



HAL
open science

Mucoviscidose et nutrition

Camille Villain

► **To cite this version:**

| Camille Villain. Mucoviscidose et nutrition. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03191779

HAL Id: dumas-03191779

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03191779v1>

Submitted on 7 Apr 2021

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.

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR DE PHARMACIE

Soutenue publiquement le 31 août 2020

Par Camille Villain

MUCOVISCIDOSE ET NUTRITION

JURY

Président : Monsieur le Professeur Laurent METZINGER

Membres : Monsieur le Professeur Laurent METZINGER, Directeur de thèse

Madame Valérie METZINGER-LE MEUTH, Maître de conférences des universités

Madame Hélène PORET, Pharmacien

Madame Faustine DIETRICH, Pharmacien

Thèse n°

Table des matières

Remerciements.....	6
Liste d'abréviations.....	7
Liste des tableaux et des figures.....	9
Introduction.....	11
I. La mucoviscidose.....	12
<i>I.1. Généralités.....</i>	<i>12</i>
I.1.1 Définition simple.....	12
I.1.2 Historique.....	12
I.1.3 Données épidémiologiques.....	13
<i>I.2 Données génétiques.....</i>	<i>14</i>
I.2.1 Mode de transmission.....	14
I.2.2 Le gène responsable.....	15
I.2.3 La protéine CFTR, fonctions et structure.....	18
I.2.4 Les mutations géniques.....	22
<i>I.3 Dépistage.....</i>	<i>24</i>
I.3.1 Diagnostic prénatal et diagnostic préimplantatoire.....	24
I.3.2 Diagnostic néonatal.....	25
I.3.2.1 Test de Guthrie et analyse génétique.....	25
I.3.2.2 Test de la sueur.....	25
<i>I.4 Manifestations cliniques.....</i>	<i>26</i>
<i>I.5 Espérance de vie.....</i>	<i>27</i>
<i>I.6 Prise en charge.....</i>	<i>28</i>
I.6.1 Traitement de l'atteinte respiratoire.....	28
I.6.2 Infections pulmonaires.....	29
I.6.3 Kinésithérapie.....	30

I.6.4	Prise en charge de l'appareil digestif.....	31
I.6.5	Oxygénothérapie.....	31
I.6.6	Transplantation.....	31
I.6.7	Thérapie agissant sur la protéine CFTR.....	32
I.6.8	Perspectives : la thérapie génique.....	34
II.	La nutrition.....	35
II.1	<i>Définition.....</i>	<i>35</i>
II.2	<i>Besoins nutritionnels chez les enfants et adultes sains.....</i>	<i>35</i>
II.2.1	Recommandations générales.....	35
II.2.2	Macronutriments.....	40
II.2.2.1	Les glucides.....	40
II.2.2.1.1	Apports recommandés.....	40
II.2.2.1.2	Types et rôle des glucides.....	40
II.2.2.1.3	Index glycémique.....	40
II.2.2.2	Les lipides.....	41
II.2.2.2.1	Apports recommandés.....	41
II.2.2.2.2	Familles d'acides gras et rôles.....	41
II.2.2.3	Les protéines.....	42
II.2.2.3.1	Apports recommandés.....	42
II.2.2.3.2	Rôles.....	42
II.2.2.3.3	Protéines végétales et animales.....	43
II.2.3	Micronutriments.....	43
II.2.3.1	Les vitamines.....	43
II.2.3.1.1	Généralités.....	43
II.2.3.1.2	Vitamines liposolubles.....	44
II.2.3.1.3	Vitamines hydrosolubles.....	45
II.2.3.3	Minéraux et oligo-éléments.....	47
II.3	<i>Besoins nutritionnels chez le nourrisson sain.....</i>	<i>48</i>
II.3.1	L'allaitement.....	48
II.3.2	Le lait artificiel.....	50
II.3.3	Recommandations.....	52

III. Mucoviscidose et nutrition	53
<i>III.1 Données épidémiologiques</i>	53
<i>III.2 Insuffisance pancréatique exocrine</i>	54
<i>III.3 Impact nutritionnel : une dénutrition certaine</i>	60
III.3.1 Les facteurs de la dénutrition.....	60
III.3.1.1 Diminution des ingesta.....	60
III.3.1.2 Augmentation des pertes énergétiques.....	61
III.3.2 Les macronutriments.....	63
III.3.2.1 Les glucides.....	63
III.3.2.2 Les protéines.....	63
III.3.2.3 Les lipides.....	63
III.3.3 Les micronutriments.....	65
III.3.3.1 Les vitamines liposolubles et les conséquences de leur carence.....	65
III.3.3.1.1 La vitamine A.....	65
III.3.3.1.2 La vitamine D.....	67
III.3.3.1.3 La vitamine E.....	68
III.3.3.1.4 La vitamine K.....	69
III.3.3.2 Les minéraux.....	71
III.3.3.3 Les oligo-éléments.....	72
<i>III.4 Conséquences de la dénutrition sur l'organisme</i>	74
<i>III.5 Critères de dénutrition</i>	77
III.5.1 Examens cliniques.....	77
III.5.2 Examens biologiques.....	79
<i>III.6 Prise en charge nutritionnelle</i>	80
III.6.1 Apports nutritionnels conseillés.....	81
III.6.2 Régime alimentaire et suppléments.....	82
III.6.2.1 Chez le nouveau-né et le nourrisson.....	82
III.6.2.2 Chez l'enfant et l'adulte.....	83
III.6.3 Extraits pancréatiques.....	85
III.6.4 Compléments nutritionnels oraux.....	86
III.6.5 Place de la nutrition entérale et de la nutrition parentérale.....	87

<i>III.7 Insuffisance pancréatique endocrine</i>	88
III.7.1 Physiopathologie.....	88
III.7.2 Traitement.....	93
<i>III.8 Pancréatite</i>	94
<i>III.9 Atteinte hépato-biliaire</i>	94
III.9.1 Physiopathologie et diagnostic.....	94
III.9.2 Prise en charge.....	98
<i>III.10 Manifestations intestinales</i>	99
III.10.1 Reflux gastro-œsophagien.....	99
III.10.2 Constipation.....	100
III.10.3 Syndrome d'obstruction intestinale distale.....	100
III.10.4 Invagination intestinale aiguë.....	101
III.10.5 Atteintes appendiculaires.....	102
III.10.6 Prolapsus rectal.....	103
III.10.7 Autres pathologies.....	103
<i>III.11 Place du pharmacien d'officine dans la prise en charge de la mucoviscidose</i>	104
Conclusion	107
Bibliographie	108

Remerciements

Je tiens à remercier, dans un premier temps, Monsieur le Professeur **Laurent Metzinger** qui a accepté de diriger et de présider cette thèse. Merci pour votre disponibilité et pour le temps que vous avez consacré à lire et à corriger ces pages, vous m'avez grandement guidée. Ce fut un plaisir de rédiger ces pages sous votre direction.

Je remercie Madame **Valérie Metzinger-Le Meuth**, maître de conférences, d'avoir gentiment accepté de faire partie du jury.

Je remercie également Madame **Hélène Poret**, pharmacien et mon premier maître de stage. J'ai découvert le monde pharmaceutique dans votre officine et, grâce à ces six semaines passées ensemble, vous m'avez confirmé mon envie de devenir pharmacien d'officine, je ne vous remercierai jamais assez.

Merci à Madame **Faustine Dietrich**, pharmacien. Il était indispensable pour moi que tu sois l'une des membres de ce jury. Merci pour tous les bons moments passés ensemble.

D'autre part, je tiens à remercier **mes parents**, qui m'ont toujours soutenue au cours de ces six années d'études. Merci de m'avoir permis de faire le métier que j'aime. Je suis fière d'être votre fille. Je vous aime fort.

Merci également aux autres membres précieux de ma famille, ma sœur **Axe** et **Mamie Poule**, pour votre soutien. Vous m'êtes chers.

Mon amour, **Nathan**, tu sais déjà tout. Tu es mon pilier. Merci pour tes relectures. Cette thèse t'est naturellement dédiée puisque tu m'as fortement aiguillée lors de la recherche de mon sujet de thèse, merci. Je t'aime.

Enfin, merci les **Prestigieux**, pour tous ces moments de joie, pour votre amitié. Vous vous reconnaissez. Merci pour ces belles années, les études ont semblé plus rapides à vos côtés.

Liste des abréviations

- A.D.H. : hormone antidiurétique
- A.D.N. : acide désoxyribonucléique
- A.D.N.c. : acide désoxyribonucléique complémentaire
- A.L.A.T. : alanine aminotransférase
- A.M.M. : autorisation de mise sur le marché
- A.M.P.c. : adénosine monophosphate cyclique
- A.N.C. : apports nutritionnels conseillés
- A.n.s.e.s. : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
- A.R.N.m. : acide ribonucléique messenger
- A.S.A.T. : aspartate aminotransférase
- A.T.P. : adénosine triphosphate
- C.l⁻ : ion chlorure
- C.F.T.R. : cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
- C.n.a.m. : conservatoire national des arts et métiers
- C.R.C.M. : centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose
- C.R.P. : protéine C réactive
- C.V.F. : capacité vitale forcée
- D.E.R. : dépense énergétique de repos
- D.E.T. : dépense énergétique totale
- E.C.B.C. : examen cytobactériologique des crachats
- E.N.a.C. : epithelial Na channel ou canal sodium des cellules épithéliales
- E.T.P. : éducation thérapeutique du patient
- F.D.A. : Food and Drug Administration
- G.G.T. : gamma-glutamyltransférase
- G.I.P. : glucose-dependent insulintropic polypeptide
- G.L.P.-1 : glucagon-like peptide-1
- G.L.U.T. : transporteur de glucose
- H.A.S. : Haute Autorité de Santé

H.C.O.₃⁻ : ion bicarbonate
H.C.S.P. : Haut Conseil de la Santé Publique
H.D.L. : lipoprotéine de haute densité
H.G.P.O. : hyperglycémie provoquée par voie orale
H.P.S.T. : Hôpital Patient Santé Territoire
I.M.C. : indice de masse corporelle
I.n.r.a. : institut national de la recherche agronomique
I.n.s.e.r.m. : institut national de la santé et de la recherche médicale
I.R.M. : imagerie par résonance magnétique
K⁺ : ion potassium
L.D.L. : lipoprotéine de basse densité
M.S.D. : membrane-spanning domain ou domaine transmembranaire
N.a⁺ : ion sodium
N.a.C.l. : chlorure de sodium
N.A.P. : niveau d'activité physique
N.B.C.e.1.-B. : Electrogenic sodium bicarbonate cotransporter 1
N.B.D. : nucleotide-binding domain ou domaine de liaison aux nucléotides
O.M.S. : Organisation Mondiale de la Santé
P.A.L. : phosphatase alcaline
P.K.A. : protéine kinase de type A
P.N.N.S. : Programme National Nutrition Santé
R.B.P.4. : retinol binding protéin 4
R.F.L.P. : polymorphisme de longueur des fragments de restriction
S.l.c.26.a.6. : Solute carrier family 26 member 6
T.I.R. : trypsine immunoréactive
U.I. : unité internationale
U.R.E.N. : Unité de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle
V.E.M.S. : volume expiratoire maximal en une seconde
V.L.D.L. : lipoprotéine de très basse densité
W.N.K.1. : lysine deficient protein kinase 1

Liste des tableaux et des figures

▪ Tableaux

Tableau 1 : Evolution du nombre de patients et de l'âge sur dix années d'enquête – Registre français de la mucoviscidose 2017.

Tableau 2 : Principaux rôles des vitamines liposolubles et sources alimentaires – Réalisé par C. Villain à partir de deux sources bibliographiques.

Tableau 3 : Principaux rôles des vitamines hydrosolubles et sources alimentaires – Réalisé par C. Villain à partir de deux sources bibliographiques.

Tableau 4 : Classement des différents pathologies gastro-intestinales – Registre français de la mucoviscidose.

Tableau 5 : Critères de Waterlow permettant d'évaluer la dénutrition chez l'enfant – PNNS.

Tableau 6 : Apports recommandés en macronutriments chez les personnes atteintes de la mucoviscidose et dans la population générale – Réalisé par C. Villain à partir de deux sources bibliographiques.

Tableau 7 : Supplémentations vitaminiques chez le nourrisson – Réalisé par C. Villain à partir d'une source bibliographique.

Tableau 8 : Supplémentations vitaminiques chez l'enfant et l'adulte – Réalisé par C. Villain à partir de deux sources bibliographiques.

▪ Figures

Figure 1 : Transmission de la mucoviscidose en cas de parents hétérozygotes porteurs sains – Orphanet, Orphaschool.

Figure 2 : Technique du *Southern* blotting en vue de détecter une séquence ADN spécifique – National Human Genome Research Institute.

Figure 3 : Séquence ADN correspondant au gène CFTR – Cystic Fibrosis Mutation Database.

Figure 4 : Localisation du gène de la mucoviscidose sur le chromosome 7 – U.S. National Library of Medicine.

Figure 5 : De l'ADN à l'ARN messager – Socratic Q&A.

Figure 6 : Du gène CFTR à la protéine CFTR, en passant par l'ARNm – Genes and Diseases.

Figure 7 : Transport d'ions au niveau des cellules épithéliales – Cellular and Molecular Life Sciences.

Figure 8 : Rôle de la protéine CFTR au niveau respiratoire – Cellular and Molecular Life Sciences.

Figure 9 : Structure de la protéine CFTR – Physiological Reviews.

Figure 10 : Ouverture et fermeture du canal CFTR – The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.

Figure 11 : Représentation de cinq classes de mutations (I à IV, et la VI) – The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.

Figure 12 : Âge médian de survie selon le sexe – UK CF Registry Report 2018.

Figure 13 : Lieu d'action des modulateurs – Drug Design, Development and Therapy.

Figure 14 : Recommandations nutritionnelles 2019 du PNNS – Mangerbouger.fr.

Figure 15 : Localisation du pancréas dans l'abdomen – Santé sur le net.

Figure 16 : Représentation du pancréas exocrine et du pancréas endocrine – Hepatoweb.

Figure 17 : Mécanismes de sécrétion des ions bicarbonates et chlorures dans la lumière des canaux pancréatiques chez un patient sain – Pancreapedia.

Figure 18 : Activation des zymogènes inactifs en enzymes actives – Syndicat des jeunes biologistes médicaux.

Figure 19 : Dépense énergétique de repos en fonction du VEMS – La Lettre du Pneumologue.

Figure 20 : Conséquences électrolytiques de la mucoviscidose - Pediatric Nephrology.

Figure 21 : Rôle de l'hépcidine dans l'homéostasie du fer – La Revue de Médecine Interne.

Figure 22 : VEMS en fonction de l'âge des patients chez des patients correctement nourris ou malnutris et colonisés ou non par le bacille pyocyanique – Thorax.

Figure 23 : VEMS en fonction de l'IMC chez des enfants âgés de 6 à 19 ans – Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine.

Figure 24 : Schéma représentant un îlot de Langerhans entouré de nombreux acini – Auxiliaires Médicaux en Anesthésie Réanimation.

Figure 25 : Action de l'insuline sur la captation du glucose de la circulation sanguine vers les organes – Alila Medical Media.

Figure 26 : Aspect d'un foie atteint de cirrhose par rapport à un foie sain – Doctissimo.

Figure 27 : Invagination intestinale aiguë – Larousse.

INTRODUCTION

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques héréditaires en Occident (1). Tous les trois jours, un enfant naît atteint de mucoviscidose, de plus, environ 2 millions de personnes en France sont porteurs sains du gène. Elle est causée par différentes mutations du gène CFTR codant pour une protéine, la protéine CFTR, qui, mutée, occasionne de nombreuses atteintes, notamment respiratoires et digestives mais pouvant également affecter d'autres organes (2). Il s'agit donc d'une pathologie pluri-symptomatique, très invalidante, dont les complications qui en découlent impactent fortement la qualité et l'espérance de vie des patients. La prise en charge est, de ce fait, différente selon les atteintes du patient mais aussi selon les mutations et leurs répercussions sur la vie du patient. La mucoviscidose peut de nos jours être dépistée dès la naissance grâce aux nombreux progrès de la science ainsi qu'à la mise en place en France depuis 2002 d'un dépistage systématique (1). De multiples thérapeutiques peuvent être employées notamment concernant l'alimentation, facteur essentiel pour la survie de tout individu.

Par ailleurs, depuis plusieurs années, nous sommes de plus en plus informés sur le sujet de la mucoviscidose. Effectivement, avec la naissance d'associations (*Association Grégory Lemarchal* (3), *Vaincre la mucoviscidose* (4)), de nombreux moyens sont mis à notre disposition afin d'étudier cette pathologie et ses conséquences. Nous entendons cependant, souvent à tort, qu'il s'agit uniquement d'une maladie dont les retentissements sont majoritairement pulmonaires. Le but de cette thèse sera d'apporter des compléments d'informations concernant le versant nutritionnel, les conséquences digestives et carencielles, ainsi que la place du pharmacien dans la prise en charge nutritionnelle.

C'est ce que nous allons évoquer dans ce mémoire en évoquant dans un premier temps les généralités sur la mucoviscidose, puis en faisant un point sur l'aspect nutritionnel de la maladie et notamment en rappelant les besoins énergétiques recommandés dans la population saine à tout âge. Enfin, j'aborderai, dans une dernière partie, le lien fort unissant ces deux thèmes, la nutrition étant l'un des aspects majeurs de la maladie : elle impacte fortement le quotidien des patients atteints de mucoviscidose.

I. LA MUCOVISCIDOSE

I.1. Généralités

I.1.1 Définition simple

Le terme « mucoviscidose » provient du latin *mucus* signifiant « mucus » et également de *viscum*, traduit par « glu » (5). On comprend ainsi qu'il s'agit d'une pathologie due à un épaissement anormal du mucus sécrété notamment au niveau des appareils respiratoires et digestifs (6).

I.1.2 Historique

Selon les estimations d'un généticien en 1955, des mutations liées à la mucoviscidose auraient été observées il y a 53 000 ans. (7)

Il y a quelques centaines d'années, cette maladie a longtemps été associée à la sorcellerie. En effet, les enfants dont la peau avait un goût salé auraient été marqués par le diable et étaient destinés à mourir jeunes.

Cependant, au XVI^{ème} siècle, des autopsies réalisées sur des enfants ont permis de découvrir que ces derniers avaient en réalité des troubles du pancréas. (8)

Au XIX^{ème} siècle, la mort du célèbre compositeur Frédéric Chopin suscite l'intérêt, il serait officiellement mort d'une tuberculose, mais son autopsie ainsi que la cause des décès de ses sœurs ont révélé que la famille était atteinte de problèmes respiratoires et/ou de diarrhée chronique. On comprend ainsi qu'il est décédé d'une autre pathologie. (9)

Ce n'est qu'en 1938 que le voile se lève sur la mucoviscidose. Effectivement, la pathologiste Dorothy Hansine Andersen fait une première description de la maladie et la nomme « fibrose kystique ». Quelques années plus tard, elle en découvre l'origine : la génétique.

En 1945, le terme « mucoviscidose » est né : des scientifiques ont découvert qu'il ne s'agissait pas seulement d'un problème pancréatique, mais aussi respiratoire.

De là, ont suivi de nombreuses découvertes, permettant de comprendre la physiologie et d'ainsi développer des thérapeutiques afin de soigner et de limiter les symptômes des patients atteints. (7)

I.1.3 Données épidémiologiques

Selon le Registre français de la mucoviscidose (10) publié en mai 2019 et présentant un bilan des données de l'année 2017, 7114 personnes sont atteintes de la mucoviscidose dont 6931 vues dans un centre de soin spécialisé (centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose – CRCM) (Tab.1). 55,9% sont des adultes et 44,1%, des enfants, majoritairement de sexe masculin (52,1% contre 47,9% de femmes). D'autre part, l'âge médian augmente peu à peu (16 ans en 2007 et 20,3 en 2017), avec un âge maximum qui est passé de 75,8 ans à 85,1 ans.

Nous pouvons en déduire qu'il y a une augmentation de l'espérance de vie, nous retrouvons de plus en plus d'adultes et qui vivent de plus en plus longtemps.

