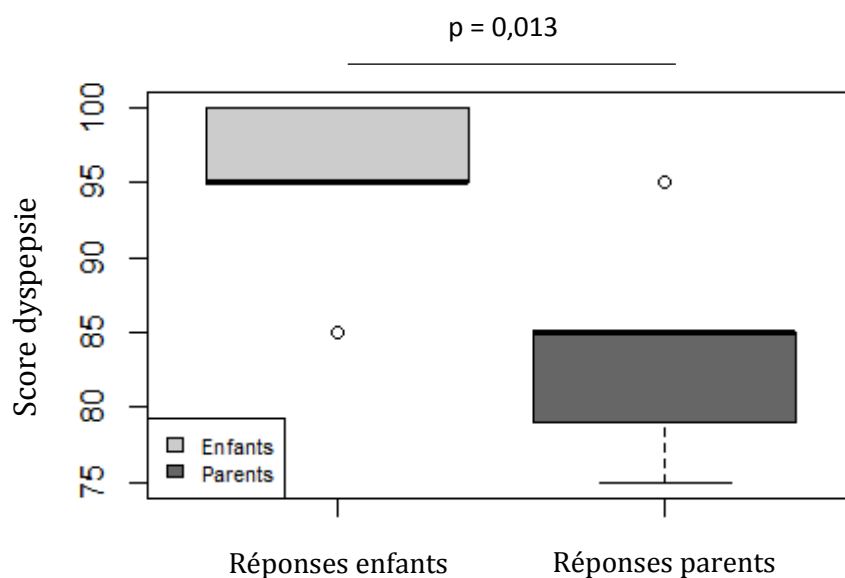
<sup>a</sup>: P < 0,001 ; <sup>b</sup>: P < 0,05

## 7. Concordance entre les réponses des enfants et des parents

Tous groupes confondus, il n'y avait aucune différence significative entre les réponses des enfants et celles des parents concernant les scores globaux et des sous domaines dans l'évaluation de la qualité de vie et des symptômes digestifs.

Au sein du groupe inflammatoire, l'évaluation de la dyspepsie était significativement plus basse par les parents que par les enfants (médiane : 85 (IQR : 79 ; 85) et 95 (IQR : 95 ; 100) respectivement,  $p = 0,013$ ) (Figure 8). Il n'existait pas d'autre différence entre les parents et les enfants dans les autres sous-domaines évalués.

Concernant le groupe non inflammatoire, aucune différence dans les différents scores n'a été mise en évidence entre les parents et les enfants.



**FIGURE 8 : SCORE DE DYSPEPSIE SELON LA REPONSE DES ENFANTS ET DES PARENTS**

## C. Discussion

### 1. Apport de l'étude

L'inflammation intestinale dans la mucoviscidose est une atteinte dont la prise de conscience est récente et pour laquelle des zones d'ombres persistent, notamment concernant son impact à court et long terme (45). A notre connaissance, aucune donnée n'existait dans la mucoviscidose sur l'impact de l'inflammation intestinale sur les symptômes digestifs et sur la qualité de vie des patients.

L'objectif principal de cette étude était donc d'évaluer l'association entre l'inflammation intestinale et la qualité de vie ou les symptômes digestifs chez les enfants atteints de mucoviscidose.

Dans cette étude, nous n'avons pas mis en évidence de différence de qualité de vie des patients (évaluée avec le questionnaire PedsQL™ - Quality of Life Pediatric Inventory 4.0) entre les groupes inflammatoire et non inflammatoire. Les patients du groupe inflammatoire ayant des taux de calprotectine allant de 300 à 1457 µg/g (proches de ceux observés chez les enfants avec une MICI en poussée), nous aurions pu nous attendre à ce que l'inflammation intestinale dans la mucoviscidose ait un impact sur la qualité de vie, comme cela a été montré à plusieurs reprises dans les MICI avec le score généraliste PedsQL™ (59) ou des scores spécifiques aux MICI (60–63). Cependant, même dans les MICI, les corrélations entre la clinique (évaluée par des scores spécifiques) et les taux de calprotectine (64) ou encore l'activité endoscopique (65,66) peuvent être mis à défaut, et dépendent aussi du score choisi pour l'évaluation(64).

Par ailleurs, les scores de qualité de vie des patients inclus dans notre étude étaient étonnamment bons et comparables à ceux de la population générale, sauf pour le score total (selon les enfants), l'émotion (selon les parents) et l'école (selon les enfants et les parents) qui étaient plus bas. Des études précédentes, utilisant pour certaines le même score que celui que nous avons utilisé, ont pourtant montré que la qualité de vie des patients atteints de mucoviscidose pouvaient être plus impactée (67–70).

Concernant les symptômes digestifs, comparé aux scores de référence dans la population générale, les patients avaient notamment plus de diarrhée et de gaz. Ces

résultats pouvaient être attendus, étant donné que les différents troubles digestifs de la mucoviscidose (insuffisance pancréatique exocrine, pullulation bactérienne ...) peuvent donner ces symptômes (29). Il est intéressant de noter que les scores du sous-domaine alimentation étaient meilleurs dans notre cohorte que dans la population générale, alors que des troubles de l'alimentation, et notamment l'anorexie, sont décrits chez les patients atteints de mucoviscidose (71–73). La prise en charge multidisciplinaire de ces patients, notamment avec l'intervention de diététiciens et de gastro-pédiatre, pourrait expliquer ces bons résultats.