Tableau 1. Evolution du nombre de patients et de l'âge sur dix années d'enquête (10).

Indicateurs	Années d'enquête										
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Patients recensés*	4949	5304	5568	5711	5966	6138	6251	6423	6628	6783	7114
Patients vus dans l'année**	4934	5293	5549	5702	5954	6126	6240	6409	6619	6776	6931
Enfants	2806	2942	3015	3015	3067	3106	3084	3065	3092	3075	3055 (44.1 %)
Adultes	2128	2351	2534	2687	2887	3020	3156	3344	3527	3701	3876 (55.9 %)
+ de 40 ans	198	250	310	338	399	452	509	586	669	758	827 (11.9 %)
Hommes	2585	2760	2886	2937	3084	3166	3226	3314	3438	3543	3610 (52.1 %)
Femmes	2349	2533	2663	2765	2870	2960	3014	3095	3181	3233	3321 (47.9 %)
Age moyen (années)	17.3	17.6	18.1	18.5	19.1	19.5	20.1	20.7	21.2	21.8	22.3
Age médian (années)	16.0	16.2	16.5	16.9	17.4	17.8	18.2	18.9	19.3	19.9	20.3
Age minimum (années)	0.1	0.1	0	0.1	0	0.1	0.1	0.1	0	0.1	0.1
Age maximum (années)	75.8	76.8	77.8	80	88.0	86.8	82.5	82.8	83.2	84.1	85.1

Registre français de la mucoviscidose 2017

Par ailleurs, l'incidence de la mucoviscidose est de l'ordre de 1 sur 4000 naissances (11), ce qui en fait l'une des maladies génétiques les plus fréquentes en Occident.

1.2 Données génétiques

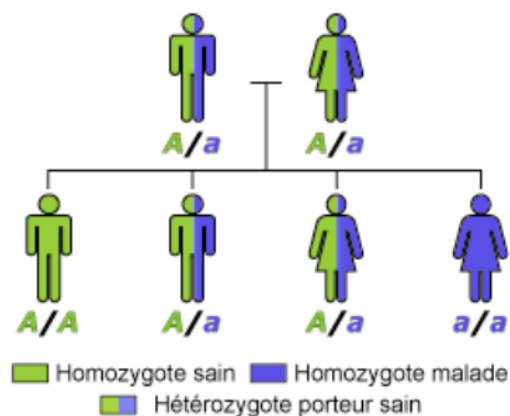
1.2.1 Mode de transmission

La mucoviscidose se transmet selon le mode autosomique récessif (12). Un autosome correspond à un chromosome non sexuel (13), la transmission ne se fait donc pas via les chromosomes X ou Y. Cela atteint donc autant les filles que les garçons.

Le terme « récessif », quant à lui, est défini par le fait qu'il est nécessaire que le malade dispose de deux allèles mutés d'un même gène (14) dans son caryotype. Celui-ci est constitué de 46 chromosomes soit 23 paires dont une qui définit le sexe d'un individu (15).

Chaque allèle est transmis par l'un des parents. Les parents sont le plus souvent porteurs sains car hétérozygotes, c'est-à-dire qu'ils disposent d'un allèle sain et d'un allèle malade. L'enfant malade est appelé homozygote puisqu'il dispose des deux allèles mutés. Dans une famille dont les parents sont hétérozygotes porteurs sains, la probabilité d'avoir un enfant atteint de mucoviscidose est de 25% (Fig. 1). Un homozygote sain ne pourra jamais transmettre la pathologie car il n'a pas d'allèle muté.

Figure 1. Transmission de la mucoviscidose en cas de parents hétérozygotes porteurs sains (14).



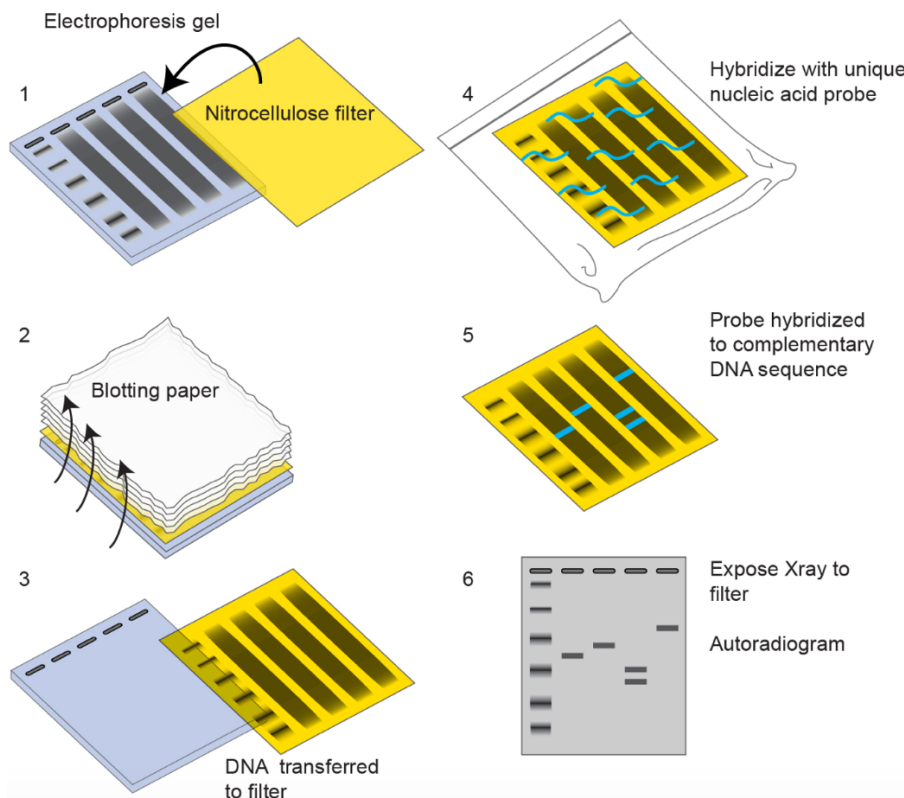
Orphanet – Orphaschool

1.2.2 Le gène responsable

Dans un premier temps, une équipe de généticiens a potentiellement découvert le *locus*, c'est-à-dire la localisation, du gène responsable de la mucoviscidose grâce à l'utilisation de marqueurs ADN (16). Effectivement, le polymorphisme de longueur des fragments de restriction ou « RFLP » a permis d'observer la façon dont certaines enzymes vont digérer et de ce fait fragmenter l'ADN. Ces segments obtenus différencient ainsi les individus.

La technique de *Southern blotting* (Fig. 2) va ensuite être appliquée : les fragments vont être séparés par électrophorèse sur un gel d'agarose puis sont transférés sur un support solide par capillarité. De là, la prochaine étape va mettre en évidence des sondes marquées qui vont s'hybrider et révéler, par complémentarité, les différents segments spécifiques de ces sondes sous forme de bandes sur un autoradiogramme, après exposition aux rayons X (17).

Figure 2. Technique du *Southern blotting* en vue de détecter une séquence d'ADN spécifique (18).



National Human Genome Research Institute

Traduction

Blotting paper = papier buvard

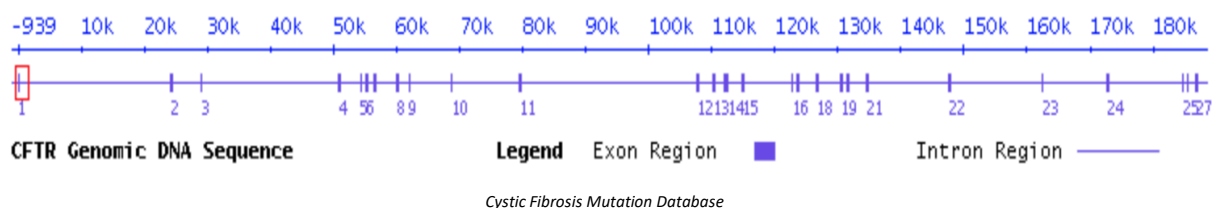
Probe = sonde

C'est donc grâce au polymorphisme que les chercheurs ont pu trouver la région où était situé le gène responsable de la pathologie : l'un des marqueurs ADN découverts est retrouvé dans plusieurs familles de l'étude (concernées par la mucoviscidose), mais est aussi relié à une enzyme, qui elle-même est liée à la maladie. Ces trois éléments c'est-à-dire l'enzyme, le marqueur ADN et le *locus* du gène codant pour la mucoviscidose ne sont donc pas très éloignés l'un de l'autre. Cette étude a permis de cartographier la région du gène en rapport avec la mucoviscidose mais les marqueurs étaient encore trop distants de la localisation exacte.

Au fur et à mesure des études, ils se sont rapprochés du *locus* du gène et ce n'est qu'en 1989 que cette même équipe américano-canadienne a réussi à identifier plus précisément le gène et à le cloner (19). Ils ont tout d'abord isolé des clones à partir d'une banque d'ADN complémentaires, obtenus par transcription inverse. Ceux-ci ne possèdent pas d'intron, séquence non codante, et ont l'avantage d'être plus stables et donc facilement séquencés ou clonés (20). Ces ADNc sont issus de cellules épithéliales prélevées sur plusieurs organes comme le poumon ou le foie par exemple. La technique d'hybridation moléculaire a une fois de plus permis de mettre en évidence des clones contenant les exons du gène, séquences codantes permettant de former l'ARN messager. Le gène serait constitué de 24 exons et de 250 000 bases. Il a été nommé CFTR pour *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator* et est maintenant identifié comme responsable de la maladie, « cystic fibrosis » signifiant « mucoviscidose » en anglais.

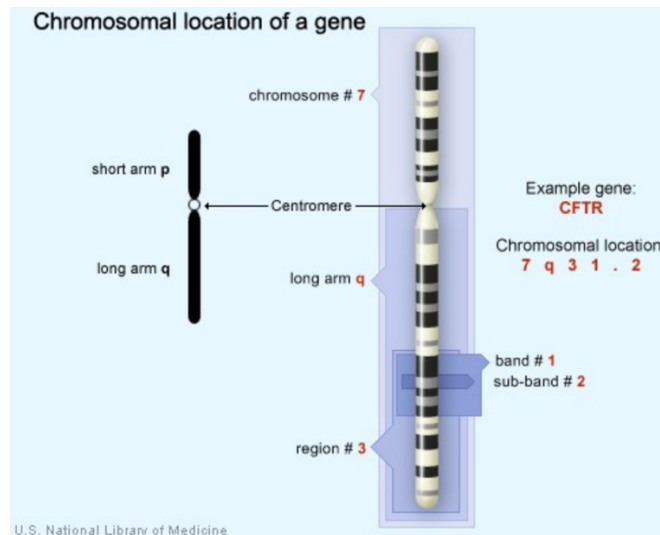
Après plusieurs années de recherches, il a été découvert que ce gène comporte en réalité 180 000 bases et est constitué de 27 exons (21 ; Fig. 3).

Figure 3. Séquence ADN correspondant au gène CFTR (21).



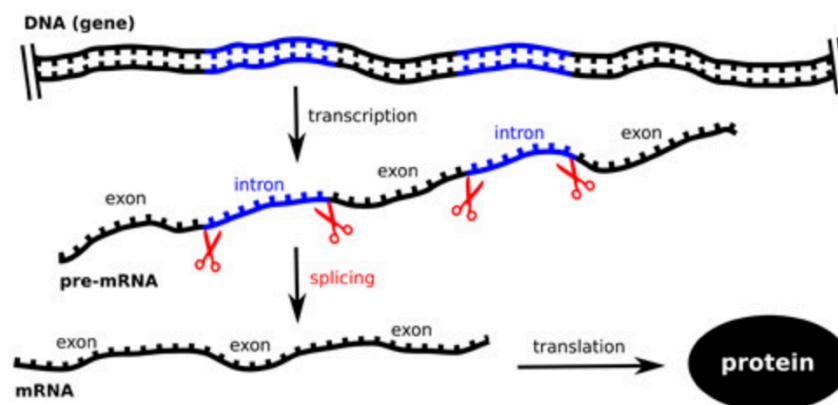
En conclusion, ce gène se situe sur le chromosome 7 (19) et plus particulièrement dans la région q31.2 (Fig. 4) ce qui se traduit génétiquement par la deuxième sous-bande de la première bande de la troisième région du bras long « q » (22).

Figure 4. Localisation du gène de la mucoviscidose sur le chromosome 7 (23).



Afin de produire une protéine, le gène, donc l'ADN, passe par plusieurs étapes. En premier lieu, nous avons la transcription durant laquelle une copie de l'ADN est synthétisée : il s'agit du pré-ARN messager, constitué d'exons et d'introns (24). Par la suite, seuls les exons sont conservés, c'est l'étape de l'épissage. On obtient ainsi l'ARNm, correspondant à la séquence ADN qui sera traduite afin de former une protéine (Fig. 5).

Figure 5. De l'ADN à l'ARN messager (24).



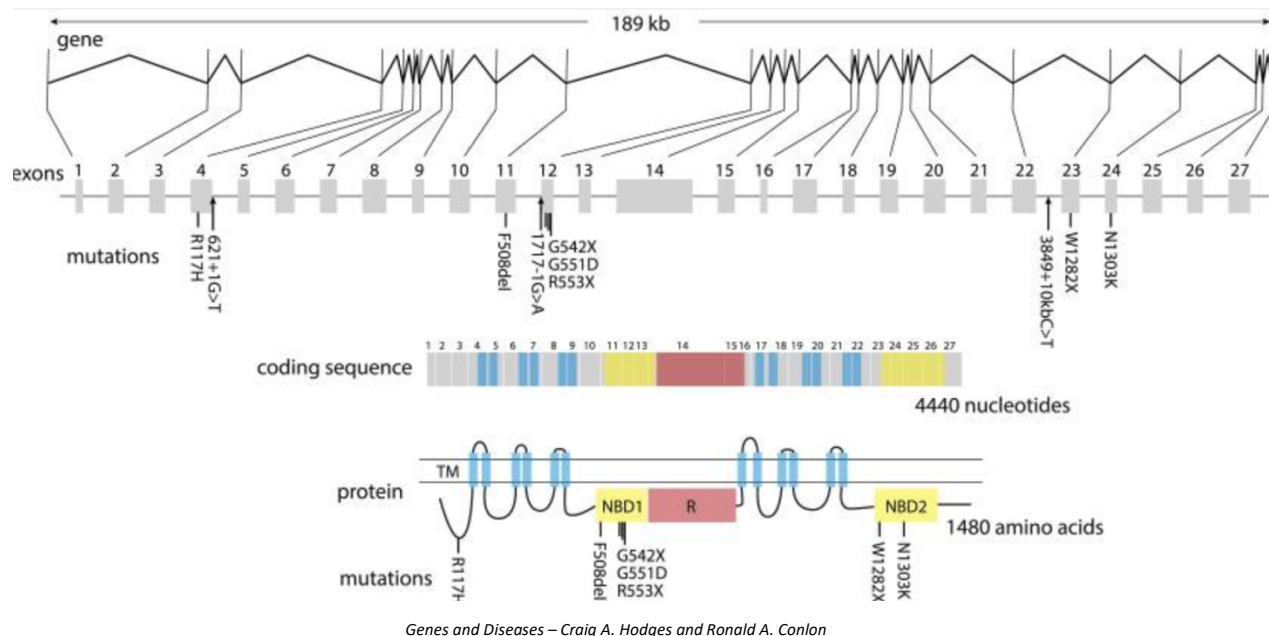
Traduction
Splicing = épissage
Translation = traduction

Socratic Q&A

1.2.3 La protéine CFTR, fonctions et structure

L'ARNm, séquence codante du gène CFTR, est constitué de 4440 nucléotides. L'étape de la traduction permet de former la glycoprotéine CFTR, composée de 1480 acides aminés (Fig. 6).

Figure 6. Du gène CFTR à la protéine CFTR, en passant par l'ARNm (25).

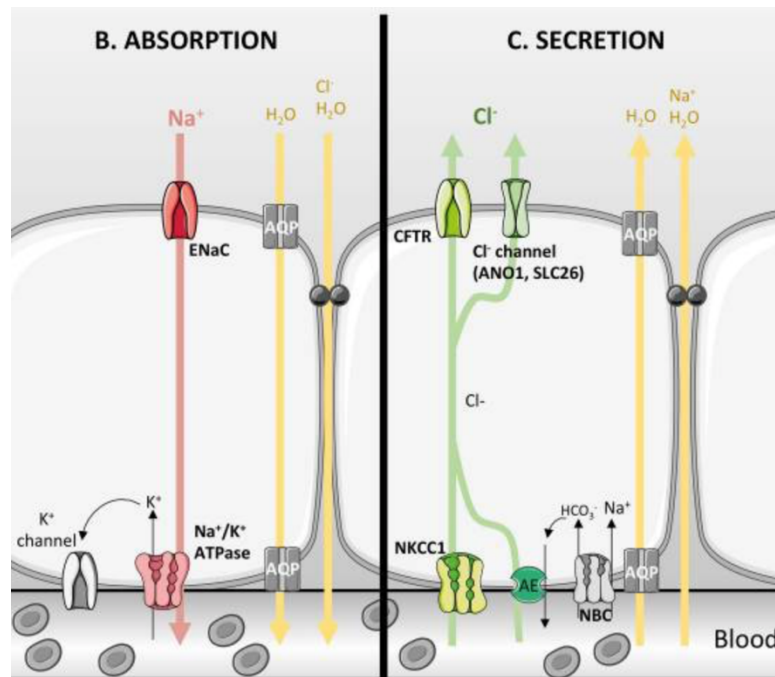


Fonctions

La protéine CFTR est ancrée au niveau de la membrane apicale des cellules de nombreux organes comme par exemple l'appareil respiratoire, le pancréas ou les glandes sudoripares. La membrane apicale joue un rôle de barrière contre les pathogènes et est constituée de nombreuses cellules épithéliales polarisées.

Plusieurs processus vont avoir lieu au niveau de la membrane. Dans un premier temps, l'absorption du sodium est assurée par plusieurs canaux comme ENaC ou la pompe Na^+/K^+ ATPase, il s'agit d'un transport actif qui nécessite donc de l'énergie sous forme d'ATP (adénosine triphosphate). Cette absorption va entraîner un transport passif paracellulaire de Cl^- vers les cellules basolatérales. Quant à la sécrétion paracellulaire de Na^+ , elle est régulée par la sortie de Cl^- via la protéine CFTR. L'augmentation du taux de sodium au niveau extracellulaire va, par osmose, provoquer la sortie d'eau. (Fig. 7)

Figure 7. Transport d'ions au niveau des cellules épithéliales (26).



Cellular and Molecular Life Sciences – V. Saint-Criq and M. A. Gray

Ces différents ions constituent en partie le liquide de surface des voies respiratoires qui va empêcher tout élément nocif de pénétrer au niveau des alvéoles. Le liquide est constitué d'une couche de cils et d'une couche de mucus qui vont permettre de piéger les pathogènes et de les éliminer grâce aux mouvements des cils (26). Si la protéine CFTR, qui a un rôle de sécrétion des ions chlorures et dans une moindre mesure des ions bicarbonates (27), est défectueuse, le sodium, et donc l'eau, sont moins sécrétés, ce qui va engendrer une déshydratation du mucus qui sera plus visqueux. Par conséquent, les germes ne peuvent être éliminés de l'organisme, entraînant un risque infectieux accru.

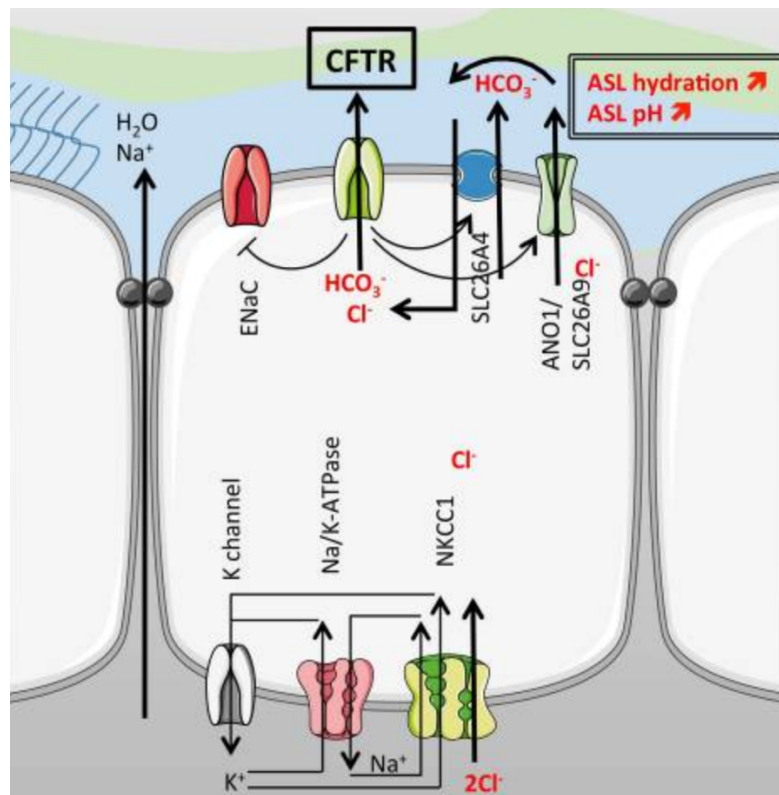
La protéine CFTR est donc essentielle au contrôle du transport des ions puisqu'elle contrôle également d'autres canaux ioniques, comme par exemple l'inhibition du canal ENaC qui permet l'absorption du sodium dans la cellule (Fig.8).

Elle a, de plus, un autre rôle : au niveau de la réponse immunitaire. En effet, elle régule le processus d'inflammation en cas de présence de pathogènes.

Par ailleurs, les ions HCO₃⁻ ont un rôle déterminant dans le maintien du pH alcalin du liquide de surface.

Figure 8. Rôle de la protéine CFTR au niveau respiratoire (26).

ASL = liquide de surface des voies respiratoires



Cellular and Molecular Life Sciences – V. Saint-Criq and M. A. Gray

Les bicarbonates sont également présents au niveau du pancréas puisque la glande exocrine sécrète un fluide riche en HCO₃⁻ permettant la sécrétion d'enzymes digestives. La protéine CFTR est ainsi retrouvée sur les cellules du canal pancréatique. Le pH alcalin du suc pancréatique est nécessaire à l'exocytose de ces enzymes. Si la CFTR ne fonctionne pas correctement, l'insuffisance en HCO₃⁻ peut conduire à la destruction de l'organe : le suc pancréatique devient acide par diminution du pH ce qui génère une augmentation de la viscosité du mucus et une diminution de la solubilité des enzymes, provoquant à leur tour la formation de kystes ou de bouchons muqueux.

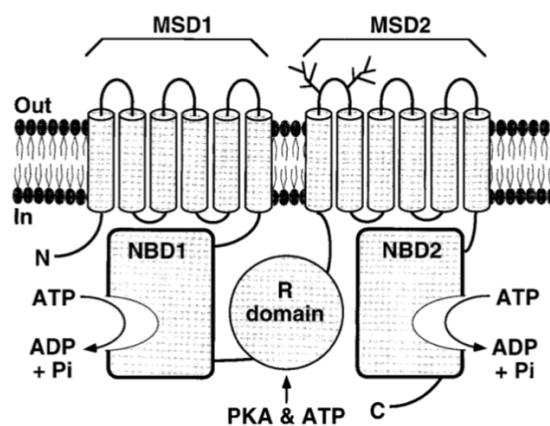
Un autre exemple où l'on peut comprendre le rôle de la protéine CFTR : les glandes sudoripares. La sueur est essentiellement composée d'eau et de sodium. En cas de dysfonctionnement du canal CFTR, ni les ions chlorures ni les ions sodium ne sont réabsorbés,

d'où la présence d'une sueur très salée chez les malades. Ici, la protéine œuvre avec le canal ENaC afin d'absorber du NaCl (26).

Structure de la protéine CFTR

Nous allons maintenant nous intéresser en détails à la structure de la protéine (28). Elle est constituée de cinq domaines (Fig.9) :

Figure 9. Structure de la protéine CFTR (28).



Physiological Reviews - David N. Sheppard and Michael J. Welsh

- 2 domaines transmembranaires ou MSD, structurés par 6 segments qui vont contribuer à la formation d'un pore sélectif aux Cl⁻.
- 2 domaines de liaison aux nucléotides ou NBD, qui vont interagir avec l'ATP, permettant au canal de s'ouvrir ou de se refermer.
- 1 domaine régulateur ou domaine R, constitué de nombreux sites de phosphorylation et d'acides aminés chargés, véritable tour de contrôle du canal.

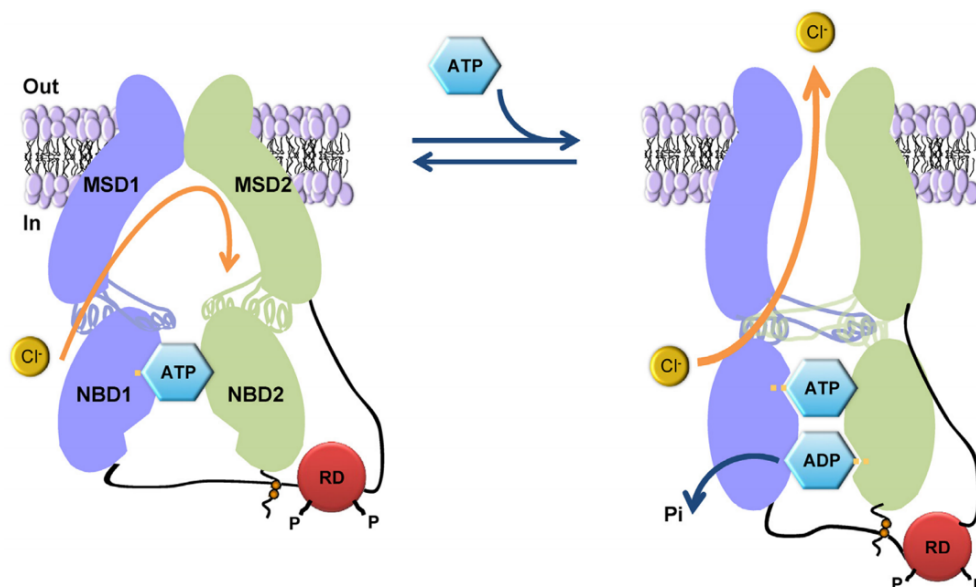
Les sites de phosphorylation cités ci-dessus correspondant à l'activité d'enzymes, plus précisément des protéines kinases et des phosphatases. Elles vont réguler l'ouverture et la fermeture du canal CFTR.

Lorsque la protéine kinase dépendante de l'AMPc (ou PKA) est activée par un AMPc, des acides aminés et plus précisément des sérines sont phosphorylés au niveau du domaine R. D'autre part, il est important de noter que les deux domaines NBD correspondent à un dimère en « tête-bêche », ayant la particularité de disposer de deux sites de liaison à l'ATP n'ayant pas

les mêmes fonctions (29). Le premier NBD a un site qui n'a pas ou très peu d'activité d'hydrolyse tandis que le deuxième NBD détient une activité d'hydrolyse très efficace. Pour que le canal CFTR s'ouvre, il faut donc que l'ATP se fixe sur les domaines NBD afin que ces derniers changent de conformation dans le but d'obtenir un dimère. Ces deux conditions, les phosphorylations et la présence d'ATP, sont nécessaires pour faire fonctionner la protéine CFTR (Fig.10).

A l'inverse, l'addition de l'activité des phosphatases, qui vont déphosphoryler les résidus sérines, et de l'hydrolyse d'un ATP au niveau du domaine NBD2 entraînent la fermeture du canal.

Figure 10. Ouverture et fermeture du canal CFTR (29).



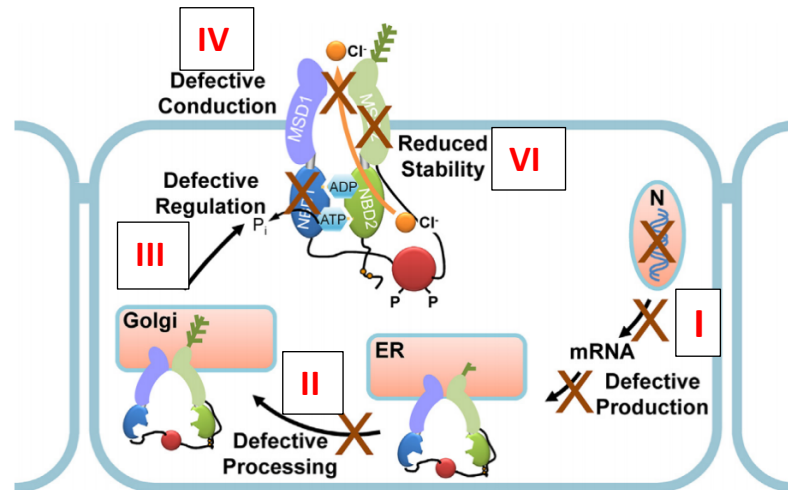
The International Journal of Biochemistry & Cell Biology – Wang et al

1.2.4 Les mutations géniques

Lors de la traduction, la maturation de la protéine CFTR débute dans le réticulum endoplasmique d'une cellule puis se poursuit au niveau de l'appareil de Golgi avant d'atteindre la membrane apicale (30). Cependant, des mutations peuvent venir perturber son bon fonctionnement ou son développement.

Environ 2000 mutations ont été découvertes et sont classées en six classes présentées ci-dessous (Fig. 11) :

Figure 11. Représentation de cinq classes de mutations (I à IV, et la VI) (29).



The International Journal of Biochemistry & Cell Biology – Wang et al

- Classe I : défaut de synthèse de la protéine (« defective production ») . Cela prend en compte de larges insertions ou délétions de bases, des mutations non-sens (apparition d'un codon-stop), ou ciblant l'épissage, des décalages, mais aussi un arrêt prématuré de la traduction avec l'apparition d'un codon stop ou encore une dégradation trop rapide de l'ARNm. Le canal CFTR n'est donc pas fonctionnel.
- Classe II : défaut de développement de la protéine (« defective processing »). La mutation la plus connue est la mutation F508del qui concerne 80% des patients. Elle correspond à une perte d'un acide aminé, la phénylalanine, en position 508 ce qui entraîne un mauvais repliement du NBD1 (domaine de liaison aux nucléotides) donc une modification de la conformation (29). Peu ou pas de protéine CFTR atteint la membrane apicale car elle demeure au niveau du réticulum endoplasmique.
- Classe III : défaut de régulation du canal (« defective regulation »). Ces mutations au niveau des NBD entraînent un défaut d'activation (généralement des mutations non-sens) : le pore ne s'ouvre pas.

- Classe IV : défaut de conductance des ions (« defective conduction »). Ici, ce sont les domaines transmembranaires (MSD) qui sont concernés, il en résulte une diminution du flux d'ions.
- Classe V : diminution de la stabilité de l'ARNm. L'étape de la transcription (formation de l'ARNm) est altérée donc la protéine n'est retrouvée qu'en faible quantité.
- Classe VI : défaut de stabilité au niveau de la membrane plasmique (« reduced stability »).

Les mutations les plus sévères sont les mutations I, II et III puisqu'elles occasionnent un défaut ou une faible activité de la protéine CFTR (30).

1.3 Dépistage

1.3.1 Diagnostic prénatal et diagnostic préimplantatoire

Tout d'abord, un conseil génétique est réalisé s'il y a des antécédents de mucoviscidose au sein d'un couple, si celui-ci a déjà un enfant malade, ou si l'un des parents est connu comme étant porteur sain c'est-à-dire hétérozygote pour le gène CFTR (31). Dans ce cas, les parents sont informés sur le mode de transmission de la mucoviscidose et sur la probabilité d'avoir un autre enfant atteint et ainsi bénéficier d'un diagnostic prénatal ou préimplantatoire (11).

De ce fait, si les parents souhaitent un autre enfant, le diagnostic prénatal consiste chez la femme enceinte en une biopsie des villosités chorales (32) vers 12 semaines d'aménorrhée. Elles sont aussi appelées trophoblastes et correspondent à une portion du tissu entourant la poche amniotique, qui va former le placenta (33). Néanmoins, ce prélèvement invasif peut provoquer dans de très rares cas (0,5 à 3%) des fausses-couches, risque à prendre en compte avant de réaliser le diagnostic prénatal (32).

On réalise ensuite une étude génétique afin de rechercher d'éventuelles mutations et d'ainsi poser le diagnostic. Si cet examen n'est pas réalisable, on effectue une amniocentèse (on

prélève du liquide amniotique) vers 18 semaines d'aménorrhée, et on réalise des dosages biologiques (34) puis un caryotype (32).

Par contre, s'il n'y a aucun antécédent, on peut retrouver sur l'échographie des anomalies pouvant être annonciatrices de la pathologie (34), comme par exemple une hyperéchogénicité intestinale (l'intestin renvoie fortement les ondes et sera plutôt « blanc » sur l'échographie (35)). Dans ces conditions, une étude génétique est effectuée chez les parents pour déceler des mutations du gène CFTR.

Une interruption volontaire de grossesse peut être proposée aux parents si le diagnostic de la mucoviscidose est posé .

Dans le cadre du diagnostic préimplantatoire, les mutations du gène sont recherchées chez les parents puis une analyse génétique est effectuée sur des cellules embryonnaires. Cela permet, de ce fait, de sélectionner un embryon non muté pour le gène.

Le diagnostic prénatal étant un procédé invasif et pouvant conduire à des fausses couches (31), des recherches sur un diagnostic non invasif sont actuellement en cours (32).

I.3.2 Diagnostic néonatal

I.3.2.1 Test de Guthrie et analyse génétique

Depuis 2002, un dépistage systématique de la mucoviscidose a été mis en place, il s'agit du test de Guthrie. Ce test consiste en un prélèvement de quelques gouttes de sang sur un papier buvard, au niveau du pied d'un nouveau-né âgé de 3 jours, afin de doser la TIR ou trypsine immunoréactive (36), une enzyme. Si elle est retrouvée en quantité anormalement élevée dans le sang, cela signifie qu'il y a une souffrance au niveau du pancréas, une recherche des mutations géniques les plus courantes est donc effectuée. Si, par contre, aucune mutation n'est observée ou si l'analyse génétique n'a pas été faite, un second dosage de la TIR est réalisé à trois semaines de vie du nouveau-né (34).

I.3.2.2 Test de la sueur

Lorsque la TIR est retrouvée en quantité élevée dans le sang ou si le nouveau-né présente des symptômes évocateurs tel que l'iléus méconial (37) c'est-à-dire une obstruction de l'iléon (les nouveaux-nés n'évacuent pas le méconium (38)), une confirmation du diagnostic doit être

envisagée, elle s'effectue au CRCM (34). Les ions chlorures issus de la sueur du patient vont ainsi être dosés. Un résultat supérieur ou égal à 60 mmol/L est considéré comme positif à la mucoviscidose. Par la suite, en complément de ce test, une analyse plus approfondie de l'ADN, à la recherche de mutations plus rares, est effectuée si besoin (39).

1.4 Manifestations cliniques

Comme nous l'avons vu ci-dessus, l'iléus méconial est une manifestation caractéristique de la mucoviscidose pouvant être retrouvée chez les nouveau-nés (37). 10 à 20% des nouveau-nés présentent ce signe clinique qui peut se présenter sous la forme d'une obstruction intestinale et donc un défaut d'évacuation du méconium dans les deux premiers jours de vie, ou plus gravement sous forme de péritonite, de perforation intestinale ou de volvulus (40).

Chez l'enfant, nous retrouvons le plus souvent une toux chronique, un retard de croissance et une malabsorption au niveau gastro-intestinal (41) provoquant des stéatorrhées (42).

Du côté de l'adolescent et de l'adulte, les atteintes sont multiples : une insuffisance pancréatique est observée chez certains patients porteurs de mutations sévères (40) d'où peut découler un diabète par défaut de sécrétion en insuline (41), une pancréatite pour les porteurs de mutations moins sévères. Au niveau gastro-intestinal, on peut également noter une constipation fréquente, un reflux gastro-œsophagien, un syndrome d'obstruction intestinale distale...

Quant aux manifestations respiratoires, elles sont représentées par des infections chroniques à répétition pouvant être à l'origine d'exacerbations pulmonaires durant lesquelles les symptômes sont présents de manière accrue et la fonction pulmonaire est fortement altérée, des polypes nasaux ou des rhinosinusites à répétition (42). En cas de pathologie bien avancée, un pneumothorax ou une hypertension pulmonaire peuvent se déclarer (41).

Par ailleurs, d'autres organes peuvent être affectés comme les organes génitaux puisque 98% des hommes malades sont stériles du fait de l'absence de canaux déférents et les femmes

sont souvent hypofertiles (mais peuvent tout de même être enceintes), mais on trouve aussi une atteinte des voies hépatobiliaires avec une cholestase, une cirrhose biliaire...(42)

Une atteinte ostéoarticulaire peut être identifiée : arthropathie, ostéopénie ou ostéoporose en sont trois exemples (43).

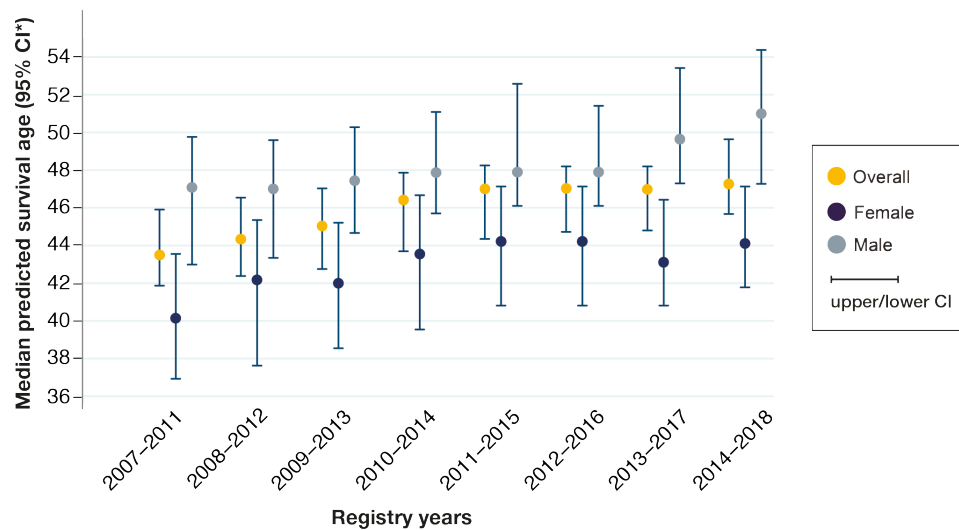
En conclusion, selon le type de mutation décelée, les patients ont une symptomatologie complètement différente d'un individu à l'autre.

1.5 Espérance de vie

Tout d'abord, il est important de noter que cette donnée n'est pas prise en compte lors de la rédaction du registre français de la mucoviscidose. En revanche, on peut retrouver cet élément dans celui des Etats-Unis (44). Ainsi, ils ne mentionnent pas expressément le terme d'espérance de vie mais plutôt le terme d'âge médian de survie. Nous pouvons expliquer ceci par le fait que l'espérance de vie renvoie à une moyenne de la durée de vie des malades, tandis que l'âge médian de survie fait allusion à un âge estimé au-delà duquel 50% des patients peuvent vivre (45). Il s'agit d'une valeur plus importante puisque l'espérance de vie se base sur un large panel de personnes qui vont avoir une atteinte de la maladie plus ou moins sévère, elle peut donc être biaisée. D'un autre côté, l'âge médian de survie représente une estimation : la probabilité que 50% des patients vivent au-delà de cet âge.

Selon le registre américain, datant de 2017, l'âge médian de survie est de 43,6 ans pour les individus nés entre 2013 et 2017 (46) alors que selon le registre anglais publié en août 2019 et relatant les données de 2018, l'âge médian de survie est de 47,3 ans, hommes et femmes confondus (47). Cette donnée est calculée à partir des patients nés entre 2014 et 2018. Nous pouvons constater que les hommes ont un âge médian plus élevé (51 ans) que les femmes (44,1 ans), et que cet élément augmente au fur et à mesure des années (Fig. 12).

Figure 12. Âge médian de survie selon le sexe (47).