Concernant l'association entre l'inflammation intestinale et les symptômes digestifs (évaluée avec le questionnaire PedsQL™ – Gastrointestinal Symptoms Scales 3.0), les scores globaux avaient tendance à être plus bas dans le groupe inflammatoire, mais cette différence n'était pas significative. En regardant en détails les différents symptômes digestifs, la présence d'une inflammation intestinale était associée à une majoration des reflux et des nausées (selon les enfants et les parents), de la dyspepsie (selon les parents) et de la dysphagie et des gaz (selon les enfants). Les associations entre l'inflammation intestinale et la dyspepsie ou la dysphagie sont difficilement interprétables, étant donné que même dans le groupe inflammatoire, les scores pouvaient être considérés comme bons et comparables, voire supérieurs à ceux de la population générale. Le reflux fait partie des symptômes digestifs décrits dans la mucoviscidose (74). Comme au cours de toute pathologie respiratoire, il est favorisé par la distension thoracique, la toux et la kinésithérapie. Un score plus bas dans le groupe inflammatoire peut être également compatible avec un tableau d'inflammation intestinale, étant donné que la prévalence de ce symptôme est plus importante dans les MICI que dans la population générale (75). Cependant, l'évaluation du reflux dans la mucoviscidose peut être biaisée par la prescription d'inhibiteurs de la pompe à protons, ce qui n'était pas le cas chez nos patients. Les nausées et les gaz sont aussi des symptômes plus fréquemment rencontrés dans les MICI (59). De plus, dans la mucoviscidose, ces symptômes peuvent être expliqués en partie par une pullulation bactérienne de l'intestin grêle (*Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO)* en anglais), et qui peut également participer à la physiopathologie de l'inflammation intestinale (29,74). En faisant une nouvelle fois le parallèle avec les MICI, nous aurions pu nous attendre à avoir un score de diarrhée altéré dans le groupe inflammatoire, mais étant

donné que ce symptôme puisse être multifactoriel dans cette maladie et qu'il touchait une grande partie des patients de notre cohorte, l'impact seul de l'inflammation était délicat à mettre en évidence. A notre connaissance, aucune autre étude n'avait été conçue pour étudier l'association entre les symptômes digestifs et l'inflammation intestinale dans la mucoviscidose. Cependant, cette association pouvait être indirectement évoquée par l'amélioration concomitante de la calprotectine et du score total des symptômes digestifs (évalué par le questionnaire GIQL) qui suit un traitement probiotique par *Lactobacillus reuteri* (76). Cependant, il n'était pas détaillé quels les symptômes étaient significativement diminués par ce traitement.

La corrélation entre le score total du PedsQL™ - Quality of Life Pediatric Inventory 4.0 et du PedsQL™ - Gastrointestinal Symptoms Scales 3.0, retrouvée dans notre étude selon la réponse des enfants, suggère que les symptômes digestifs, liés à l'ensemble des atteintes digestives de la mucoviscidose (inflammation, reflux, insuffisance pancréatiques ...), peuvent impacter la qualité de vie des patients, comme c'est le cas dans les MICI, et méritent donc une prise en charge symptomatiques et/ou étiologiques (74,77).

Il n'existait pas de différence d'âge entre les deux groupes de notre étude. Ce résultat pouvait être attendu dans la mesure où l'inflammation intestinale est une atteinte précoce de la mucoviscidose (78). Le statut nutritionnel (poids, taille et IMC) de notre cohorte n'était pas associé à l'inflammation intestinale. Or, dans une précédente étude, il existait bien une corrélation négative entre taux de la calprotectine fécale et les Z-scores du poids et de la taille des patients atteints de mucoviscidose (79). Néanmoins, la prise en charge nutritionnelle des patients de notre cohorte a pu atténuer l'impact de l'inflammation intestinale sur le statut nutritionnel des patients.

Enfin, même s'il existait quelques différences de résultats selon si nous tenions compte de la réponse des enfants ou des parents, nous avons montré une bonne corrélation entre l'évaluation de la qualité de vie et des symptômes digestifs entre les enfants et les parents. Notre étude suggère donc que les réponses des parents et des enfants peuvent être complémentaires dans l'évaluation des symptômes.

## 2. Les limites de l'étude

Dans notre étude, l'évaluation de l'association entre l'inflammation intestinale et la qualité de vie ou les symptômes digestifs a pu être influencée par certains facteurs. Tout d'abord, le nombre de patients inclus dans l'étude est limité. Un nombre plus conséquent pourrait permettre de renforcer les conclusions de l'étude. Ensuite, la prévalence de patients avec une inflammation dans notre cohorte était moins importante que celles retrouvées dans la littérature (69,70,53). Cette faible prévalence peut s'expliquer en partie par la variabilité intra-individuelle connue de la calprotectine (82). L'inflammation intestinale pourrait aussi évoluer par poussées, mais cela nécessiterait un suivi longitudinal des patients pour pouvoir l'affirmer. L'inflammation peut être aussi influencée par des facteurs liées à la prise en charge des patients, notamment par l'usage de probiotiques, d'antibiotiques ou de thérapies protéiques (83–85). Cependant, les critères d'inclusion et d'exclusion ont dû limiter ce biais.

Par ailleurs, nous avons dû fixer un seuil de calprotectine pour distinguer les patients ayant une inflammation de ceux n'en ayant pas. Le choix de ce seuil a été établi, selon les données disponibles dans les MICI, comme étant le seuil le mieux corrélé aux lésions endoscopiques (54–56). Un effectif plus important de patients pourrait permettre plus facilement d'utiliser la calprotectine comme variable quantitative et se dispenser de fixer un seuil. De plus, l'exploration digestive par endoscopie ou vidéocapsule endoscopique pourrait permettre de s'affranchir de la calprotectine et de ses limites pour le diagnostic d'inflammation intestinale. Mais ces examens demandent une préparation colique, et une anesthésie générale (pour l'endoscopie), et sont plus coûteux et contraignants, ce qui limite leur acceptabilité et leur mise en place.

D'autres facteurs, autres que l'inflammation intestinale, peuvent faire augmenter le taux de calprotectine fécale (tels que la prise d'anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS), les polypes coliques ...). Aucune prise récente d'AINS ou d'IPP n'était recensé dans notre cohorte. Cependant, en l'absence d'endoscopie réalisée chez les patients du groupe inflammatoire, nous n'avons pas pu éliminer chez ces patients la présence de polypes coliques, voire le diagnostic de MICI.

L'utilisation de score généraliste peut aussi impacter les conclusions de l'étude. Les scores spécifiques ont montré leur utilité dans l'évaluation de la qualité de vie de patients avec une maladie chronique (86,87). Depuis, un score spécifique des atteintes digestives de la mucoviscidose a été établi et pourrait être utile pour compléter notre évaluation (88). Cependant, l'utilisation de scores généralistes a pu nous permettre de comparer les résultats de notre cohorte à ceux de la population générale.

Dans la mucoviscidose, une des difficultés rencontrées dans l'évaluation des symptômes digestifs liée l'inflammation intestinale est que d'autres atteintes digestives peuvent être coprésentes, et que les douleurs abdominales sont souvent sous-estimées par les patients (74,89).