UK CF Registry Report 2018

1.6 Prise en charge

1.6.1 Traitement de l'atteinte respiratoire

Afin de réduire la viscosité du mucus et donc le fluidifier, les médecins peuvent prescrire la délivrance de dornase alpha, en inhalation. Cette enzyme va hydrolyser l'ADN extracellulaire issu de la lyse des leucocytes qui est retrouvé en quantité importante au niveau des poumons et rendant le mucus purulent et visqueux (48). Il en résulte une stabilisation voire une réduction de la dégradation du VEMS (volume expiratoire maximal en une seconde) et un retour à une clairance mucociliaire convenable. On peut retrouver aussi l'utilisation de fluidifiants comme l'acétylcystéine mais dont l'efficacité n'est pas clairement démontrée (49).

Par ailleurs, les patients ont recours à des médicaments inhalés de type bêta-agonistes afin de dilater leurs bronches (50) mais aussi, dans une moindre mesure du fait de nombreux effets indésirables et de la surveillance qu'ils impliquent, à des anti-inflammatoires par voie inhalée de type corticoïdes ou par voie orale comme des anti-inflammatoires non stéroïdiens tel l'ibuprofène dans le but de lutter contre l'inflammation au niveau des bronches majoritairement causée par des granulocytes neutrophiles (49). Nous pouvons souvent retrouver, d'autre part, de l'azithromycine, un antibiotique de la famille des macrolides,

prescrit par voie orale trois jours par semaine pour son action démontrée anti-inflammatoire ainsi que sur son efficacité à diminuer le nombre d'exacerbations pulmonaires (51).

I.6.2 Infections pulmonaires

Les poumons fragiles d'un patient atteint de mucoviscidose sont souvent le siège d'infections, qui peuvent être d'ordre viral, bactérien ou fongique. On évoque même le terme de colonisation lorsque les germes pathologiques font partie intégrante de la flore bactérienne (52). Par exemple, les bactéries le plus souvent retrouvées au niveau de l'arbre bronchique d'un malade sont *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* ou encore *Pseudomonas aeruginosa*. Une infection initiale aiguë par ce bacille pyocyanique peut être éradiquée avec des antibiotiques. Cependant, les récurrences existent et seront de plus en plus fréquentes jusqu'à colonisation de l'appareil respiratoire puisqu'une résistance face aux antibiotiques peut émerger, grâce à l'apparition d'un biofilm. Nous faisons par conséquent face à une infection chronique, le pathogène devenant persistant. Ces infections chroniques sont traitées par la prise d'antibiotiques inhalés ou *per os*, au quotidien.

Par ailleurs, des exacerbations peuvent survenir, elles correspondent à l'amplification et à l'aggravation de l'inflammation préexistante au niveau des poumons et sont dues à un germe qui peut faire partie des germes colonisant l'arbre bronchique mais en quantité plus importante (53). On peut ainsi observer une détérioration de la fonction pulmonaire accompagnée d'une perte de poids, d'une augmentation de la toux et donc des expectorations chez le patient. Ces exacerbations conduisent systématiquement à des hospitalisations, ce qui altère grandement la qualité de vie des patients, dès le plus jeune âge. Ces infections surviennent de plus en plus fréquemment et sont donc définies comme chroniques puisque les poumons sont continuellement colonisés par des germes de par leur incapacité, due à la viscosité du mucus, à enrayer définitivement un pathogène (54).

Il est ainsi nécessaire de prendre continuellement des antibiotiques pour « contrôler » ces infections et éviter la survenue de poussées infectieuses.

En cas d'exacerbation et donc lors d'une hospitalisation, il faut dans un premier temps réaliser un examen cyto-bactériologique des crachats (ou ECBC) afin d'identifier les micro-organismes responsables. Il est réalisé au moins quatre fois par an, lors des consultations habituelles avec

le pneumologue, après une séance de kinésithérapie, et plus souvent encore lors d'exacerbations.

Un antibiogramme est ensuite obtenu à partir de l'analyse du prélèvement mais n'est pas pris en compte pour la sélection des médicaments. En effet, les médecins se calquent sur les molécules choisies lors des anciennes cures qui ont donné des résultats satisfaisants du point de vue clinique. Lorsque les germes sont des bactéries, des antibiotiques, souvent par voie intraveineuse, peuvent être employés hors AMM (autorisation de mise sur le marché), parfois sur une durée prolongée et à une posologie nettement augmentée car le patient qui a la mucoviscidose a des difficultés à absorber correctement le médicament (11). De la kinésithérapie intensive est également indispensable pour compléter la prise en charge d'une exacerbation.

En prévention d'infections notamment virales, il est important que le patient soit à jour dans son calendrier vaccinal, il fait de plus partie des recommandations pour la vaccination antigrippale (11).

I.6.3 Kinésithérapie

La kinésithérapie fait partie de la prise en charge quotidienne ou pluri-hebdomadaire du patient atteint de mucoviscidose. En effet, ces soins sont nécessaires et sont à double objectif (55) :

- Un objectif respiratoire avec une diminution de la viscosité du mucus de l'arbre respiratoire pour permettre au patient d'expectorer plus facilement grâce à un drainage bronchique. Le patient sera donc moins essoufflé et moins encombré. Le kinésithérapeute exerce avec ou sans matériel, en fonction des besoins spécifiques de chaque patient (11).
- Un objectif musculo-squelettique : le renforcement musculaire est indispensable afin d'éviter d'altérer davantage la capacité respiratoire et le renforcement ostéo-articulaire permet de corriger, par exemple, une mauvaise posture. En cas d'incontinence urinaire, le kinésithérapeute peut également être amené à rééduquer le périnée (56).

I.6.4 Prise en charge de l'appareil digestif

Comme nous l'avons cité plus haut, de multiples atteintes de l'appareil digestif découlent de la mucoviscidose. De ce fait, la prise en charge thérapeutique est tout aussi variée et se présente sous différentes formes. Par exemple, des extraits pancréatiques font partie du quotidien des patients ayant une insuffisance pancréatique. Le régime alimentaire a également une place très importante et doit être prise en compte afin que l'organisme ait suffisamment d'apports nutritionnels (55).

Par conséquent, de nombreux suppléments et autres médicaments peuvent être prescrits, nous les développerons plus en détails au cours de la partie III.

I.6.5 Oxygénothérapie

Le mucus obstrue les bronches et bronchioles de l'appareil respiratoire, l'oxygène circule de ce fait moins bien et le patient a des difficultés à respirer normalement, et s'essouffle rapidement. Au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, l'hypoventilation se met en place et entraîne une hypoxémie, signifiant que le taux d'oxygène dans le sang est diminué. Il arrive qu'une désaturation en oxygène soit constante c'est-à-dire que la saturation en oxygène est inférieure à 90% (57). Pour cela une oxygénothérapie est envisagée chez les patients afin de diminuer leur dyspnée et ainsi augmenter leur confort qu'il soit au quotidien, lors d'activités physiques, ou durant le sommeil. Il n'y a, à vrai dire, pas de réelle recommandation quant à l'utilisation de l'oxygène (58). Elle peut être utilisée au long terme, en cas d'insuffisance respiratoire chronique, ou à court terme lors d'exacerbations par exemple (11).

I.6.6 Transplantation

Parfois, les patients ont un souffle fortement diminué et ne pouvant être amélioré par la thérapeutique et sont classés en insuffisance respiratoire terminale. Leurs poumons ne sont plus capables d'assurer correctement un échange gazeux alvéolaire nécessaire à l'oxygénation de l'organisme. La greffe pulmonaire est donc la solution de dernier recours. Un patient est mis sur liste d'attente s'il répond à au moins un critère tel qu'un VEMS inférieur à 30% ou, entre autres exemples, un nombre trop fréquent d'exacerbations difficilement soignables (11).

Cependant, même s'ils récupèrent une capacité pulmonaire ainsi qu'un volume expiratoire maximal par seconde corrects, les patients devront prendre un traitement antirejet lourd (59) car leur nouveau combat au niveau respiratoire consistera à ne pas rejeter la greffe. En effet, un traitement immunosuppresseur est de suite mis en place afin d'éviter que les cellules immunitaires du patient greffé s'attaquent aux cellules étrangères c'est-à-dire au greffon. Ces immunosuppresseurs ont pour objectif, selon la molécule employée, de bloquer l'activation de lymphocytes T et/ou B, ou d'inhiber leur prolifération. Cependant, du fait qu'ils diminuent les leucocytes, le risque d'apparition d'infections est fortement augmenté, d'où la prise de traitements préventifs antibiotiques, antiviraux et antifongiques. Ce traitement est pris à vie, à heures fixes et peut interagir avec de nombreux médicaments, c'est ainsi qu'il convient d'avoir une surveillance accrue et de signaler tout effet indésirable ou événement pouvant modifier l'absorption des médicaments (comme les vomissements répétés par exemple) (60).

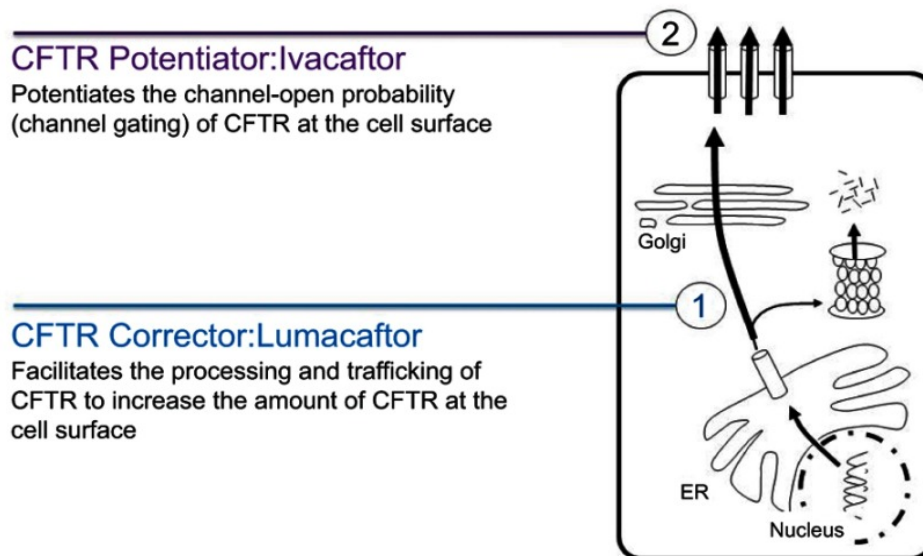
I.6.7 Thérapie agissant sur la protéine CFTR

Dans le but de restaurer la fonction de la protéine CFTR, des études ont permis la découverte de modulateurs de ce canal. Ainsi, des recherches ont été menées sur des cellules pulmonaires issues de patients ayant bénéficié d'une greffe des poumons. Ces expériences *in vitro* ont dans un premier temps conduit à la découverte de l'ivacaftor. Il s'agit d'une molécule ayant un effet potentiateur, signifiant qu'il va augmenter la probabilité d'ouverture de la protéine CFTR, et donc le transport des ions. Ceci est par conséquent efficace pour les mutations engendrant un canal CFTR présent à la membrane apicale des cellules, mais dont l'activité de pore est inexistante. On comprend de ce fait que cela correspond plutôt aux mutations de classe III représentées par la mutation Gly551Asp ou G551D, deuxième mutation la plus connue après F508del (mutation de classe II). L'ivacaftor est également efficace pour d'autres mutations de classe III, plus rares (61). Il cible donc environ 2% des patients atteints de mucoviscidose et peut être utilisé chez les enfants à partir de 6 ans (62). Cependant, il est inefficace pour les patients homozygotes F508del.

De là, a été découvert le lumacaftor, un correcteur qui va diriger la protéine CFTR du réticulum endoplasmique vers la surface de la cellule : la quantité de protéines fonctionnelles est de ce fait augmentée (63).

L'association de ces deux molécules potentialise leur efficacité, car elles augmentent à la fois la quantité ainsi que l'activité des protéines CFTR (Fig.13).

Figure 13. Lieu d'action des modulateurs (61).



Drug Design, Development and Therapy – G. Connett

Cette combinaison est indiquée pour les patients homozygotes F508del, dès l'âge de 12 ans, après analyse génétique, ce qui correspond à environ 43% des personnes atteintes de mucoviscidose.

Ces deux principes actifs ont plusieurs avantages puisqu'ils permettent d'augmenter le VEMS, le poids du patient mais aussi de diminuer le nombre d'exacerbations et le taux de chlorures dans la sueur (62). Leurs nombreux effets indésirables dus à leur métabolisme hépatique et leur coût très élevé limitent cependant leur utilisation.

Actuellement, de nombreux essais cliniques concernant de nouvelles molécules sont en cours (63). En Europe, une AMM européenne a été octroyée en 2018 à une bithérapie composée de tezacaftor, un correcteur, et de l'ivacaftor. Les bénéfices sont obtenus en associant de l'ivacaftor à cette bithérapie, chez les patients de plus de 12 ans, qui sont soit homozygotes F508del soit hétérozygotes pour cette même mutation. Nous sommes, en France, en attente de l'AMM (64).

Au mois de novembre 2019, une nouvelle association est approuvée par l'agence américaine des médicaments, la Food and Drug Administration (ou FDA). Il s'agit d'une trithérapie contenant de l'elexacaftor, du tezacaftor, deux correcteurs, et l'ivacaftor, évoqué ci-dessus,

pouvant être utilisée chez les patients de plus de 12 ans (65). C'est une avancée majeure puisqu'elle cible les patients hétérozygotes pour la mutation de classe II F508del représentant 90% de la population atteinte de mucoviscidose. L'innovation tient du fait que le patient prendra un seul médicament regroupant trois modulateurs et permet donc de cibler un vaste champ de mutations. De plus, ces molécules ont un profil d'effets indésirables acceptable (66).

I.6.8 Perspectives : la thérapie génique

La thérapie génique dans le cadre de la mucoviscidose consiste en l'introduction d'un ADNc, obtenu à partir d'un ARNm issu d'un gène CFTR d'un patient sain, au niveau du génome d'une cellule d'un patient malade, via l'utilisation d'un vecteur (62). On agit donc *in vivo*, le vecteur est directement injecté dans l'organisme après implantation du matériel génétique. Ainsi, un gène « sain » permettrait de remplacer un gène « malade » dans l'objectif ultime de soigner la pathologie.

Les vecteurs peuvent être de plusieurs natures. En effet, les premières études sur la thérapie génique ciblant la mucoviscidose ont mis en avant l'utilisation de vecteurs viraux. Néanmoins, par manque de connaissances, ces derniers ont parfois provoqué des réactions infectieuses importantes chez les patients (67). Par la suite, en 2015, des études de phase II comprenant un large panel de patients ont démontré l'intérêt d'un vecteur non viral : un vecteur liposomal (62). Les résultats sont cependant peu prometteurs, et consistent en une modeste stabilisation de la dégradation de la fonction pulmonaire ce qui n'est pas suffisant pour le moment pour envisager la sortie sur le marché de ce type de vecteur. Les scientifiques ont ainsi décidé de revenir sur l'utilisation de vecteurs viraux comme par exemple les Lentivirus.

De nombreuses questions se posent encore et doivent être résolues, les vecteurs viraux doivent être en mesure de cibler spécifiquement des types cellulaires précis pour y rétablir la synthèse du gène CFTR, ne doivent pas provoquer de réaction immunitaire, et avoir un effet sur le long terme. Il faut donc connaître la capacité de renouvellement d'une cellule mais aussi ses différentes phases de transformation, le temps qu'une cellule mettra à être fonctionnelle ou encore sa durée de vie. De ce fait, des modèles animaux sont largement étudiés afin de tenter de résoudre ces problématiques et d'ainsi faciliter le développement de la thérapie génique (68).

II. LA NUTRITION

II.1 Définition

Selon l’OMS (Organisation Mondiale de la Santé), la nutrition est définie par un apport alimentaire nécessaire permettant de répondre aux besoins de l’organisme (69), c’est-à-dire produire de l’énergie afin d’assurer un bon fonctionnement du corps (70) ou encore en favoriser son bon développement, dès la naissance. Une alimentation équilibrée est primordiale puisqu’une malnutrition peut augmenter le risque d’apparition de maladies chroniques comme par exemple l’obésité, le diabète de type II, ou encore certains cancers (71). Par ailleurs, il est important d’ajouter que pour obtenir les effets escomptés, il convient d’associer une activité physique régulière (71).

II.2 Besoins nutritionnels chez les enfants et adultes sains

II.2.1 Recommandations générales

- Chez les adultes

La nutrition est un enjeu majeur de santé publique, c’est pour cela que le Programme National Nutrition Santé (PNNS) a été élaboré en 2001, afin d’agir sur les habitudes alimentaires de la population qui peuvent être néfastes pour la santé. En effet, il a pour but d’améliorer l’état de santé et de prévenir de ce fait les maladies liées à une mauvaise alimentation. Ainsi, de nombreuses recommandations ont été mises en place et sont perfectionnées au fur et à mesure des années (72). Le PNNS a été conçu dans le but de modifier le comportement nutritionnel mais également afin que l’activité physique fasse partie intégrante du quotidien de la population, peu importe l’âge. Cet outil de prévention est reconduit d’année en année car les objectifs ne sont encore que partiellement atteints. Des repères nutritionnels ont été instaurés afin de modifier l’alimentation en augmentant certaines catégories d’aliments ou encore en limitant la consommation d’autres, jugés comme des facteurs de risques (73).

Il est d'ailleurs courant d'entendre, depuis 2007, sur différents moyens de communication (publicité télévisuelle, radio...) plusieurs messages de santé publique comme « Pour votre santé, évitez de manger trop gras, trop salé, trop sucré » car il est important de lutter contre l'obésité en encourageant les personnes à avoir une alimentation équilibrée (74).

Nous pouvons, d'autre part, citer Serge Hercberg puisqu'il a eu un rôle déterminant dans la conception du PNNS, il est le président du comité de pilotage du programme et coordonne de ce fait les différents projets (75). Ce Professeur de nutrition de l'Université Paris 13 travaille également à l'Unité de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle (UREN), à l'Inserm (U557), à l'Inra (U1125) et au Cnam (76). Les travaux de son équipe ont permis de mettre en place ces nouveaux objectifs de santé publique avec l'élaboration des repères alimentaires mais aussi, en collaboration avec d'autres auteurs, de créer le Nutri-Score (77), que nous détaillerons plus bas.


















Les recommandations de 2019 du PNNS (Fig. 14) concernant les adultes ont été établies selon trois axes (78) :

- Augmenter ;
- Aller vers ;
- Réduire.

Ceci permet de ne pas être drastique et de faciliter la voie conduisant à une nutrition saine.



Figure 14. Recommandations nutritionnelles 2019 du PNNS (79).

Pour un mode de vie plus équilibré, commencez par

Augmenter ↗	Aller vers ↗	Réduire ↘
 Les fruits et légumes	 Le pain complet ou aux céréales, les pâtes, la semoule et le riz complets	 L'alcool
 Les légumes secs: lentilles, haricots, pois chiches, etc.	 Les poissons gras et maigres en alternance	 Les produits sucrés et les boissons sucrées
 Les fruits à coque: noix, noisettes, amandes non salées, etc.	 L'huile de colza, de noix, d'olive	 Les produits salés
 Le fait maison	 Une consommation de produits laitiers suffisante mais limitée	 La charcuterie
 L'activité physique	 Les aliments de saison et les aliments produits localement	 Les produits avec un Nutri-Score D et E
	 Les aliments bio	 Le temps passé assis

Chaque petit pas compte et finit par faire une grande différence

MANGERBOUGER.FR

Ces nouvelles recommandations ont été formulées pour le grand public par Santé publique France à partir des rapports du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) qui s'est lui-même basé sur le compte-rendu des expertises publié par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses). Les recommandations ont été établies à partir des résultats de l'étude Esteban qui s'est déroulée entre 2014 et 2016 sur un

panel de volontaires âgés de 18 à 54 ans. Il a été remarqué dans cette étude qu'une minorité d'adultes suit correctement les recommandations des années précédentes. Ainsi, environ 40% des adultes respectent les repères concernant les produits céréaliers complets et la quantité maximale hebdomadaire de charcuterie. Un peu moins de 30% seulement de la population respectent les recommandations suggérées pour la consommation de fruits et légumes (à savoir au moins cinq fruits et légumes par jour), des produits laitiers et du poisson. De même, moins de 20% des adultes suivent scrupuleusement les recommandations concernant les fruits à coques, sans sel, les légumes secs, les matières grasses ajoutées et le sel, qui est encore consommée en quantité trop importante (80).

De là, de nouveaux repères ont été publiés en 2019, certains inchangés mais encouragés, et d'autres ajoutés (81), en fonction des apports nutritionnels nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme.

Les fruits à coques et les légumes secs sont deux éléments qui ont été intégrés aux recommandations du quatrième PNNS (2019-2023) car trop faiblement consommés, de même pour l'augmentation de la consommation de féculents complets, plus riches en fibres et diminuant le risque d'apparition du diabète par exemple.

Dans la catégorie « Aller vers », il est recommandé de consommer au moins une fois du poisson gras (par exemple, sur les deux portions hebdomadaires de poisson) et de privilégier les huiles d'olive, de colza ou de noix, riches en oméga 3, eux-mêmes associés à une diminution des maladies cardiovasculaires. D'autre part, la quantité de produits laitiers se limite à deux apports quotidiens, contrairement aux trois recommandés lors du troisième PNNS.

Il est également important de limiter sa consommation de viande rouge et de charcuterie. En effet, plusieurs études ont permis de faire un lien entre cancer du côlon et consommation de viande rouge. La consommation de cet aliment augmenterait de ce fait le risque d'apparition de ce cancer. Ceci est dû à la formation de composés chimiques cancérigènes lors de la transformation de la viande (pour constituer du jambon, par exemple) ou lors de la cuisson (82).

D'autre part, un logo nommé Nutri-Score est maintenant attribué à la plupart des aliments et représenté par cinq lettres de A à E, associées à un système de couleurs, si l'élément est de bonne qualité nutritionnelle (A) ou non (E), cette dernière lettre signifiant qu'il s'agit d'un

produit ultra-transformé et donc de mauvaise qualité. D'autre part, il faut éviter de manger des aliments trop riches en sel, ou en sucre, et de réduire sa consommation d'alcool, c'est-à-dire maximum deux verres par jour et pas tous les jours (79).

- Chez les enfants

A l'heure actuelle, il y a environ 17% d'enfants en surpoids dont 4% en obésité et 11% sont considérés comme maigres (83). Il a été remarqué que les enfants âgés de plus de quatre ans consommaient une trop grande quantité de sucres, notamment au goûter mais aussi entre les repas. De même, les apports en calcium et en fer demeurent insuffisants. De ce fait, le PNNS a actualisé les recommandations concernant les enfants car il est essentiel que ces derniers prennent, dès le plus jeune âge, des repères alimentaires qui leur seront bénéfiques pour leur santé. Une alimentation équilibrée est primordiale afin d'assurer une bonne croissance (84). Les recommandations sont quasiment identiques à celles des adultes, hormis quelques variantes. Celles ciblant les enfants de moins de trois ans seront décrites plus loin.

Les repas doivent être pris à heures régulières. Les enfants et les adolescents doivent ainsi consommer quatre repas quotidiens, le goûter ayant un rôle important afin d'éviter le grignotage à n'importe quelle heure.

Les recommandations sont les mêmes concernant la consommation des fruits et légumes, des féculents, les viandes et les poissons, la limitation du sel. Les quantités doivent cependant être proportionnelles à leur âge (85). Toutefois, il faut éviter de consommer de la viande crue, des œufs, du poisson ou encore des coquillages crus : il convient de bien les cuire. De même, il est préconisé d'éviter les aliments à base de lait cru. Ceci permet d'éviter tout risque infectieux. Ces deux recommandations sont valables pour les enfants de moins de trois ans (86). Les enfants doivent consommer au moins trois à quatre produits laitiers afin d'obtenir l'apport en calcium nécessaire au bon développement osseux (85).

Le fait maison doit toujours être privilégié, tout comme pour les adultes (79).

II.2.2 Macronutriments

II.2.2.1 Les glucides

II.2.2.1.1 Apports recommandés

Tout d'abord, il convient de noter que les apports recommandés sont définis par les apports nutritionnels conseillés ou ANC. Ces derniers correspondent aux besoins nutritionnels moyens d'un groupe de personnes adultes représentant la population. Les apports en glucides conseillés doivent représenter environ 55% de l'apport calorique total (87). Les calories correspondent à l'énergie nécessaire afin de contrebalancer les dépenses et de maintenir un organisme en bonne santé (88).

II.2.2.1.2 Types et rôle des glucides

Ces 55% sont répartis en deux types de glucides : les deux tiers doivent être issus de l'amidon, que l'on retrouve dans le pain ou les pommes de terre par exemple, et un tiers du saccharose (87) représenté par le sucre utilisé en cuisine. L'amidon correspond à un sucre complexe tandis que le saccharose est un sucre simple (89). Ces sucres complexes sont en réalité composés d'un assemblage de plusieurs chaînes de molécules de glucose, sucre simple (90). Ce dernier est formé soit d'une seule molécule, appelé monosaccharide, ou de deux, nommé alors disaccharide. Ces glucides ont ainsi un rôle important car ils sont une source d'énergie primordiale pour le corps (91). En effet, un gramme de glucides apporte quatre kilocalories à l'organisme (88). Ils permettent le bon fonctionnement des organes et notamment du cerveau qui n'utilise que les glucides comme source d'énergie (92).

II.2.2.1.3 Index glycémique

Il s'agit d'une valeur qui quantifie le pouvoir hyperglycémiant d'un aliment par comparaison avec une référence : le glucose (93). Il est calculé à partir de la glycémie suivant l'ingestion de cinquante grammes de glucides provenant d'un aliment en particulier comparée à la glycémie suivant l'ingestion de cinquante grammes de glucose (94). Plus le nombre est élevé (index glycémique supérieur à 70, comme les dattes), plus l'aliment va augmenter la valeur de la glycémie. Les aliments qui ont un index glycémique faible (index glycémique inférieur à 55, tel que les lentilles) sont ceux qui se transforment plus lentement en sucres simples, c'est-à-dire en molécules de glucose, dans l'organisme, la glycémie augmente alors de façon moins

importante (95). On comprend ainsi que l'index glycémique est particulièrement utile pour les patients diabétiques afin d'adapter leur alimentation (repérer les hypo-ou hyperglycémies) et ainsi savoir ajuster la dose d'insuline à s'administrer (94).

II.2.2.2 Les lipides

II.2.2.2.1 Apports recommandés

Les ANC en lipides représentent 30% des calories ingérées quotidiennement (87), le deuxième macronutriment après les glucides en terme de quantité.

II.2.2.2.2 Familles d'acides gras et rôles

Les lipides ont plusieurs rôles : il s'agit d'une importante source d'énergie du fait qu'ils apportent neuf kilocalories par gramme absorbé et peuvent donc être facilement stockés, mais ils ont aussi un rôle structural et rentrent par exemple dans la composition des membranes cellulaires sous forme de phospholipides (96). D'autre part, certains lipides sont des précurseurs, comme par exemple le cholestérol qui est à l'origine des hormones stéroïdiennes. Les prostaglandines, et certaines vitamines, que nous développerons dans une prochaine partie, sont également issues des lipides (97).

Les lipides sont classés en trois familles selon leur composition en acides gras, eux-mêmes constituant les triglycérides, lipides retrouvés en majorité dans l'organisme et dans l'alimentation. Ces trois classes se différencient par la longueur de leur chaîne hydrocarbonée et par le nombre d'insaturations correspondant au nombre de doubles liaisons présentes sur cette chaîne (98). On distingue ainsi :

- Les acides gras saturés, sans double liaison ;
- Les acides gras monoinsaturés, qui ont une seule double liaison ;
- Les acides gras polyinsaturés, constitués de plusieurs insaturations.

D'autre part, certains sont nommés essentiels car indispensables pour le bon fonctionnement de l'organisme et devant être apportés par l'alimentation tel que l'acide linoléique, un oméga 6, ou l'acide linoléique, un oméga 3, ce sont tous deux des acides gras polyinsaturés (98).

Les acides gras saturés proviennent surtout de la viande et des produits laitiers, ils doivent être consommés en quantité modérée car ils sont souvent associés à un risque d'augmentation de cancers mais aussi de maladies cardiovasculaires.

Les acides gras monoinsaturés sont retrouvés majoritairement dans les huiles utilisées en cuisine comme l'huile d'olive ou dans certains poissons gras. Il est recommandé d'en consommer pour leurs effets bénéfiques sur le cœur.

Enfin, les acides gras polyinsaturés ont un rôle important puisqu'ils diminuent le taux de cholestérol, les oméga 3 empêchent, en plus, la formation de plaque d'athérome et ont un rôle cardioprotecteur. Ces derniers sont les lipides à privilégier (99). On les retrouve principalement dans certaines huiles végétales comme l'huile de noix, certains poissons gras...(100).

II.2.2.3 Les protéines

II.2.2.3.1 Apports recommandés

Les ANC en protéines doivent correspondre à 15% des calories que l'on ingère dans une journée (87), soit environ 0,8 gramme par kilogramme de poids corporel par jour (101).

II.2.2.3.2 Rôles

Les rôles des protéines sont multiples car elles composent de nombreux éléments. Elles sont constituées d'acides aminés, et peuvent donc avoir une forme différente selon les acides aminés qui les composent. Vingt acides aminés représentent les unités formant la base des protéines de notre corps, dont huit qui sont dits essentiels chez l'adulte car ils sont apportés uniquement par l'alimentation : Leucine – Thréonine – Lysine – Tryptophane – Phénylalanine – Valine – Méthionine – Isoleucine, et neuf chez l'enfant (en rajoutant l'histidine) (102).

On les retrouve au niveau musculaire ou au niveau des phanères, par exemple, elles ont ainsi un rôle structural, mais aussi au niveau du système immunitaire sous forme d'anticorps ou dans la circulation sanguine en tant qu'hémoglobine. Elles ont également une utilité dans le métabolisme car elles sont présentes sous forme d'enzymes et peuvent ainsi permettre la digestion des aliments (103).

Par ailleurs, elles peuvent aussi être utilisées comme source d'énergie lorsqu'il n'y a plus de glucose disponible pour répondre aux besoins de l'organisme (101). Ainsi, c'est lors de la néoglucogénèse, que les acides aminés sont utilisés comme substrats afin de conduire *in fine* à la formation du glucose (104).

II.2.2.3.3 Protéines végétales et animales

Les protéines sont retrouvées dans de nombreux aliments, dans l'idéal il faudrait ainsi varier les sources afin de combler tous les besoins du corps humain. Celles d'origine végétale peuvent être issues des céréales comme le blé, des légumineuses (pois, lentilles, fèves...) (105), ou des graines oléagineuses.

D'autre part, la viande, le poisson, les produits laitiers et le blanc d'œuf entrent dans la catégorie des protéines d'origine animale (103). Celles-ci ont la particularité d'être plus riches en acides aminés essentiels que les protéines végétales et sont également plus digestes (106). Les graines oléagineuses et les céréales, quant à elles, sont riches en acides aminés soufrés (représentés par la méthionine et la cystéine) contrairement aux légumineuses riches en lysines mais pauvres en acides aminés soufrés. On dit que ces derniers sont donc des acides aminés limitants. Ces différentes sources de protéines sont par conséquent complémentaires (107).

II.2.3 Micronutriments

II.2.3.1 Les vitamines

II.2.3.1.1 Généralités

Les vitamines sont des substances organiques indispensables pour le bon fonctionnement de notre organisme. Elles n'ont aucune valeur énergétique, ce qui signifie qu'elles n'apportent aucune calorie. Le corps ne les fabrique pas (hormis pour la vitamine D, qui nécessite au préalable l'action des rayons solaires ultraviolets sur la peau pour être synthétisée, et la vitamine K), une alimentation équilibrée est donc primordiale afin de couvrir les besoins (108). Ces besoins sont très faibles en terme de quantité, de l'ordre du microgramme ou du milligramme, par jour, selon la vitamine (109), cependant un surdosage ou une carence en vitamine peut provoquer des effets néfastes sur le corps.

Par exemple, une carence en vitamine B3 peut entraîner une maladie nommée pellagre, qui se caractérise par une dermatite, une diarrhée et la survenue d'une démence. Elle peut être causée par un régime alimentaire exclusivement constitué de maïs. Il s'agit d'une pathologie rare, survenant essentiellement en Afrique, continent où la malnutrition subsiste. De plus, le pronostic vital peut être engagé en l'absence de soins, définis, entre autres, par l'apport de niacine et d'une alimentation enrichie en protéines (110).

Pour l'exemple de surdosage, nous pouvons citer l'hypervitaminose D. Un apport journalier supérieur à 50 000 UI (unité internationale) chez un adulte, pendant plusieurs mois, peut induire une intoxication en vitamine D, avec pour conséquence une hypercalcémie. Au niveau symptomatologie, nous pouvons retrouver des vomissements, une asthénie, une hypertension artérielle ou encore des lésions rénales pouvant conduire à une insuffisance rénale. Une réhydratation par voie intraveineuse suivie d'un traitement par corticoïdes ou de biphosphonates permettront alors de diminuer l'hypercalcémie (111).

Les vitamines ont un rôle très important puisqu'elles sont impliquées dans de nombreux processus, que ce soit au niveau du développement ou du fonctionnement de l'organisme (108). Par exemple, certaines d'entre elles ont un rôle de coenzyme dans la fonction métabolique de l'organisme ou d'anti-oxydant afin d'éviter l'apparition de radicaux libres, ou encore de messenger (112).

Il en existe treize, réparties en deux catégories selon leur solubilité. De ce fait, nous avons :

- Les vitamines liposolubles. Elles sont absorbées avec les graisses et sont donc stockées facilement.
- Les vitamines hydrosolubles. Elles ne sont pas stockées et sont excrétées par voie urinaire en cas d'excès (109).

II.2.3.1.2 Vitamines liposolubles

Il existe quatre vitamines liposolubles : A, D, E, K, elles sont stockées au niveau des tissus adipeux.

La vitamine D peut être apportée par l'alimentation via certains poissons gras mais peut aussi être synthétisée par voie cutanée sous l'action des rayons ultraviolets (113). La vitamine K a

également la particularité d'être synthétisée par voie endogène, via la flore bactérienne intestinale, et est stockée au niveau hépatique (114). Les deux autres vitamines sont uniquement apportées par l'alimentation.

Ces vitamines ont des rôles très variés, ce qui en fait des molécules essentielles à l'organisme (Tab.2).

Tableau 2. Principaux rôles des vitamines liposolubles et sources alimentaires (109 ; 115).

VITAMINES LIPOSOLUBLES	ROLES PRINCIPAUX	SOURCES ALIMENTAIRES
A = rétinol	Vision, immunité, différenciation cellulaire	Poissons gras, foie
D = calciférol	Absorption du calcium et fixation sur les os, immunité, différenciation cellulaire	Foie et huiles de poisson
E = tocophérol	Antioxydant	Végétaux
K = phylloquinone/ ménaquinone	Rôle dans la coagulation	Végétaux (épinards, choux...)

C. Villain, travail personnel

II.2.3.1.3 Vitamines hydrosolubles

Les vitamines hydrosolubles sont, quant à elles, au nombre de neuf : B1, B2, B3 ou PP, B5, B6, B8, B9, B12, C.

Elles sont uniquement fournies par ce que nous ingérons quotidiennement. Elles sont solubles dans l'eau et sont peu résistantes à la chaleur (115).

Tout comme les vitamines liposolubles, ces vitamines interagissent dans de multiples processus (Tab.3).

Tableau 3. Principaux rôles des vitamines hydrosolubles et sources alimentaires (116 ; 117).

VITAMINES HYDROSOLUBLES	ROLES PRINCIPAUX	SOURCES ALIMENTAIRES
B1 = thiamine	Production d'énergie (coenzyme), transmission d'influx nerveux	Levures, céréales, porc
B2 = riboflavine	Production d'énergie (coenzyme), antioxydant	Levures, œufs, produits laitiers
B3/PP = niacine et nicotinamide	Production d'énergie (coenzyme)	Poissons, foie, céréales
B5 = acide pantothénique	Métabolisme des macronutriments (coenzyme), synthèse neurotransmetteurs	Champignons, abats, œufs...
B6 = pyridoxine	Métabolisme des acides aminés, de l'hémoglobine	Foie, céréales, légumes, poissons
B8 = biotine	Métabolisme des macronutriments (coenzyme)	Jaune d'œuf, haricots, lentilles...
B9 = acide folique	Hématopoïèse, synthèse bases puriques/pyrimidiques, prévention malformation du fœtus	Epinards et autres légumes verts, foie
B12 = cyanocobalamine	Hématopoïèse, synthèse acides nucléiques, formation cellules nerveuses	Sources animales
C = acide ascorbique	Antioxydant, absorption du fer, synthèse des érythrocytes	Agrumes, légumes

C. Villain, travail personnel

II.2.3.2 Minéraux et oligo-éléments

L'ensemble des minéraux et des oligo-éléments représente au total entre 4 et 5% du poids corporel. On distingue les sels minéraux ou aussi appelés macroéléments, présents en grande quantité, et les oligo-éléments qui sont des éléments de traces et ainsi présents en petites quantités (118).

Il en existe vingt-deux, que l'on retrouve en quantité illimitée dans l'environnement :

- Sept macroéléments : le sodium, le potassium, le calcium, le magnésium, le chlore, le soufre et le phosphore. Les apports nécessaires à l'organisme sont supérieurs à cent milligrammes par jour.
- Quinze oligo-éléments avec pour exemples le zinc, le fluor, le sélénium, le fer, le cobalt, le chrome, le manganèse, l'iode, ou encore le cuivre (119).

Les quantités peuvent être très variables, nous pouvons avoir par exemple environ un kilo de calcium dans l'organisme contre moins d'un milligramme de chrome (120).

Ces éléments sont essentiels au bon fonctionnement de l'organisme et ont de multiples rôles. Les oligo-éléments, même à l'état de traces, sont indispensables. Leurs pertes, liées par exemple à des vomissements excessifs, des diarrhées importantes, ou des pertes cutanées excessives (sudation excessive, atteinte de la barrière cutanée...), occasionnent d'importants déséquilibres. De même, une rétention hydrique, une hypertension artérielle ou une accumulation d'oligo-éléments dans les organes excréteurs que sont le rein et le foie provoquent un surdosage toxique pour l'organisme (118).

Prenons maintenant quelques exemples de rôles qu'ont les composés minéraux : le calcium, l'ion le plus abondant, participe à la formation du squelette, il permet également la contraction des muscles, y compris le cœur mais aussi la conduction nerveuse. Le magnésium est nécessaire au bon fonctionnement des systèmes nerveux et musculaires mais a également un rôle dans le métabolisme des macronutriments (121).

Le sodium est, quant à lui, le représentant du milieu extra-cellulaire. Il contribue à la régulation de la pression osmotique mais aussi à l'équilibre hydro-électrolytique (122).

Pour ce qui concerne le potassium, il s'agit de l'ion le plus important du milieu intra-cellulaire. Il a aussi un rôle dans la conduction de l'influx nerveux et la contraction musculaire

(notamment la contraction des fibres myocardiques). Un déséquilibre de cet ion peut donc provoquer un effet néfaste sur le cœur tel que des arythmies (123).

Du côté des oligo-éléments, ces derniers sont toujours liés à des transporteurs. Par exemple, le fer est lié à une protéine nommée la transferrine (124). Il a principalement un rôle dans la formation de l'hémoglobine, protéine qui transporte l'oxygène aux différents organes.

L'iode est indispensable à la formation des hormones thyroïdiennes, la thyroxine (T4) et la triiodothyronine (T3) contrôlant de multiples fonctions dans l'organisme (120).

Le zinc favorise la croissance et le développement du corps, un bon état de la peau et des phanères, tient un rôle au niveau du système immunitaire (125) mais est également un cofacteur nécessaire à la formation de la testostérone sous forme active, la dihydrotestostérone (124). C'est, de plus, un antioxydant.

Le sélénium possède également un puissant rôle d'antioxydant, il lutte ainsi contre la formation des radicaux libres qui sont responsables du vieillissement cutané et favorisent l'apparition de pathologies comme le cancer. De plus, il permet un bon fonctionnement thyroïdien et joue un rôle dans les défenses immunitaires (125).