De plus, du fait de l'atteinte digestive multifactorielle dans la mucoviscidose, il était important de prendre comme groupe contrôle des patients atteints de mucoviscidose sans inflammation digestive, et non des enfants non malades. Cependant, la mise en place d'un suivi longitudinal des patients, avec l'évaluation régulière de la calprotectine, de la qualité de vie et des symptômes digestifs, pourrait permettre de conforter les résultats de notre étude.



### 3. Perspectives et conclusions

Malgré les limites de notre étude, nous avons pu montrer que l'inflammation intestinale associée à la mucoviscidose pouvait être associée à une altération des symptômes digestifs, notamment des nausées, du reflux et des gaz. Cependant, le manque de spécificité de ces symptômes peut limiter l'apport d'un interrogatoire et d'un examen clinique rigoureux dans la démarche diagnostique à la recherche d'une inflammation intestinale. Le recours à des examens complémentaires peut donc sembler pertinent. L'utilisation du dosage de la calprotectine fécale peut être un outil intéressant, mais il ne faut pas négliger son coût dans la prise en charge et l'acceptabilité des patients pour cet examen (90).

## IV. Bibliographie

1. Registre et muco en chiffres. Vaincre la Mucoviscidose. 2015.
2. Alfonso-Sánchez MA, Pérez-Miranda AM, García-Obregón S, Peña JA. An evolutionary approach to the high frequency of the Delta F508 CFTR mutation in European populations. *Med Hypotheses*. juin 2010;74(6):989- 92.
3. Monaghan KG, Feldman GL. The risk of cystic fibrosis with prenatally detected echogenic bowel in an ethnically and racially diverse North American population. *Prenat Diagn*. 1 juill 1999;19(7):604- 9.
4. Goosens M. La découverte du gène de la mucoviscidose.
5. Bergougoux A, Taulan-Cadars M, Raynal MC and C. New Molecular Diagnosis Approaches — From the Identification of Mutations to their Characterization. *Cyst Fibros Light New Res*. 24 août 2015.
6. Girodon-Boulandet E, Costa C. Génétique de la mucoviscidose. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*. 31 mai 2005;8(3):126- 34.
7. Schwiebert EM, Benos DJ, Egan ME, Stutts MJ, Guggino WB. CFTR Is a Conductance Regulator as well as a Chloride Channel. *Physiol Rev*. 1 janv 1999;79(1):S145- 66.
8. Cystic Fibrosis | The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease | OMMBID | McGraw-Hill Medical.
9. Stokell JR, Gharaibeh RZ, Hamp TJ, Zapata MJ, Fodor AA, Steck TR. Analysis of Changes in Diversity and Abundance of the Microbial Community in a Cystic Fibrosis Patient over a Multiyear Period. Gilligan PH, éditeur. *J Clin Microbiol*. janv 2015;53(1):237- 47.
10. Michelson P, Faro A, Ferkol T. 51 - Pulmonary Disease in Cystic Fibrosis. In: Wilmott RW, Deterding R, Li A, Ratjen F, Sly P, Zar HJ, et al., éditeurs. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children (Ninth Edition)* [Internet]. Philadelphia: Content Repository Only!; 2019.
11. Munck A. Atteinte digestive de la mucoviscidose chez l'enfant. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*. 31 mai 2005;8(3):197- 203.
12. Debray D, Mas E, Munck A, Gérardin M, Clouzeau H. Atteinte hépatique, digestive, prise en charge nutritionnelle et troubles de l'oralité chez l'enfant atteint de mucoviscidose. *Arch Pédiatrie*. déc 2016;23(12):12S15- 20.
13. Munck A. Cystic fibrosis: Evidence for gut inflammation. *Int J Biochem Cell Biol*. 1 juill 2014;52:180- 3.
14. De Lisle RC, Borowitz D. The Cystic Fibrosis Intestine. *Cold Spring Harb Perspect Med*. sept 2013.

15. Clarke LL, Gawenis LR, Bradford EM, Judd LM, Boyle KT, Simpson JE, et al. Abnormal Paneth cell granule dissolution and compromised resistance to bacterial colonization in the intestine of CF mice. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol.* 1 juin 2004;286(6):G1050- 8.
16. Raia V, Maiuri L, Ritis G de, Vizia B de, Vacca L, Conte R, et al. Evidence of Chronic Inflammation in Morphologically Normal Small Intestine of Cystic Fibrosis Patients. *Pediatr Res.* mars 2000;47(3):344.
17. Robert J-J. Diabète de la mucoviscidose. 2005;8:8.
18. Lacarrière C, Conquy S, Courtin E, Turret F, Grenet D, Hubert D. Prévalence de l'incontinence urinaire (IU) chez les patientes atteintes de mucoviscidose. *Kinésithérapie Rev.* 1 nov 2014;14(155):37.
19. Guissart C, Dubucs C, Raynal C, Girardet A, Them FTM, Debant V, et al. Non-invasive prenatal diagnosis (NIPD) of cystic fibrosis: an optimized protocol using MEMO fluorescent PCR to detect the p.Phe508del mutation. *J Cyst Fibros.* 1 mars 2017;16(2):198- 206.
20. Férec C. La mucoviscidose : du gène CFTR au conseil génétique. :18.
21. Durieu I. Centre de référence de la mucoviscidose de Lyon. CRCM adulte, groupe hospitalier Lyon-Sud, Pierre-Bénite, France. Université Claude- Bernard-Lyon-1. *Rev Prat.* 2015;65:3.
22. Audrézet MP, Munck A, Scotet V, Claustres M, Roussey M, Delmas D, et al. Comprehensive *CFTR* gene analysis of the French cystic fibrosis screened newborn cohort: implications for diagnosis, genetic counseling, and mutation-specific therapy. *Genet Med.* févr 2015;17(2):108- 16.
23. Sermet-Gaudelus I, Munck A, Rota M, Roussey M, Feldmann D, mucoviscidose 1 et le groupe de travail « D néonatal » de la F des centres de ressources et de compétences de la. Recommandations françaises pour la réalisation et l'interprétation du test de la sueur dans le cadre du dépistage néonatal de la mucoviscidose. 15 sept 2010.
24. Protocole national de diagnostic et de soins mucoviscidose (PNDS) 2017.
25. Van Biervliet S, Declercq D, Somerset S. Clinical effects of probiotics in cystic fibrosis patients: A systematic review. *Clin Nutr ESPEN.* 1 avr 2017;18:37- 43.
26. registre francais de la mucoviscidose- bilan des donnees 2016.
27. Regard L, Lfoeste H, Martin C, Chassagnon G, Burgel P-R. Vieillir avec la mucoviscidose : comorbidités classiques et émergentes chez l'adulte mucoviscidosique. *Rev Pneumol Clin.* oct 2018;74(5):279- 91.
28. Ellemunter H, Engelhardt A, Schüller K, Steinkamp G. Fecal Calprotectin in Cystic Fibrosis and Its Relation to Disease Parameters: A Longitudinal Analysis for 12 Years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* oct 2017;65(4):438.

29. De Lisle RC, Borowitz D. The cystic fibrosis intestine. *Cold Spring Harb Perspect Med.* sept 2013;3(9):a009753.
30. Dorsey J, Gonska T. Bacterial overgrowth, dysbiosis, inflammation, and dysmotility in the Cystic Fibrosis intestine. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* nov 2017;16 Suppl 2:S14- 23.
31. Stoltz DA, Meyerholz DK, Pezzulo AA, Ramachandran S, Rogan MP, Davis GJ, et al. Cystic fibrosis pigs develop lung disease and exhibit defective bacterial eradication at birth. *Sci Transl Med.* 28 avr 2010;2(29):29ra31.
32. Ooi CY, Pang T, Leach ST, Katz T, Day AS, Jaffe A. Fecal Human  $\beta$ -Defensin 2 in Children with Cystic Fibrosis: Is There a Diminished Intestinal Innate Immune Response? *Dig Dis Sci.* oct 2015;60(10):2946- 52.
33. Van Biervliet S, Eggermont E, Mariën P, Hoffman I, Veereman G. Combined impact of mucosal damage and of cystic fibrosis on the small intestinal brush border enzyme activities. *Acta Clin Belg.* août 2003;58(4):220- 4.
34. De Lisle RC. Altered transit and bacterial overgrowth in the cystic fibrosis mouse small intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* juill 2007;293(1):G104-111.
35. Munck A. Cystic fibrosis: evidence for gut inflammation. *Int J Biochem Cell Biol.* juill 2014;52:180- 3.
36. Hoffman LR, Pope CE, Hayden HS, Heltshe S, Levy R, McNamara S, et al. *Escherichia coli* Dysbiosis Correlates With Gastrointestinal Dysfunction in Children With Cystic Fibrosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 févr 2014;58(3):396- 9.
37. Enaud R, Hooks KB, Barre A, Barnetche T, Hubert C, Massot M, et al. Intestinal Inflammation in Children with Cystic Fibrosis Is Associated with Crohn's-Like Microbiota Disturbances. *J Clin Med.* 10 mai 2019 .
38. Dhaliwal J, Leach S, Katz T, Nahidi L, Pang T, Lee JM, et al. Intestinal Inflammation and Impact on Growth in Children With Cystic Fibrosis: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* avr 2015;60(4):521- 6.
39. Norkina O, Burnett TG, De Lisle RC. Bacterial overgrowth in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator null mouse small intestine. *Infect Immun.* oct 2004;72(10):6040- 9.
40. De Lisle RC, Mueller R, Boyd M. Impaired Mucosal Barrier Function in the Small Intestine of the Cystic Fibrosis Mouse: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* oct 2011;53(4):371- 9.
41. Konstan MW, Butler SM, Wohl MEB, Stoddard M, Matousek R, Wagener JS, et al. Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. *J Pediatr.* juin 2003;142(6):624- 30.
42. Steinkamp G, Wiedemann B. Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project. *Thorax.* 1 juill 2002;57(7):596- 601.

43. Maisonneuve P, Marshall BC, Knapp EA, Lowenfels AB. Cancer risk in cystic fibrosis: a 20-year nationwide study from the United States. *J Natl Cancer Inst.* 16 janv 2013;105(2):122- 9.
44. Yamada A, Komaki Y, Komaki F, Micic D, Zullo S, Sakuraba A. Risk of gastrointestinal cancers in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* juin 2018;19(6):758- 67.
45. Garg M, Ooi CY. The Enigmatic Gut in Cystic Fibrosis: Linking Inflammation, Dysbiosis, and the Increased Risk of Malignancy. *Curr Gastroenterol Rep.* févr 2017;19(2):6.
46. Arthur JC, Perez-Chanona E, Mühlbauer M, Tomkovich S, Uronis JM, Fan T-J, et al. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *Science.* 5 oct 2012;338(6103):120- 3.
47. Munkholm P. Review article: the incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* sept 2003;18 Suppl 2:1- 5.
48. Lee JM, Leach ST, Katz T, Day AS, Jaffe A, Ooi CY. Update of Faecal Markers of Inflammation in Children with Cystic Fibrosis . *Mediators of Inflammation.* 2012.
49. Desbène C, Gaillard O, Kapel N. Caractéristiques immunoanalytiques de la calprotectine fécale. *Ann Biol Clin (Paris).* 1 nov 2016;74(6):725- 34.
50. Manceau H, Chicha-Cattoir V, Puy H, Peoc'h K. Fecal calprotectin in inflammatory bowel diseases: update and perspectives. *Clin Chem Lab Med CCLM.* 2016;55(4):474–483.
51. Vos MD, Louis EJ, Jahnsen J, Vandervoort JGP, Noman M, Dewit O, et al. Consecutive Fecal Calprotectin Measurements to Predict Relapse in Patients with Ulcerative Colitis Receiving Infliximab Maintenance Therapy: *Inflamm Bowel Dis.* sept 2013;19(10):2111- 7.
52. Chang S, Malter L, Hudesman D. Disease monitoring in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol WJG.* 28 oct 2015;21(40):11246- 59.
53. Parisi GF, Papale M, Rotolo N, Aloisio D, Tardino L, Scuderi MG, et al. Severe disease in Cystic Fibrosis and fecal calprotectin levels. *Immunobiology.* 1 mars 2017;222(3):582- 6.
54. Lin J-F, Chen J-M, Zuo J-H, Yu A, Xiao Z-J, Deng F-H, et al. Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis.* août 2014;20(8):1407- 15.
55. Chang S, Malter L, Hudesman D. Disease monitoring in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 28 oct 2015;21(40):11246- 59.
56. Carlsen K, Jakobsen C, Kallemose T, Paerregaard A, Riis LB, Munkholm P, et al. F-calprotectin and blood markers correlate to Quality of Life in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 4 févr 2017;