Par conséquent, il est donc indispensable d'avoir une alimentation équilibrée afin de pouvoir tirer bénéfices de tous les nutriments nécessaires au fonctionnement de notre organisme.

II.3 Besoins nutritionnels chez le nourrisson sain

II.3.1 L'allaitement

Dans un premier temps, il est important de noter que le lait maternel est l'aliment idéal pour couvrir tous les besoins du nourrisson. Il peut être de composition différente, par exemple entre le lait qui apparaît juste après l'accouchement et celui au bout d'un mois *post-partum*, et peut également changer de teneur au cours d'une même tétée. En effet, au début d'une tétée, le lait est plus liquide, il est plus hydraté mais est pauvre en matières grasses. Au contraire, en fin de tétée, le lait devient plus épais car la quantité en acides gras est nettement

plus importante. Néanmoins, à n'importe quel stade de la croissance du bébé, le lait contient toujours tous les nutriments nécessaires à son bon développement (126).

Après l'accouchement, il existe trois phases durant lesquelles la composition du lait maternel va varier.

Tout d'abord, le colostrum apparaît dès la naissance et pendant environ cinq jours, il est épais, orangé, et présente une quantité importante de protéines, de facteurs de croissance et de cellules du système immunitaire (127), comme, entre autres, les immunoglobulines de type A tout particulièrement mais aussi de type G (128), il ne contient que très peu de matières grasses.

Le lait de transition survient ensuite à partir du sixième jour et demeure jusqu'au quinzième jour environ. En termes de quantité à proprement parler, ce lait est plus abondant. On retrouve des taux plus importants de lactose, de matières grasses mais aussi des vitamines, par contre les cellules immunitaires sont en plus faibles quantités (127) puisque le système immunitaire du nourrisson devient de plus en plus fonctionnel.

Progressivement, on atteint ainsi le stade du lait mature. Celui-ci est composé majoritairement d'eau, il n'y a donc pas besoin de supplémenter le bébé en eau (129). Pour la part glucidique, le lactose en est le composant majeur. Il s'agit d'un disaccharide, formé de glucose et de galactose (128), qui va être une source énergétique importante (129) puisqu'il représente à lui seul 40% des calories apportées quotidiennement par le lait maternel (130). Secondairement mais représentant tout de même 20% des glucides du lait maternel, les oligosaccharides sont aussi des composants très importants au niveau qualitatif. En effet, même s'ils n'ont aucune valeur nutritionnelle, ils ont un rôle essentiel au niveau du microbiote intestinal : ils participent à sa formation en arrivant intacts dans l'intestin et en ayant de ce fait une fonction de prébiotique, ils favorisent alors l'apparition de bactéries bénéfiques comme les bifidobactéries. Ils ont aussi un rôle protecteur vis-à-vis des pathogènes d'origine bactérienne ou virale en les empêchant d'adhérer à la paroi intestinale. C'est ainsi qu'ils protègent les nourrissons de la diarrhée (127). Ceci explique qu'ils soient un constituant majoritaire du colostrum (131). Les protéines, de leur côté, sont moins importantes que dans le colostrum, mais on observe tout de même des caséines, représentant 40% de ce type de

macronutriments présent dans le lait maternel et 60% de protéines solubles. Ces dernières rendent le lait plus digeste et la vidange gastrique est ainsi plus rapide. Les protéines représentent 10% de l'apport calorique nécessaire au quotidien. Concernant les lipides, ils constituent la première source énergétique pour l'enfant allaité puisqu'ils apportent 50% des calories nécessaires au quotidien. Ils sont principalement représentés par les acides gras polyinsaturés, présents en importante quantité, comme par exemple l'acide arachidonique et l'acide docosahexaénoïque, des dérivés des acides gras essentiels que sont l'acide linoléique et l'acide linolénique. Par ailleurs, le cholestérol est un élément important du lait maternel puisqu'il permet la formation d'hormones stéroïdiennes, il a un rôle structural au niveau des membranes cellulaires et favorise, de plus, le développement cérébral du nourrisson (130). Les minéraux sont, quant à eux, présents en faible proportion, la charge osmolaire du lait est donc relativement faible. Cependant, nous pouvons constater que le rapport calcium/phosphore est de l'ordre de deux pour un donc plutôt élevé (129). Néanmoins, malgré de faibles concentrations, leur biodisponibilité ainsi que celle d'oligo-éléments comme le fer ou le zinc est beaucoup plus importante : ils sont mieux absorbés. Cela nécessite donc une supplémentation en fer si la diversification alimentaire n'est pas rapidement instaurée, vers six mois (131). Pour finir, les vitamines sont abondantes dans le lait maternel hormis la vitamine K1, qui a besoin d'un foie mature mais également d'une flore bactérienne mature au niveau intestinal afin d'être formée, et la vitamine D, impliquant alors une supplémentation si l'allaitement est exclusif (130).

II.3.2 Le lait artificiel

Nous pouvons distinguer trois catégories de lait, selon l'âge du nourrisson :

- Les préparations pour nourrissons ou laits premier âge, pour les nourrissons de zéro à six mois ;
- Les préparations de suite, ou laits deuxième âge, pour les bébés de six à douze mois ;
- Les laits de croissance ou laits troisième âge, pour les enfants âgés d'un à trois ans (132).

Les laits infantiles sont très réglementés. En effet, ces substituts du lait maternel doivent apporter des nutriments bénéfiques pour la croissance de l'enfant. Ils suivent donc des directives européennes qui sont régulièrement actualisées. Il est essentiel que chaque composant soit strictement régulé : quantitativement, il convient de respecter les valeurs minimales et maximales, mais aussi qualitativement afin que le lait artificiel se rapproche le plus possible du lait maternel. Ils sont fabriqués à partir du lait de vache, qui ne correspond pas aux besoins du bébé, et sont donc transformés avant ajout des composants nécessaires au bon développement de l'enfant. Concernant l'apport énergétique, le lait infantile doit fournir entre soixante et soixante-dix kilocalories pour cent millilitres (133).

Au niveau qualitatif, nous retrouvons des composants identiques au lait maternel mais en quantités différentes. Ainsi, on rajoute des maltodextrines, des glucides, en plus du lactose. Ces produits sont issus de l'hydrolyse de l'amidon, sont plus digestes et occasionnent moins de ballonnements que le lactose. La vitamine D est retrouvée en quantité plus importante mais nécessitera tout de même une supplémentation à côté, moins importante que pour un enfant allaité exclusivement (134).

Du côté des protéines, nous avons majoritairement des caséines par rapport aux protéines solubles (à l'inverse du lait maternel), rendant le lait moins digeste.

Les laits sont, d'autre part, enrichis en acides arachidoniques et en acides docosahexaénoïques, puisqu'ils ont un rôle essentiel dans la fonction immunitaire, la vision, ou encore le développement des fonctions cognitives (133). Les laits artificiels sont de même enrichis en fer afin d'éviter toute carence.

Il est important de noter que les laits deuxième âge et troisième âge ont été conçus en fonction des besoins du bébé, les quantités des différents composants ne sont donc pas les mêmes en fonction de l'âge. Ils doivent être adaptés. C'est pour cela que la quantité de lipides est moins importante dans les laits de croissance que dans les préparations de suite. Par ailleurs, les préparations de suite sont destinées aux nourrissons dont la diversification alimentaire est installée, soit vers six mois. Certains composants sont, par conséquent, plus abondants afin de compenser le fait que le bébé boive moins de lait au quotidien.

Certains laits comportent des spécificités, afin de s'adapter aux différents besoins de l'enfant. Nous pouvons avoir, par exemple, des laits pauvres en lactose pour les nourrissons qui ont

des diarrhées sévères, ou encore des laits hypoallergéniques, qui sont prévus pour les bébés ayant un terrain atopique familial (135).

II.3.3 Recommandations

Dans le monde, seulement 40% des nourrissons de zéro à six mois sont allaités exclusivement, il s'agit d'une proportion faible lorsque nous savons tous les bienfaits que peut apporter le lait maternel. L'OMS recommande qu'un allaitement soit mis en place dès les premières heures de la vie et se poursuive, de façon exclusive, pendant minimum six mois. L'idéal serait même de le poursuivre jusqu'aux deux ans de l'enfant, voire plus, dans la mesure du possible. Il a été reconnu que l'allaitement permet de réduire le risque d'infections (par exemple respiratoire ou encore les diarrhées aiguës sévères) grâce aux immunoglobulines et autres cellules immunitaires de la mère transmises au bébé, de surpoids et d'obésité (136). Le lait maternel a également l'avantage de réduire l'apparition, à long terme, d'un diabète (type un ou type deux), de maladies cardiovasculaires (hypertension artérielle, hypercholestérolémie) mais aussi d'allergies (137).

Quantitativement, l'enfant nécessite un certain apport de lait, calculé selon la formule d'Appert (138) :

$$\text{Volume de lait} = \text{poids (en grammes)} / 10 + 250 \text{ millilitres/jour}$$

Ceci est valable pour l'allaitement maternel ou pour l'alimentation par lait artificiel. Néanmoins, l'enfant se régule et sait lorsqu'il est rassasié.

Durant les trois premières années, les besoins énergétiques sont de l'ordre de cent kilocalories par kilogramme par jour. Ces besoins vont diminuer au fur et à mesure de la croissance pour atteindre, à l'âge de quinze ans, des besoins de quarante kilocalories par kilogramme par jour (138).

L'OMS recommande également d'introduire les premiers aliments vers l'âge de six mois, il s'agit ainsi de la diversification alimentaire, tout en poursuivant l'allaitement (136). Il faut introduire, en petites quantités, aliment par aliment, tout d'abord mixé puis en petits morceaux quand le nourrisson est plus âgé. Les quantités sont augmentées progressivement.

III. MUCOVISCIDOSE ET NUTRITION

III.1 Données épidémiologiques

Selon le Registre français de la mucoviscidose publié en mai 2019 (10) et reflétant les données épidémiologiques de l'année 2017, nous pouvons remarquer que tous les patients ayant la mucoviscidose ont une atteinte gastro-intestinale. Une anomalie au niveau de la fonction pancréatique exocrine est la pathologie la plus fréquente, retrouvée chez 80,3% des patients. Cela touche toutes les classes d'âge, en nombre quasiment équivalent par tranche d'âge. Nous comprenons alors que l'hyperviscosité du mucus a un impact important, néfaste, au niveau de cet organe. Une corrélation a d'ailleurs été faite entre le génotype du patient et le phénotype : 97 à 98% des homozygotes pour la mutation F508del sont atteints de cette pathologie, cela concerne aussi 72% des hétérozygotes pour cette même mutation. 36% des patients dépourvus de la mutation F508del ont également une atteinte pancréatique (139).

D'autre part, 29% des malades touchés par la mucoviscidose ont un reflux gastro-œsophagien et moins de 4% des patients sont atteints de calculs biliaires, de cirrhose, du syndrome d'obstruction intestinale aiguë ou encore de pancréatite aiguë (Tab. 4).

Tableau 4. Classement des différentes pathologies gastro-intestinales (10).

	Classes d'âge (années)									Total	%
	00-04	05-09	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40+		
<i>Effectif total</i>	708	855	952	892	782	778	668	469	827	6931	
Calculs biliaires	7	6	17	21	22	40	42	28	45	228	3.3 %
Cirrhose/hypertension portale	2	8	46	60	36	37	38	10	24	261	3.8 %
Fonction pancréatique exocrine anormale	551	676	757	747	673	662	565	389	543	5563	80.3 %
Syndrome d'obstruction intestinale distale	14	15	28	27	33	37	34	24	40	252	3.6 %
Pancréatite aiguë	.	5	4	11	13	12	18	10	18	91	1.3 %
Reflux gastro-oesophagien traité	114	119	151	201	276	301	286	199	360	2007	29.0 %

Registre français de la mucoviscidose 2017

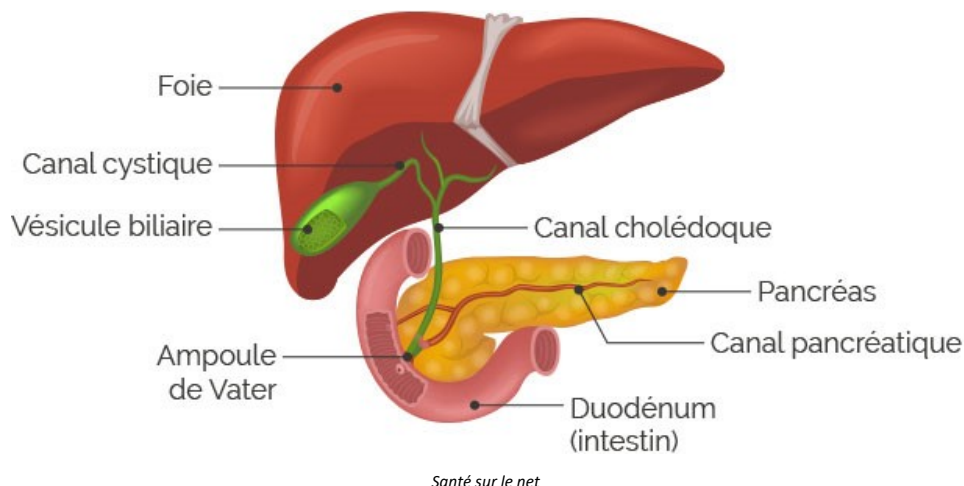
Nous pouvons également distinguer une autre pathologie fréquente qui implique, cette fois-ci, la fonction pancréatique endocrine. En effet, 19,2% sont concernés par le diabète (de type 1 ou de type 2, voire même les deux dans de rares cas). 16,9% de ces patients sont traités par insuline car le pancréas ne sécrète plus cette hormone à cause de la destruction des îlots de Langerhans (10).

III.2 Insuffisance pancréatique exocrine

Tout d'abord, il convient de faire un rappel sur l'anatomie ainsi que sur la physiologie du pancréas.

Le pancréas est situé dans la cavité abdominale, derrière l'estomac. Cet organe de forme allongée est composé de trois parties : la tête, qui est au contact du duodénum, le corps, et la queue (140). Le canal cholédoque, représenté en vert sur la figure ci-dessous et issu de la jonction entre le canal cystique (issu de la vésicule biliaire) et le canal hépatique commun, rejoint le canal de Wirsung (ou aussi appelé canal pancréatique). Ils vont alors former l'ampoule de Vater qui débouche sur le duodénum, segment initial de l'intestin grêle (Fig.15).

Figure 15. Localisation du pancréas dans l'abdomen (141).



Nous pouvons distinguer plusieurs types de cellules liées aux différentes fonctions de l'organe :

- La fonction endocrine, qui permet de sécréter différentes hormones dont l'insuline ;
- La fonction exocrine, à l'origine de la sécrétion des enzymes digestives.

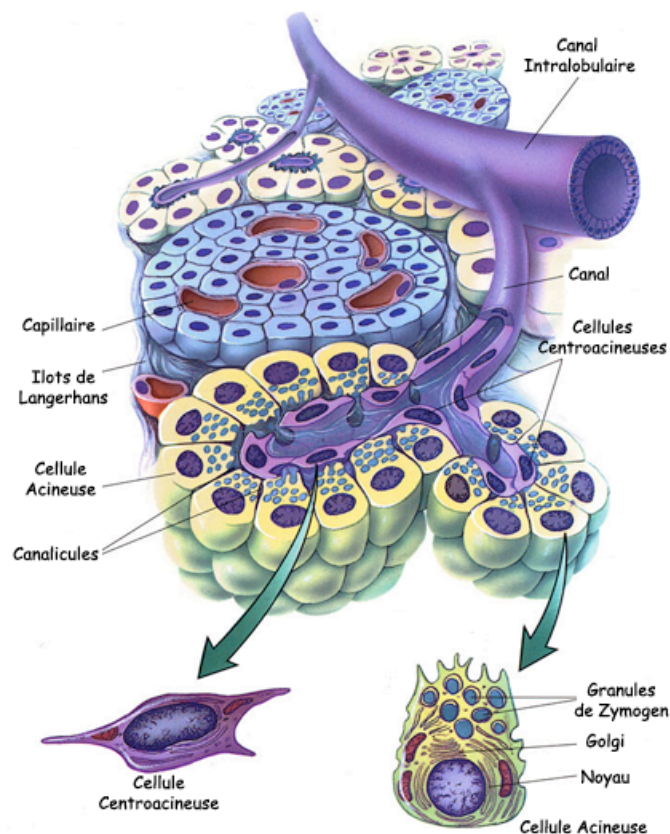
Le pancréas endocrine est représenté par les îlots de Langerhans, qui sont vascularisés et composés de quatre types de cellules, formant un amas (Fig. 16) :

- Les cellules β , majoritaires, elles sécrètent l'insuline ;
- Les cellules α , qui sécrètent le glucagon ;
- Les cellules δ , sécrétant la somatostatine ;
- Les cellules PP, à l'origine du polypeptide pancréatique (142).

Nous évoquerons leurs différentes fonctions dans une prochaine partie.

Quant au pancréas exocrine, il est constitué de multiples acini, eux-mêmes composés d'un ensemble de cellules acineuses en forme de grappes, et de canaux pancréatiques. La fonction exocrine représente 90% des tissus pancréatiques (143). Les canaux sont de petite taille lorsqu'ils sont situés directement au contact des cellules acineuses et se déversent dans des canaux plus larges, que nous pouvons apercevoir sur la figure ci-dessous (Fig.16), appelés canaux intralobulaires. Ces derniers affluent dans des canaux interlobulaires qui vont finalement se jeter dans le canal de Wirsung, canal excréteur le plus important (142).

Figure 16. Représentation du pancréas exocrine et du pancréas endocrine (143).



Hepatoweb

Les canaux pancréatiques transportent des électrolytes ainsi que des enzymes digestives, l'ensemble formant ainsi un suc pancréatique aux propriétés alcalines de par sa forte concentration en HCO_3^- . L'organisme produit environ 1,5 litres par jour de ce fluide (144). Les ions bicarbonates vont ainsi avoir pour rôles de neutraliser les acides gastriques, après ingestion d'aliments, mais aussi d'augmenter le pH, en le rendant alcalin, afin d'optimiser l'action des enzymes digestives au niveau du duodénum (145). Ils vont être sécrétés au niveau des cellules des canaux, que l'on appelle cellules canalaire. On va ainsi pouvoir observer différents échanges d'ions, notamment de HCO_3^- et de Cl^- .

Nous pouvons remarquer, sur la figure ci-dessous (Fig.17), une entrée de HCO_3^- et de Na^+ au niveau de la membrane basolatérale de la cellule canalaire, via un échangeur d'ions nommé NBCe1-B. En cas d'ingestion d'un aliment, différents signaux se mettent en place pour produire le suc pancréatique.