57. Lin J-F, Chen J-M, Zuo J-H, Yu A, Xiao Z-J, Deng F-H, et al. Meta-analysis: Fecal Calprotectin for Assessment of Inflammatory Bowel Disease Activity. *Inflamm Bowel Dis.* août 2014;20(8):1407- 15.
58. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr Off J Ambul Pediatr Assoc.* déc 2003;3(6):329- 41.
59. Varni JW, Franciosi JP, Shulman RJ, Saeed S, Nurko S, Neigut DA, et al. PedsQL gastrointestinal symptoms scales and gastrointestinal worry scales in pediatric patients with inflammatory bowel disease in comparison with healthy controls. *Inflamm Bowel Dis.* mai 2015;21(5):1115- 24.
60. Chouliaras G, Margoni D, Dimakou K, Fessatou S, Panayiotou I, Roma-Giannikou E. Disease impact on the quality of life of children with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 14 févr 2017;23(6):1067- 75.
61. Sobolewska-Wlodarczyk A, Wlodarczyk M, Banasik J, Gasiorowska A, Wisniewska-Jarosinska M, Fichna J. Sleep disturbance and disease activity in adult patients with inflammatory bowel diseases. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc.* juin 2018;69(3).
62. Lix LM, Graff LA, Walker JR, Clara I, Rawsthorne P, Rogala L, et al. Longitudinal study of quality of life and psychological functioning for active, fluctuating, and inactive disease patterns in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* nov 2008;14(11):1575- 84.
63. Jarasvaraparn C, Zlomke K, Vann NC, Wang B, Crissinger KD, Gremse DA. The relationship between sleep disturbance, and disease activity in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 25 sept 2018;
64. Turner D, Levine A, Walters TD, Focht G, Otley A, López VN, et al. Which PCDAI Version Best Reflects Intestinal Inflammation in Pediatric Crohn Disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(2):254- 60.
65. Carman N, Tomalty D, Church PC, Mack DR, Benchimol EI, Otley AR, et al. Clinical disease activity and endoscopic severity correlate poorly in children newly diagnosed with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc.* 2019;89(2):364- 72.
66. Zubin G, Peter L. Predicting Endoscopic Crohn's Disease Activity Before and After Induction Therapy in Children: A Comprehensive Assessment of PCDAI, CRP, and Fecal Calprotectin. *Inflamm Bowel Dis.* juin 2015;21(6):1386- 91.
67. Kianifar H-R, Bakhshoodeh B, Hebrani P, Behdani F. Qulaity of life in cystic fibrosis children. *Iran J Pediatr.* avr 2013;23(2):149- 53.
68. Abbott J. Health-related quality of life measurement in cystic fibrosis: advances and limitations. *Chron Respir Dis.* 2009;6(1):31- 41.
69. Uchmanowicz I, Jankowska-Polańska B, Wleklík M, Rosinczuk-Tonderys J, Dębska G. Health-related quality of life of patients with cystic fibrosis assessed by the SF-36 questionnaire. *Pneumonol Alergol Pol.* 2014;82(1):10- 7.

70. Jafari S-A, Mehdizadeh-Hakkak A, Kianifar H-R, Hebrani P, Ahanchian H, Abbasnejad E. Effects of probiotics on quality of life in children with cystic fibrosis; a randomized controlled trial. *Iran J Pediatr.* déc 2013;23(6):669- 74.
71. Elborn JS, Bell SC. Nutrition and survival in cystic fibrosis. *Thorax.* oct 1996;51(10):971- 2.
72. Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: nutritional consequences and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20(3):531- 46.
73. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HGM, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros.* 1 juin 2002;1(2):51- 75.
74. 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.
75. Barratt SM, Leeds JS, Robinson K, Shah PJ, Lobo AJ, McAlindon ME, et al. Reflux and irritable bowel syndrome are negative predictors of quality of life in coeliac disease and inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* févr 2011;23(2):159.
76. del Campo R, Garriga M, Pérez-Aragón A, Guallarte P, Lamas A, Máiz L, et al. Improvement of digestive health and reduction in proteobacterial populations in the gut microbiota of cystic fibrosis patients using a *Lactobacillus reuteri* probiotic preparation: a double blind prospective study. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* déc 2014;13(6):716- 22.
77. Werner H, Landolt MA, Buehr P, Koller R, Nydegger A, Spalinger J, et al. Changes in health-related quality of life over a 1-year follow-up period in children with inflammatory bowel disease. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* 2017;26(6):1617- 26.
78. Garg M, Leach ST, Pang T, Needham B, Coffey MJ, Katz T, et al. Age-related levels of fecal M2-pyruvate kinase in children with cystic fibrosis and healthy children 0 to 10years old. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* janv 2018;17(1):109- 13.
79. Dhaliwal J, Leach S, Katz T, Nahidi L, Pang T, Lee JM, et al. Intestinal Inflammation and Impact on Growth in Children With Cystic Fibrosis: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* avr 2015;60(4):521- 6.
80. Enaud R, Hooks KB, Barre A, Barnetche T, Hubert C, Massot M, et al. Intestinal Inflammation in Children with Cystic Fibrosis Is Associated with Crohn's-Like Microbiota Disturbances. *J Clin Med.* 10 mai 2019;8(5).
81. 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(7):813- 9.

82. Calafat M, Cabré E, Mañosa M, Lobatón T, Marín L, Domènech E. High within-day variability of fecal calprotectin levels in patients with active ulcerative colitis: what is the best timing for stool sampling? *Inflamm Bowel Dis.* mai 2015;21(5):1072- 6.
83. Schnapp Z, Hartman C, Livnat G, Shteinberg M, Elenberg Y. Decreased Fecal Calprotectin Levels in Cystic Fibrosis Patients After Antibiotic Treatment for Respiratory Exacerbation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* févr 2019;68(2):282- 4.
84. Ooi CY, Syed SA, Rossi L, Garg M, Needham B, Avolio J, et al. Impact of CFTR modulation with Ivacaftor on Gut Microbiota and Intestinal Inflammation. *Sci Rep.* 13 déc 2018;8(1):17834.
85. 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.* 1 oct 2004;20(7):813- 9.
86. Hanneman MJ, Sprangers MA, De Mik EL, Ernest van Heurn LW, De Langen ZJ, Looygaard N, et al. Quality of life in patients with anorectal malformation or Hirschsprung's disease: development of a disease-specific questionnaire. *Dis Colon Rectum.* nov 2001;44(11):1650- 60.
87. Varni JW, Limbers CA. The pediatric quality of life inventory: measuring pediatric health-related quality of life from the perspective of children and their parents. *Pediatr Clin North Am.* août 2009;56(4):843- 63.
88. Tabori H, Arnold C, Jaudszus A, Mentzel H-J, Renz DM, Reinsch S, et al. Abdominal symptoms in cystic fibrosis and their relation to genotype, history, clinical and laboratory findings. *PloS One.* 2017;12(5):e0174463.
89. Masson A, Kirszenbaum M, Sermet-gaudelus I. Pain is an underestimated symptom in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 1 nov 2017;23(6):570- 3.
90. Maréchal C, Aimone-Gastin I, Baumann C, Dirrenberger B, Guéant J-L, Peyrin-Biroulet L. Compliance with the faecal calprotectin test in patients with inflammatory bowel disease. *United Eur Gastroenterol J.* août 2017;5(5):702- 7.



## V. Annexes

Annexe 1 : Version enfants, adolescents et jeunes adultes (8-25 ans) des questionnaires sur la qualité de vie (PedsQL™ - Quality of Life Pediatric Inventory 4.0) et sur le symptômes digestifs (PedsQL™ – Gastrointestinal Symptoms Scales 3.0)

N° du participant : \_\_\_\_\_

Date : \_\_\_\_\_

# PedsQL™

## Questionnaire sur la qualité de vie et les symptômes digestifs

**QUESTIONNAIRE** pour les **ENFANTS, ADOLESCENTS & JEUNES ADULTES (8 à 25 ans)**

### INSTRUCTIONS

Sur la page suivante figure une liste de choses qui peuvent vous poser problème. Dites-moi pour chacune de ces choses si cela **a été un problème** pour vous au cours du **MOIS DERNIER** en entourant :

- 0** si ce n'est **jamais** un problème
- 1** si ce n'est **presque jamais** un problème
- 2** si c'est **parfois** un problème
- 3** si c'est **souvent** un problème
- 4** si c'est **presque toujours** un problème

Il n'y a pas de réponses justes ou fausses.  
Si vous ne comprenez pas une question, n'hésitez pas à demander de l'aide.

Au cours du **MOIS DERNIER**, les choses suivantes ont-elles été un **problème** pour vous ?

<b>MA SANTÉ ET MES ACTIVITÉS (problèmes avec...)</b>	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. J'ai des difficultés à marcher plus loin que le coin de la rue	0	1	2	3	4
2. J'ai des difficultés à courir	0	1	2	3	4
3. J'ai des difficultés à faire du sport ou de l'exercice	0	1	2	3	4
4. J'ai des difficultés à soulever un objet lourd	0	1	2	3	4
5. J'ai des difficultés à prendre un bain ou une douche tout(e) seul(e)	0	1	2	3	4
6. J'ai des difficultés à faire le ménage	0	1	2	3	4
7. Je ressens des douleurs	0	1	2	3	4
8. Je manque d'énergie	0	1	2	3	4

<b>MES ÉMOTIONS (problèmes avec...)</b>	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. J'ai peur	0	1	2	3	4
2. Je me sens triste ou déprimé(e)	0	1	2	3	4
3. Je suis en colère ou énervé(e)	0	1	2	3	4
4. J'ai du mal à dormir	0	1	2	3	4
5. Je m'inquiète de ce qui va m'arriver	0	1	2	3	4

<b>MES RELATIONS AVEC LES AUTRES (problèmes avec...)</b>	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. J'ai du mal à m'entendre avec les autres	0	1	2	3	4
2. Les autres ne veulent pas être amis avec moi	0	1	2	3	4
3. Les autres se moquent de moi	0	1	2	3	4
4. Je ne peux pas faire certaines choses que les autres jeunes de mon âge peuvent faire	0	1	2	3	4
5. J'ai du mal à suivre les autres / J'ai du mal à suivre les autres enfants quand je joue avec eux	0	1	2	3	4

<b>LE TRAVAIL/LES ÉTUDES (problèmes avec...)</b>	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. J'ai du mal à être attentif(-ive) au travail ou en cours	0	1	2	3	4
2. J'oublie des choses	0	1	2	3	4
3. J'ai du mal à faire tout mon travail ou à suivre tous les cours	0	1	2	3	4
4. Je manque le travail ou les cours parce que je ne me sens pas bien	0	1	2	3	4
5. Je manque le travail ou les cours pour aller chez le docteur ou à l'hôpital	0	1	2	3	4

Au cours du **MOIS DERNIER**, les choses suivantes ont-elles représenté un **problème** pour vous ?

PedsQL 2

<b>Douleurs au ventre</b>	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. Je ressens des douleurs au ventre	0	1	2	3	4
2. J'ai des crises de douleurs au ventre	0	1	2	3	4
3. Mon ventre me fait mal	0	1	2	3	4
4. Je me réveille la nuit avec des douleurs au ventre	0	1	2	3	4
5. J'ai tellement mal au ventre que j'en suis malade	0	1	2	3	4
6. J'ai des inconforts digestifs	0	1	2	3	4

<b>Inconfort de l'estomac en mangeant</b>	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. Quand je mange j'en suis malade	0	1	2	3	4
2. Quand je mange je ne me sens pas bien	0	1	2	3	4
3. Mon ventre est douloureux quand je mange	0	1	2	3	4
4. Je sens mon estomac lourd quand je mange	0	1	2	3	4
5. Je sens mon estomac plein dès que je commence à manger	0	1	2	3	4

<b>Aliments et boissons</b>	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. Je ne peux pas manger	0	1	2	3	4
2. Je ne peux pas boire	0	1	2	3	4
3. Je n'arrive pas à manger ce que je veux	0	1	2	3	4
4. Je n'arrive pas à boire ce que je veux	0	1	2	3	4
5. Je ne peux pas manger certains aliments car ils me rendent malade	0	1	2	3	4
6. Je ne peux pas manger ce que mangent mes amis	0	1	2	3	4

<b>Difficultés à avaler</b>	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. C'est dur pour moi d'avaler des aliments	0	1	2	3	4
2. J'ai mal quand j'avale	0	1	2	3	4
3. La nourriture se coince quand j'avale	0	1	2	3	4

Au cours du **MOIS DERNIER**, les choses suivantes ont-elles représenté un **problème** pour vous ?