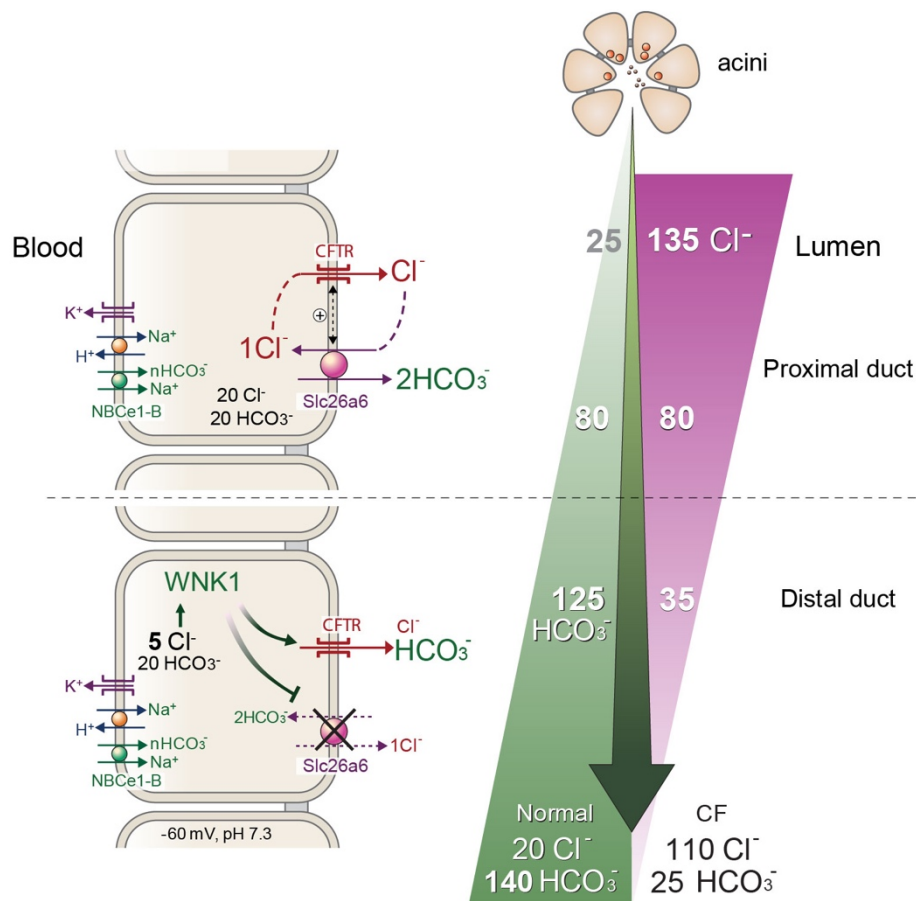
En effet, deux hormones sont essentielles afin de contrôler la sécrétion des ions bicarbonates : la sécrétine et la cholécystokinine. La sécrétine est sécrétée lorsque le pH diminue rendant le milieu acide, au niveau du duodénum, et va ainsi être libérée dans le sang. Elle va activer la voie intracellulaire de l'AMP cyclique (AMPC, une cascade de signalisation), ce qui va permettre *in fine* de stimuler la protéine CFTR en favorisant son ouverture. La cholécystokinine a, quant à elle, un rôle important car elle va provoquer, par l'intermédiaire de messagers secondaires, une exocytose de Ca^{2+} , ce qui va engendrer la sécrétion des enzymes digestives au niveau des cellules acineuses (144). Ce cation est également un signal intracellulaire déterminant dans le contrôle de la sécrétion du fluide pancréatique. Nous avons une synergie entre la sécrétine et l'entrée de l'ion calcium dans le cytoplasme des cellules canalaire.

Le suc pancréatique est, comme nous venons de le voir, concentré en ions HCO_3^- . Pour cela, un échangeur d'anions $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$, abrégé par son nom de gène Slc26a6 dans la figure 17, est situé au pôle apical des cellules canalaire et notamment en contact avec les canaux situés à proximité des acini. Il permet la sortie des ions bicarbonates dans les canaux pancréatiques.

En dehors de la période de digestion, il y a une forte concentration d'ions chlorures dans la lumière des canaux, contrairement aux ions bicarbonates, grâce à la sécrétion de ces ions chlorures via la protéine CFTR. Pour constituer le fluide pancréatique final, la concentration en ions change et la concentration en Cl^- va donc progressivement diminuer au fur et à mesure que l'on s'éloigne des acini et que l'on se rapproche du canal de Wirsung, canal principal excréteur du suc.

La concentration intracellulaire, élevée en HCO_3^- et faible en Cl^- , va stimuler une protéine kinase, appelée WNK1, ce qui va augmenter la perméabilité de la protéine CFTR envers les HCO_3^- et empêcher la réabsorption intracellulaire de ces mêmes ions, en inhibant l'échangeur $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$, Slc26a6. La protéine WNK1 permet, de ce fait, d'élargir la taille du pore CFTR et ainsi de laisser passer dans la lumière des canaux pancréatiques davantage de HCO_3^- qui sont de plus grosses molécules et qui vont par conséquent empêcher les ions chlorures, plus petits, de passer. Cette sécrétion de HCO_3^- est néanmoins secondaire par rapport à la sécrétion des HCO_3^- au niveau de l'échangeur d'anions Slc26a6 (145).

Figure 17. Mécanismes de sécrétion des ions bicarbonates et chlorures dans la lumière des canaux pancréatiques chez un patient sain (145).



Le suc pancréatique n'est pas uniquement constitué d'électrolytes avec pour ions majoritaires les bicarbonates mais aussi en moindre quantité les ions sodium, il contient également de l'eau et un nombre important d'enzymes digestives.

Les enzymes digestives sont sécrétées par les cellules acineuses dans la lumière des canaux pancréatiques. En réponse à l'avancée des acides gras et des acides aminés au niveau du duodénum, au cours de la digestion, la cholécystokinine que nous avons citée plus haut est sécrétée par des cellules duodénales (144). Le nerf vague permet également de stimuler la production d'enzymes digestives. L'acétylcholine va ainsi se fixer sur les récepteurs muscariniques et renforcer le stimulus produit par la cholécystokinine.

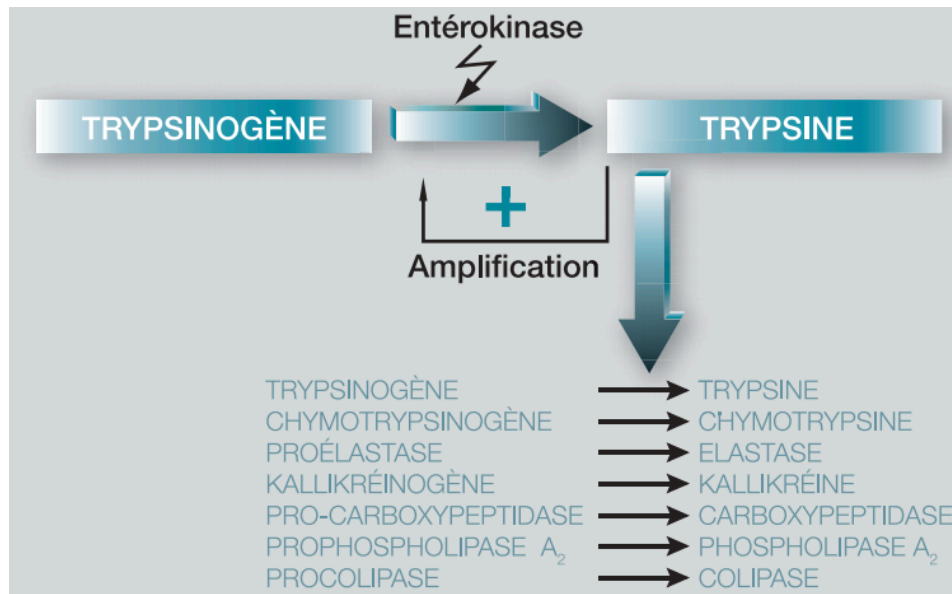
Les enzymes, qui auront pour objectif de faciliter la digestion des protéines (exemple de la trypsine), des lipides (exemple de la lipase) et des glucides (exemple de l'amylase), sont stockées dans des granules sous forme de proenzymes ou de zymogènes. Sous l'influence de facteurs, une libération de Ca^{2+} puis une cascade de signaux va déclencher l'exocytose de ces proenzymes au niveau de la membrane apicale des cellules acineuses (146).

Les enzymes sont sécrétées sous forme inactive afin qu'elles ne digèrent pas la glande pancréatique. De plus, d'autres mécanismes ont pour effet d'éviter cette auto-digestion :

- Les proenzymes sont isolées dans des grains, pour éviter tout contact avec les autres composés de la cellule acineuse ;
- Des inhibiteurs physiologiques des enzymes sont présents dans le suc, afin d'inhiber si besoin l'activité de digestion des enzymes ;
- Le suc pancréatique est en éternel mouvement afin qu'il s'écoule rapidement du pancréas vers le duodénum. Il ne doit pas stagner.

Les enzymes vont, par la suite, s'activer en cascade. L'entérokinase, une enzyme intestinale, va transformer le trypsinogène, précurseur inactif, en trypsine, enzyme active. C'est ensuite la trypsine qui va stimuler la conversion des autres proenzymes en enzymes (144) et elle va également stimuler sa propre sécrétion (Fig. 18).

Figure 18. Activation des zymogènes inactifs en enzymes actives (146).



Syndicat des jeunes biologistes médicaux

Maintenant que nous avons étudié le fonctionnement normal de la sécrétion pancréatique exocrine, nous allons pouvoir aborder l'insuffisance pancréatique exocrine dans le cadre de la mucoviscidose.

Selon le type de mutation sur le gène CFTR, la protéine CFTR est soit dysfonctionnelle soit absente. Il a été constaté que les patients ayant des mutations sévères, c'est-à-dire de classe I, II ou III, ont tendance à avoir une insuffisance pancréatique exocrine (147).

Dans ce cas, les sécrétions électrolytiques au niveau du pancréas sont perturbées. Le canal CFTR n'est plus perméable aux HCO_3^- donc la concentration de ces ions diminue dans le suc pancréatique. Celui-ci n'a pas un pH alcalin, pH permettant une efficacité optimale des enzymes digestives, mais tend à demeurer acide. Dans le cadre de la mucoviscidose, les sécrétions pancréatiques sont quantitativement plus faibles, plus visqueuses et également déshydratées (148). En effet, les bicarbonates ont aussi un rôle dans la solubilisation des mucines, composant le mucus. Ceci va s'ajouter à des agrégats de protéines (149), enclenchant la formation de bouchons, par épaissement et déshydratation du mucus, qui vont obstruer les canaux pancréatiques et surtout le canal de Wirsung (148). Les enzymes ne peuvent donc plus être libérées dans le duodénum et assurer leur rôle de digestion des aliments.

Par conséquent, il va se produire une destruction des acini par un phénomène d'auto-digestion : les enzymes, activées précocement, se mettent à digérer la glande pancréatique (139). Le tissu acineux devient progressivement un tissu fibreux, d'où l'appellation de fibrose kystique (*cystic fibrosis* utilisée dans tous les pays anglo-saxons) (150).

Cette insuffisance pancréatique exocrine va s'exprimer lorsque 90% du pancréas est détruit (139). Elle a pour conséquences non évitables une maldigestion des aliments et une malabsorption des nutriments, notamment des graisses et des vitamines liposolubles, qui vont se résulter en une malnutrition (148).

Le patient peut avoir plusieurs symptômes caractérisant l'insuffisance pancréatique exocrine. La stéatorrhée est un signe majeur caractéristique, qui correspond à de la diarrhée graisseuse, puisque les lipases ne jouent plus leur rôle de digestion des lipides : les selles sont fréquentes, grasses, nauséabondes et flottantes. Il peut aussi ressentir des douleurs abdominales, des ballonnements, et peut parfois souffrir d'un prolapsus rectal (139).

III.3 Impact nutritionnel : une dénutrition certaine

La dénutrition résulte d'un déséquilibre sur la balance énergétique entre les apports nutritionnels nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme et les dépenses/pertes énergétiques. En effet, les apports énergétiques ne compensent pas suffisamment les pertes donc la balance énergétique est négative (151).

III.3.1 Les facteurs de la dénutrition

III.3.1.1 Diminution des ingesta

Le patient n'absorbe pas correctement tous les nutriments nécessaires au bon fonctionnement de son organisme. Cette malnutrition est de plus caractérisée par la diminution des ingesta c'est-à-dire la diminution de l'ingestion d'aliments.

En effet, le patient est souvent atteint d'infections respiratoires et parfois d'exacerbations, ce qui aggrave considérablement sa fonction respiratoire. Une malnutrition n'est pas favorable

à l'amélioration de ces troubles et va même entraîner la dégradation de la fonction respiratoire (139).

D'autre part, de nombreux symptômes de la maladie peuvent être anorexigènes pour le patient comme la toux à répétition, la dyspnée occasionnée par les infections respiratoires fréquentes mais aussi les douleurs abdominales liées à l'insuffisance pancréatique. De nombreux autres facteurs rentrent en compte comme la prise de plusieurs médicaments, la présence constante d'un reflux gastro-œsophagien, mais aussi des troubles de l'humeur comme la dépression.

Le patient est confronté à de multiples effets, qu'ils soient provoqués par la maladie en elle-même ou par l'ingestion de médicaments (citons, les vomissements) (152).

De ce fait, les besoins énergétiques des patients ne sont pas compensés par les apports, faisant considérablement pencher la balance énergétique.

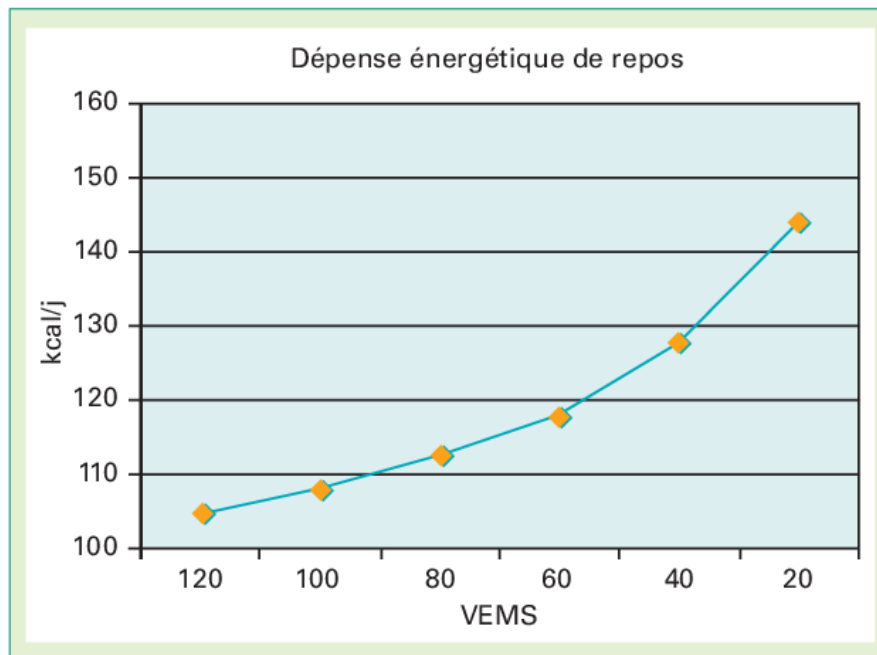
III.3.1.2 Augmentation des pertes énergétiques

La dénutrition engendrée par la malabsorption des nutriments et par la diminution des ingesta est également caractérisée par l'augmentation des pertes énergétiques.

Il est important de comprendre dans un premier temps ce qu'est la dépense énergétique de repos (DER). Il s'agit d'une composante de la dépense énergétique totale (DET). Celle-ci correspond à l'ensemble des activités vitales pour l'organisme tel que la respiration, le mouvement musculaire, le maintien de la température corporelle, ou encore l'activité physique.

Lorsque la fonction respiratoire est altérée, et de par la chronicité des infections causant une inflammation, il est de plus en plus difficile pour le patient de respirer, cela lui demande plus d'énergie d'où le fait que la DER augmente (153). Nous pouvons le remarquer sur la figure ci-dessous (Fig.19) : plus le VEMS est diminué, plus le nombre de kilocalories dépensées quotidiennement pour la respiration augmente. L'augmentation de la DER semble se manifester dès que le VEMS est en-dessous de 85% de la valeur normale (151). Plus la fonction respiratoire se dégrade, plus le métabolisme de base, le DER, augmente.

Figure 19. Dépense énergétique de repos en fonction du VEMS (151).



La Lettre du Pneumologue – D. Rigaud

Le VEMS est exprimé en pourcentage de la normale.

Chez les patients atteints de mucoviscidose, on observe une augmentation de 20 à 30% de la DER par rapport aux valeurs théoriques chez un sujet sain (154).

En plus de l'augmentation de la DER, plusieurs facteurs rentrent en compte et accroissent les pertes énergétiques.

L'insuffisance pancréatique exocrine est un facteur majeur de déperditions énergétiques de par la mauvaise absorption des nutriments qu'elle engendre, que ce soit des macronutriments ou des micronutriments. Une quantité non négligeable de ces nutriments, que nous détaillerons plus bas, est alors retrouvée dans les selles (151). En plus de cette stéatorrhée représentant 40% des pertes énergétiques fécales, nous retrouvons aussi des bactéries fécales, représentant 30% des pertes dans les fécès. Les études ont montré que cette déperdition représentait deux kilocalories perdues par gramme de selle (139).

D'autre part, les pertes sudorales en eau, sodium, et protéines favorisent la perte d'énergie (151), ainsi que les pertes engendrées par les exacerbations (pertes mineures difficilement quantifiables) ou quand le patient est diabétique, ce qui peut engendrer une excrétion du glucose dans les urines (139). Enfin, les résections intestinales font partie des pertes d'interface (153).

III.3.2 Les macronutriments

Nous avons expliqué ce que l'insuffisance pancréatique exocrine pouvait engendrer, elle participe en effet à une dénutrition inévitable. Nous allons donc rentrer en détails afin de comprendre l'effet de l'insuffisance pancréatique sur les nutriments.

III.3.2.1 Les glucides

Il convient de noter que la digestion des glucides est la moins atteinte chez les patients atteints de mucoviscidose. En effet, l'amylase salivaire, enzyme nécessaire à leur digestion, pourrait compenser l'action de l'amylase pancréatique (151). L'absorption glucidique serait donc potentiellement moins atteinte mais pourrait tout de même provoquer certains symptômes tels qu'une distension abdominale, des flatulences et de la diarrhée (155).

III.3.2.2 Les protéines

Quant aux protéines, les conséquences sur leur absorption ne sont pas entièrement élucidées. Les protéases, enzymes digérant les protéines, sont majoritairement issues du pancréas. On peut cependant retrouver des peptidases, enzymes permettant d'hydrolyser de petits peptides, au niveau de la bordure en brosse des entérocytes, dans l'intestin grêle (156). Suite au dysfonctionnement ou à l'absence de la protéine CFTR, on ne sait pas réellement si ces enzymes sont toujours fonctionnelles car les études publiées ne sont pour le moment pas suffisamment claires (155).

III.3.2.3 Les lipides

Finalement, ce sont ces macronutriments qui sont les plus concernés par l'insuffisance pancréatique exocrine. La malabsorption en lipides apparaît dès que la production enzymatique pancréatique est inférieure de 10% par rapport à la normale. Le symptôme spécifique qui va donc surgir chez les patients est la stéatorrhée. Dans les conditions normales, la digestion des graisses débute dans la bouche grâce à la lipase linguale. Elle se poursuit ensuite au niveau de l'estomac avec la lipase gastrique qui va hydrolyser les triglycérides, représentant la majorité des lipides, en monoglycérols et en acides gras. La digestion par la lipase gastrique représente environ 10% de la digestion des lipides, le reste étant majoritairement assuré par les enzymes pancréatiques.

Néanmoins, en cas d'insuffisance pancréatique exocrine, il a été remarqué que les lipases gastriques semblent avoir leur capacité enzymatique augmentée grâce à un pH acide du duodénum (environ 5, contre 6 chez les personnes saines) rendu optimal pour leur activité. Par contre, l'acidité du duodénum inactive les lipases pancréatiques. L'activité des lipases gastriques va donc permettre de compenser partiellement la malabsorption des lipides et représente 90% de la digestion. Cependant, malgré une augmentation des apports lipidiques journaliers pour compenser la maldigestion (ce que nous détaillerons plus bas), les quantités de lipases gastriques, elles, voient leur niveau inchangé (155).

Les lipides issus de la digestion doivent être solubilisés pour être transportés et assimilés. Les triglycérides sont de grosses molécules hydrophobes. La lipolyse permet ainsi de les rendre plus petits et hydrophiles, ceci étant assuré majoritairement par les lipases pancréatiques. La solubilisation des lipides permet de former des micelles, grâce à l'action des sels biliaires, pouvant ensuite être absorbées au niveau des entérocytes (157).

Ces différentes étapes de solubilisation ne sont pas retrouvées pour les protéines et les glucides, on comprend alors qu'une simple altération d'une de ces étapes peut entraver l'absorption lipidique, expliquant que ce soient les macronutriments les plus concernés par la malabsorption (158).

Si le patient a une insuffisance pancréatique exocrine, le duodénum reste très acide. De ce fait, les sels biliaires vont avoir tendance à précipiter et vont se retrouver dans les selles. Il en résulte une diminution de l'absorption des lipides au niveau intestinal car les sels biliaires ne peuvent plus participer à la formation de micelles (155).