PedsQL 3

<b>Brulures d'estomac et reflux</b>	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. J'ai des sensations de brulures dans la gorge	0	1	2	3	4
2. J'ai des douleurs ou des brulures dans la poitrine	0	1	2	3	4
3. J'ai beaucoup de renvois	0	1	2	3	4
4. La nourriture remonte dans ma bouche après le repas	0	1	2	3	4

<b>Nausées et vomissements</b>	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. Je suis nauséux	0	1	2	3	4
2. Je suis nauséux quand je mange	0	1	2	3	4
3. Je suis nauséux après avoir mangé	0	1	2	3	4
4. Je vomis	0	1	2	3	4

<b>Gaz et ballonnements</b>	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. Mon ventre semble plein de gaz	0	1	2	3	4
2. Mon ventre semble plein	0	1	2	3	4
3. Mon ventre semble gros et dur	0	1	2	3	4
4. J'ai beaucoup de gaz	0	1	2	3	4
5. J'évacue beaucoup de gaz	0	1	2	3	4
6. Mon ventre est ballonné	0	1	2	3	4
7. Mon ventre fait du bruit	0	1	2	3	4

Au cours du **MOIS DERNIER**, les choses suivantes ont-elles représenté un **problème** pour vous ?

PedsQL 4

<b>Constipation</b>	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. Je me sens toujours plein après être allé à la selle	0	1	2	3	4
2. Je ne me sens pas vide après être allé à la selle	0	1	2	3	4
3. Je sens que je n'arrive pas à aller à la selle	0	1	2	3	4
4. J'ai mal quand je vais à la selle	0	1	2	3	4
5. Mes selles sont dures	0	1	2	3	4
6. Mes selles sont grumeleuses	0	1	2	3	4
7. Je dois pousser fort pour aller à la selle	0	1	2	3	4
8. Mes selles se coincent quand je vais à la selle	0	1	2	3	4
9. Mon anus me fait mal après être allé à la selle	0	1	2	3	4
10. Mes selles mettent du temps à être évacuées	0	1	2	3	4
11. Je dois faire des efforts pour évacuer mes selles	0	1	2	3	4
12. Je ne veux pas aller à la selle car ça me fait mal	0	1	2	3	4
13. J'ai besoin de beaucoup de temps pour aller à la selle	0	1	2	3	4
14. J'ai mal au ventre quand je vais à la selle	0	1	2	3	4

<b>Sang dans les selles</b>	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. Il y a du sang sur le papier après être allé à la selle	0	1	2	3	4
2. Il y a du sang dans mes selles	0	1	2	3	4

<b>Diarrhée</b>	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. J'ai besoin d'être prêt des toilettes	0	1	2	3	4
2. Je dois courir aux toilettes pour aller à la selle	0	1	2	3	4
3. J'ai l'impression d'être toujours aux toilettes pour aller à la selle	0	1	2	3	4
4. Je me lève la nuit pour aller à la selle	0	1	2	3	4
5. Mes selles sont liquides	0	1	2	3	4
6. J'ai des traces de selles dans mes sous vêtements	0	1	2	3	4
7. Je vais souvent à la selle	0	1	2	3	4

Annexe 2 : Version parents des questionnaires sur la qualité de vie (PedsQL™ - Quality of Life Pediatric Inventory 4.0) et sur le symptôme digestifs (PedsQL™ - Gastrointestinal Symptoms Scales 3.0)

# PedsQL™

## Questionnaire sur la qualité de vie et les symptômes digestifs

### **PARTIE A REMPLIR PAR LES PARENTS**

pour les **ENFANTS, ADOLESCENTS & JEUNES ADULTES (8 à 25 ans)**

#### **INSTRUCTIONS**

Sur la page suivante figure une liste de choses qui peuvent vous poser problème. Dites-moi pour chacune de ces choses si cela **a été un problème pour votre enfant** au cours du **MOIS DERNIER** en entourant :

- 0** si ce n'est **jamais** un problème
- 1** si ce n'est **presque jamais** un problème
- 2** si c'est **parfois** un problème
- 3** si c'est **souvent** un problème
- 4** si c'est **presque toujours** un problème

Il n'y a pas de réponses justes ou fausses.  
Si vous ne comprenez pas une question, n'hésitez pas à demander de l'aide.

Au cours du **MOIS DERNIER**, les choses suivantes ont-elles représenté un **problème** pour votre enfant (adolescent) ?

<b>LA CAPACITE PHYSIQUE (problèmes avec...)</b>	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. Marcher plus loin qu'un pâté de maisons (100 m)	0	1	2	3	4
2. Courir	0	1	2	3	4
3. Faire du sport ou de l'exercice	0	1	2	3	4
4. Soulever un objet lourd	0	1	2	3	4
5. Prendre un bain ou une douche tout(e) seul(e)	0	1	2	3	4
6. Aider dans la maison	0	1	2	3	4
7. Ressentir des douleurs	0	1	2	3	4
8. Manquer d'énergie	0	1	2	3	4

<b>L'ETAT EMOTIONNEL (problèmes avec...)</b>	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. Avoir peur	0	1	2	3	4
2. Se sentir triste ou déprimé(e)	0	1	2	3	4
3. Etre en colère ou énervé(e)	0	1	2	3	4
4. Avoir du mal à dormir	0	1	2	3	4
5. S'inquiéter de ce qui va lui arriver	0	1	2	3	4

<b>LES RELATIONS AVEC LES AUTRES (problèmes avec...)</b>	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. S'entendre avec les autres adolescent(e)s	0	1	2	3	4
2. Les autres adolescent(e)s ne veulent pas être son ami	0	1	2	3	4
3. Les autres adolescent(e)s se moquent de lui/d'elle	0	1	2	3	4
4. N'est pas capable de faire des choses que d'autres adolescent(e)s peuvent faire	0	1	2	3	4
5. Suivre le rythme des autres adolescent(e)s	0	1	2	3	4

<b>LES ETUDES (problèmes avec...)</b>	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. Etre attentif(-ive) en cours	0	1	2	3	4
2. Oublier des choses	0	1	2	3	4
3. Réussir à faire tout son travail en classe	0	1	2	3	4
4. Manquer les cours parce qu'il/elle ne se sent pas bien	0	1	2	3	4
5. Manquer les cours parce qu'il/elle va chez le médecin ou à l'hôpital	0	1	2	3	4

Au cours du **MOIS DERNIER**, les choses suivantes ont-elles représenté un **problème** pour votre enfant ?

PedsQL 2

<b>Douleurs au ventre</b>	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. Mon enfant a des douleurs au ventre	0	1	2	3	4
2. Mon enfant a crises de douleurs au ventre	0	1	2	3	4
3. Mon enfant se plaint du ventre	0	1	2	3	4
4. Mon enfant se réveille la nuit avec des douleurs au ventre	0	1	2	3	4
5. Mon enfant a tellement mal au ventre qu'il en est malade	0	1	2	3	4
6. Mon enfant a des inconforts digestifs	0	1	2	3	4

<b>Inconfort digestif en mangeant</b>	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. Quand il mange, il en est malade	0	1	2	3	4
2. Quand il mange, il ne se sens pas bien	0	1	2	3	4
3. Son ventre est douloureux quand il mange	0	1	2	3	4
4. Il sent son estomac lourd quand il mange	0	1	2	3	4
5. Il sent son estomac plein dès qu'il commence à manger	0	1	2	3	4

<b>Aliments et boissons</b>	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. Il ne peut pas manger	0	1	2	3	4
2. Il ne peut pas boire	0	1	2	3	4
3. Il n'arrive pas à manger ce qu'il veut	0	1	2	3	4
4. Il n'arrive pas à boire ce qu'il veut	0	1	2	3	4
5. Il ne peut pas manger certains aliments car ils le rendent malade	0	1	2	3	4
6. Il ne peut pas manger ce que mangent ses amis	0	1	2	3	4

<b>Difficultés à avaler</b>	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. C'est dur pour lui d'avaler des aliments	0	1	2	3	4
2. Il a mal quand il avale	0	1	2	3	4
3. La nourriture se coince quand il avale	0	1	2	3	4



Au cours du **MOIS DERNIER**, les choses suivantes ont-elles représenté un **problème** pour votre enfant ?

PedsQL 3

<b>Brulures d'estomac et reflux</b>	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. Il a des sensations de brulures dans la gorge	0	1	2	3	4
2. Il a des douleurs ou des brulures dans la poitrine	0	1	2	3	4
3. Il a beaucoup de renvois	0	1	2	3	4
4. La nourriture remonte dans sa bouche après le repas	0	1	2	3	4

<b>Nausées et vomissements</b>	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. Il est nauséeux	0	1	2	3	4
2. Il est nauséeux quand il mange	0	1	2	3	4
3. Il est nauséeux après avoir mangé	0	1	2	3	4
4. Il vomit	0	1	2	3	4

<b>Gaz et ballonnements</b>	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. Son ventre semble plein de gaz	0	1	2	3	4
2. Son ventre semble plein	0	1	2	3	4
3. Son ventre semble gros et dur	0	1	2	3	4
4. Il a beaucoup de gaz	0	1	2	3	4
5. Il évacue beaucoup de gaz	0	1	2	3	4
6. Son ventre est ballonné	0	1	2	3	4
7. Son ventre fait du bruit	0	1	2	3	4

Au cours du **MOIS DERNIER**, les choses suivantes ont-elles représenté un **problème** pour votre enfant ?

PedsQL 4

<b>Constipation</b>	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. Il se sens toujours plein après être allé à la selle	0	1	2	3	4
2. Il ne se sens pas vide après être aller à la selle	0	1	2	3	4
3. Il n'arrive pas à aller à la selle	0	1	2	3	4
4. Il a mal quand il va à la selle	0	1	2	3	4
5. Ses selles sont dures	0	1	2	3	4
6. Ses selles sont grumeleuses	0	1	2	3	4
7. Il doit pousser fort pour aller à la selle	0	1	2	3	4
8. Ses selles se coincent quand il va à la selle	0	1	2	3	4
9. Son anus lui fait mal après être allé à la selle	0	1	2	3	4
10. Ses selles mettent du temps à être évacuées	0	1	2	3	4
11. Il doit faire des efforts pour évacuer ses selles	0	1	2	3	4
12. Il ne veut pas aller à la selle car ça lui fait mal	0	1	2	3	4
13. Il a besoin de beaucoup de temps pour aller à la selle	0	1	2	3	4
14. Il a mal au ventre quand il va à la selle	0	1	2	3	4

<b>Sang dans les selles</b>	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. Il y a du sang sur le papier après être allé à la selle	0	1	2	3	4
2. Il y a du sang dans ses selles	0	1	2	3	4

<b>Diarrhée</b>	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. Il a besoin d'être prêt des toilettes	0	1	2	3	4
2. Il doit courir aux toilettes pour aller à la selle	0	1	2	3	4
3. Il a l'impression d'être toujours aux toilettes pour aller à la selle	0	1	2	3	4
4. Il se lève la nuit pour aller à la selle	0	1	2	3	4
5. Ses selles sont liquides	0	1	2	3	4
6. Il a des traces de selles dans ses sous vêtements	0	1	2	3	4
7. Il va souvent à la selle	0	1	2	3	4

## Annexe 3 : Valeurs de calprotectine fécale des participants

Calprotectine exprimée en  $\mu\text{g/g}$  et âge exprimé en années.

Patient	Calprotectine	Age
1	43	13
2	49	12
3	50	5
4	50	10
5	50	6
6	50	16
7	50	8
8	50	14
9	50	9
10	50	5
11	50	9
1	50	7
12	50	11
13	50	14
14	55	8
15	56	5
16	62	14
17	70	8
18	70	8
19	70	10
20	70	7
21	70	7
22	77	13
23	84	13
24	91	9
25	91	14
26	104	9
27	117	9
28	122	7
29	128	11
30	131	15
31	133	15
32	139	7
33	143	8
34	219	10
35	226	15
36	227	14
37	239	7
38	240	15
39	300	14
40	300	6
41	352	12
42	675	18
43	1457	15