D'autre part, l'inflammation de l'intestin grêle causée par la maladie ainsi que l'altération de la muqueuse intestinale (devenue épaisse et déshydratée) empêchent également l'absorption des micelles, accentuant la malabsorption des lipides .

De ce fait, la malabsorption n'étant que peu compensée, par les lipases gastriques, une carence en acides gras essentiels, apportés uniquement par l'alimentation, est donc inévitable. On peut observer une diminution de l'absorption de l'acide linoléique et également de l'acide docosahexaénoïque, un dérivé de l'acide linoléique. On aura par contre une augmentation de l'acide arachidonique (158), dérivé de l'acide linoléique, ayant un rôle majeur dans le processus pro-inflammatoire car il favorise la libération des prostaglandines. Ceci accentue l'inflammation liée à la maladie (153).

Concernant les phospholipides, principaux constituants des membranes cellulaires, ils sont également moins absorbés. Les enzymes pancréatiques que sont les phospholipases A1 et A2 sont moins effectives. La phospholipase A2 permet d'hydrolyser les acides gras en phosphatidylcholines, phospholipides les plus abondants. Elle ne fonctionne pas en cas de mucoviscidose mais on aura tout de même 30% des phospholipides qui seront hydrolysés (158).

Nous comprenons de ce fait que le pancréas est, certes, le principal organe permettant la digestion des lipides, grâce à l'action des enzymes sécrétées, mais qu'il n'agit pas seul. C'est un ensemble d'étapes qui permet la digestion des nutriments. Si l'un de ces étapes est altérée, il en résulte forcément une malabsorption. Lors de la mucoviscidose, plusieurs étapes sont altérées car les lipides sont présents sous différentes formes et en quantité importante dans l'organisme, la dénutrition en est donc la conséquence.

III.3.3 Les micronutriments

III.3.3.1 Les vitamines liposolubles et les conséquences de leur carence

Les lipides étant mal absorbés, on en déduit facilement que les vitamines liposolubles sont, elles aussi, affectées par le dysfonctionnement ou l'absence de la protéine CFTR. Ceci s'explique par le fait qu'elles soient co-absorbées avec les lipides. Les carences surviennent donc dès le plus jeune âge, tout comme pour les lipides.

III.3.3.1.1 La vitamine A

La vitamine A est apportée par l'alimentation. Elle se présente sous plusieurs formes : le rétinol, forme majoritaire, le rétinal, l'acide rétinoïque ou encore sous forme de caroténoïdes (159). Dans ce dernier cas, on parle alors de provitamine A.

La forme de vitamine A provenant essentiellement de l'alimentation est l'ester de rétinol. Ces esters vont, dans un premier temps, être solubilisés en micelles par les sels biliaires (160). Comme nous l'avons vu juste ci-dessus, cette étape est fortement altérée en cas d'insuffisance pancréatique exocrine. Les esters de rétinol sont constitués de longues chaînes d'acides gras qui vont être hydrolysées par des lipases pancréatiques et par des phospholipases B, enzymes intestinales. Il en résulte du rétinol (161). Celui-ci peut être lié à une protéine d'origine

hépatique appelée *retinol binding protein* (ou RBP4) (160). Ensuite, le rétinol peut être réestérifié afin d'être incorporé à des chylomicrons, lipoprotéines transportant de nombreux lipides comme les triglycérides ou le cholestérol. Ces chylomicrons passent dans la circulation lymphatique puis sanguine afin d'atteindre le foie (161). Les esters de rétinol y sont alors stockés. Le foie détient un stock de deux ans de vitamine A. En cas de besoin de l'organisme, les esters sont à nouveau hydrolysés afin de former du rétinol lié à la RBP (162).

Quant aux caroténoïdes, ils peuvent être retrouvés dans le sang liés à des lipoprotéines de basse densité (LDL) ou de haute densité (HDL) (160). Le caroténoïde majoritaire est le β -carotène. Une partie des caroténoïdes est transformée en rétinal puis en rétinol sous l'action de la rétinal réductase. Ce rétinol est alors absorbé au niveau de l'intestin. Une autre partie des caroténoïdes est absorbée sous forme inchangée et assure son rôle d'antioxydant (161).

Une carence en vitamine A est définie par des concentrations sériques en rétinol inférieures à $0,7 \mu\text{mol/L}$ (ou $20 \mu\text{g/dL}$). Ceci peut néanmoins être influencé par les protéines de transport que sont l'albumine et la RBP, ou encore par les infections et donc l'inflammation qui en découle au niveau des différents organes (162).

Ainsi, une vitamine A retrouvée en faible quantité dans l'organisme peut être soit due à la fonction pulmonaire altérée et engendre de ce fait une hausse des marqueurs de l'inflammation, soit à une pure dénutrition. Il convient alors de distinguer les deux afin d'optimiser la supplémentation (163). En effet, il a été remarqué que de plus faibles concentrations sériques de rétinol étaient corrélées à un VEMS plus altéré que chez les patients ayant des concentrations en rétinol plus élevées. Cette étude a exclu les personnes ayant une carence en vitamine A et s'est intéressée aux valeurs normales ou supérieures à la normale du rétinol. Les personnes ayant un taux élevé de rétinol avaient tendance à maintenir un VEMS au moins supérieur à 80% de la normale. Le pouvoir antioxydant de la vitamine A prend alors tout son sens. Elle permet de protéger les cellules épithéliales du stress oxydatif provoqué par la maladie et a également un rôle dans le développement de la réponse immunitaire (164).

Les fréquentes infections pourraient alors diminuer à elles seules le taux de vitamine A dans l'organisme. En effet, il a été supposé dans des études que le complexe vitamine A/RBP était en concurrence avec la protéine C réactive (ou CRP). Au vu de l'inflammation causée par une

infection au niveau des poumons, ce marqueur de l'inflammation est sécrété par le foie. Il en résulterait alors une diminution de la synthèse hépatique de la RBP et donc une diminution de la sécrétion du complexe vitamine A/RBP dans l'organisme (165). Néanmoins, ces phénomènes et ces corrélations entre la concentration sérique du rétinol et l'inflammation de l'organisme sont encore à étudier car non encore complètement élucidés.

Par ailleurs, le symptôme le plus précoce retrouvé en cas de carence en vitamine A est la nyctalopie : le patient a une vision nocturne altérée et a des difficultés à s'adapter à un environnement faible en lumière. Ce symptôme est plutôt difficile à établir lors d'une recherche de diagnostic. Cependant, on peut aussi retrouver des symptômes plus tardifs que comme la xérose conjonctivale ou cornéenne et les tâches de Bitôt (160), qui sont des tâches blanchâtres ou grisâtres, de forme variable, qui correspondent à des dépôts de kératine au niveau de la conjonctive (166).

III.3.3.1.2 La vitamine D

La vitamine D est produite au niveau de la peau sous l'action des rayons ultraviolets de type B qui vont transformer le 7-déhydrocholestérol en vitamine D3 inactive. Cette forme inactive provient également de l'alimentation avec la vitamine D2 provenant des végétaux et la vitamine D3 provenant de sources animales comme les poissons gras. Une majeure partie de la pro-vitamine D3 va ensuite se fixer à un transporteur ou *vitamin D binding protéin* (DBP). Ce complexe arrive jusqu'au foie où la vitamine D3 va subir une première hydroxylation, on obtient alors la 25-hydroxyvitamine D, forme majoritaire de la vitamine D dans la circulation sanguine. C'est ensuite dans le rein que cette molécule est hydroxylée une seconde fois. On obtient ainsi la forme active de la vitamine D : la 1,25-dihydroxyvitamine D. La source majoritaire de vitamine D est apportée par l'exposition au soleil (167).

On évoque une carence en vitamine D lorsque la concentration en 25-hydroxyvitamine D est inférieure 30 ng/mL ou 75 nmol/L.

Il convient de noter qu'un nombre important de personnes, incluant les personnes ayant la mucoviscidose, sont en carence en vitamine D dû au manque d'exposition solaire.

Cependant, lors de la mucoviscidose, l'absorption de cette vitamine liposoluble est altérée, notamment à cause de l'insuffisance pancréatique exocrine : les vitamines D2 et D3 sont mal

absorbées. D'autres facteurs expliquent néanmoins cette insuffisance en vitamine D. Nous avons effectivement un dysfonctionnement hépatique au niveau de la première hydroxylation qui est alors réduite. De plus, une diminution de la protéine de liaison à la vitamine D, la DBP, a également été remarquée, or ce transporteur est dispensable afin de circuler dans le sang d'organe en organe. Enfin, du fait de la malabsorption qui engendre une dénutrition, le taux de graisses corporelles, et donc le tissu adipeux, est diminué ce qui entraîne une diminution du stockage de la vitamine D3. Le manque d'exposition solaire est, comme nous l'avons vu, également en cause, ce qui est accentué par la prise des antibiotiques qui peuvent induire une photosensibilité d'où le fait que les patients atteints de mucoviscidose ne s'exposent pas volontairement au soleil (168).

Les études ont permis de démontrer que la vitamine D était associée à une activité immunomodulatrice dans le sens où elle va contribuer à diminuer la quantité de cytokines pro-inflammatoires et de chimiokines retrouvées en cas d'inflammation au niveau des poumons, mais elle va aussi permettre d'augmenter l'activité des cellules phagocytaires dans l'immunité innée et de stimuler la sécrétion des cytokines anti-inflammatoires. Ce rôle n'est pas négligeable et contribue à une supplémentation obligatoire en cas de carence avérée.

Une carence en vitamine D va aussi avoir un retentissement sur les os puisqu'elle permet de favoriser l'assimilation du calcium et du phosphore. En cas de carence, la parathyroïde ne peut plus maintenir la calcémie normale : on observe une hyperparathyroïdie secondaire ce qui provoque une diminution de la densité minérale osseuse (167). Les patients qui ont la mucoviscidose ont donc un risque accentué d'ostéoporose mais aussi de cyphose (une déformation du haut de la colonne vertébrale), de fractures... Un rachitisme chez l'enfant et une ostéomalacie chez l'adulte peuvent être rares mais significatifs d'une carence très importante en vitamine D qui engendre un défaut considérable de minéralisation osseuse (168).

III.3.3.1.3 La vitamine E

La vitamine E est présente sous huit isoformes répartis en deux familles : les tocophérols et les tocotriénols. Cependant, c'est l'alpha-tocophérol qui possède la plus grande activité

biologique et qui est utilisé comme référent de la vitamine E. Il agit comme un puissant antioxydant et empêche ainsi le vieillissement cellulaire (169).

La vitamine E est ingérée sous forme d'esters. Ces derniers sont hydrolysés par les lipases pancréatiques, étape altérée lors de la mucoviscidose. Ils sont ensuite solubilisés sous forme de micelles par les acides biliaires au niveau de l'intestin puis transportés par les chylomicrons dans la circulation sanguine jusqu'au foie où l'alpha-tocophérol va être incorporé aux lipoprotéines de très basse densité (VLDL). Le transport de la vitamine E, vers les tissus adipeux par exemple, se fait via les LDL ou les HDL (170).

Les carences en vitamine E sont extrêmement rares dans la population générale et surviennent généralement qu'en cas de malabsorption due à l'insuffisance pancréatique exocrine. On évoque une carence en cas de concentration en alpha-tocophérol inférieure à 4 mg/L pour les moins de 12 ans ou inférieure à 5 mg/L pour les patients âgés de plus de 12 ans (171).

Néanmoins, la concentration en vitamine E devrait être évaluée en utilisant plutôt un ratio d'alpha-tocophérol sur lipides totaux car la circulation dans le sang se fait en étant liée à des lipoprotéines. En pratique, on utilise soit la concentration sérique d'alpha-tocophérol soit le ratio alpha-tocophérol sur cholestérol.

Diverses conséquences peuvent survenir en cas de carence, bien que très rares et souvent d'apparition tardive, comme une anémie hémolytique, une ataxie cérébelleuse, des difficultés cognitives ou encore une neuropathie sensitivo-motrice (169).

III.3.3.1.4 La vitamine K

La vitamine K se présente sous trois formes. Il y a tout d'abord la phylloquinone ou vitamine K1, forme majoritaire, qui est issue principalement des légumes verts. Nous avons ensuite la ménaquinone ou vitamine K2, synthétisée par les bactéries de la flore intestinale, et la ménadione ou vitamine K3, d'origine synthétique, considérée comme un précurseur de la vitamine K2, et souvent utilisée comme complément alimentaire chez les animaux (172).

Comme toutes les vitamines liposolubles, la vitamine K est absorbée au niveau des entérocytes, après action des lipases pancréatiques et des acides biliaires, principalement au niveau de l'iléon, la partie terminale de l'intestin grêle (173).

Cette vitamine liposoluble est un cofacteur de la carboxylase vitamine K-dépendante qui permet d'activer les facteurs de coagulation II (prothrombine), VII (proconvertine), IX (anti-hémophilique B) et X (Stuart) mais aussi les protéines C et S, aux propriétés anticoagulantes. Ceci se produit dans le foie, en présence de calcium. La vitamine K participe également à l'activation de l'ostéocalcine, une hormone permettant de stimuler la fonction ostéoblastique, nécessaire à la formation de l'os.

En cas de carence, l'organisme va rencontrer des difficultés pour coaguler ce qui peut se manifester par l'apparition soudaine d'ecchymoses, de saignements nasaux, ou plus gravement par des hémorragies internes.

La résection intestinale, une dysfonction hépatique et la prise de certains antibiotiques, qui altèrent la flore intestinale, peuvent accentuer le risque de carence chez les patients atteints de mucoviscidose (174). Généralement, la carence apparaît très tôt, dès la naissance. En effet, dans la population générale, les nouveau-nés doivent être supplémentés, d'autant plus s'ils sont allaités.

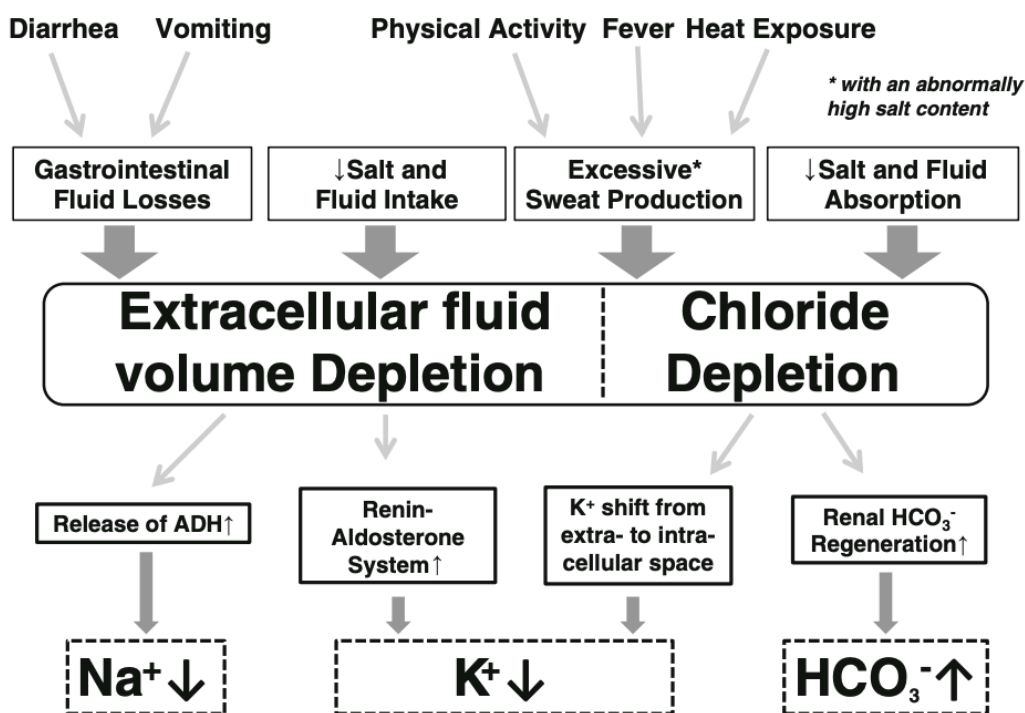
Une autre conséquence de la carence en vitamine K se situe au niveau des os. En effet, puisqu'elle stimule normalement la minéralisation osseuse (il a d'ailleurs été supposé qu'elle agit en synergie avec la vitamine D), on va avoir chez certains patients une diminution de la densité minérale osseuse et donc un risque supplémentaire d'apparition d'ostéoporose et de fractures osseuses. De plus, contrairement au foie qui est capable de puiser des réserves de vitamine K dans la circulation sanguine, les os en sont incapables (173).

La prothrombine non carboxylée est l'un des premiers facteurs d'apparition précoce permettant de dépister une carence. L'ostéoclastine est d'ailleurs la première protéine non carboxylée. La non carboxylation de ces différents marqueurs représente alors leur inactivité et donc une insuffisance en vitamine K. Ces deux marqueurs sont ainsi très sensibles et permettent de diagnostiquer une carence (172). Cependant, en pratique, ils ne sont pas dosés en routine. On utilise plutôt l'INR (ou *International Normalized Ratio*) ou encore le taux de prothrombine qui sont deux indicateurs bien connus de la coagulation dans l'organisme. Néanmoins, ces deux indicateurs ont pour inconvénient d'être sensibles uniquement lorsqu'il y a 50% des facteurs de coagulation qui ne sont pas carboxylés (173).

III.3.3.2 Les minéraux

On peut observer, en cas de mucoviscidose, des pertes minérales. En effet, ceci est majoritairement dû aux pertes sudorales. On a une non-réabsorption des ions Cl^- par la protéine CFTR et des ions Na^+ par les canaux sodiques ENaC, ce qui entraîne une perte de ces deux ions via la sueur (175). Cette conséquence de la maladie peut être majorée lors d'expositions à de fortes chaleurs, de transpiration excessive, d'activité physique intense, de diarrhées ou de vomissements (Fig. 20).

Figure 20. Conséquences électrolytiques de la mucoviscidose (176).



Pediatric Nephrology – Scurati-Manzoni et al

Les pertes sudorales vont alors augmenter, ce qui pourra engendrer également une déshydratation et par conséquent une hypovolémie.

En cas d'hypovolémie, l'hormone antidiurétique (ADH) va être davantage stimulée pour éviter d'autres pertes liquidiennes, ce qui aura pour effet de diluer la concentration de sodium et d'engendrer ainsi une hyponatrémie dite de dilution. On peut d'ailleurs retrouver chez les patients atteints de mucoviscidose un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH).

En outre, à cause de la diminution du taux de chlorures dans le sang, le rein va de ce fait réabsorber du bicarbonate via un échangeur chlorure/bicarbonate, causant une hyperbicarbonatémie et donc une alcalose métabolique.

Nous pouvons également remarquer une légère diminution des ions K^+ qui accompagne la diminution des ions chlorures. De plus, ceci est majoré par l'augmentation du système rénine angiotensine en réponse à l'hypovolémie. Le système rénine angiotensine étant activé, il va en résulter une augmentation de la libération d'angiotensine II et d'aldostérone qui vont provoquer à leur tour une excrétion rénale du potassium.

Cliniquement, nous n'aurons pas forcément d'anomalie mais plutôt un retentissement global sur la croissance des patients ainsi que sur les infections pulmonaires, qui tendent à être plus présentes en cas d'anomalies électrolytiques (176).

Concernant le calcium, il a été remarqué que son absorption gastro-intestinale était altérée, de par la carence en vitamine D qui a un rôle majeur dans l'absorption du calcium, mais il a été supposé également que l'inflammation retrouvée au niveau des intestins avait un lien avec la malabsorption de cet ion (177). Ceci a donc un impact néfaste sur la densité minérale osseuse, comme nous l'avons vu avec la vitamine D.

III.3.3.3 Les oligo-éléments

○ **Le fer**

La carence martiale est commune chez les patients atteints de mucoviscidose. Selon les études, la prévalence varie considérablement mais se rapproche le plus souvent de 50 à 60% des malades, dès le plus jeune âge. En effet, il est particulièrement difficile d'estimer une carence en fer car de nombreux marqueurs entrent en jeu comme par exemple la ferritine ou le coefficient de saturation de la transferrine. Les scientifiques n'utilisent pas forcément les mêmes marqueurs ni les mêmes valeurs afin de définir une carence (178).

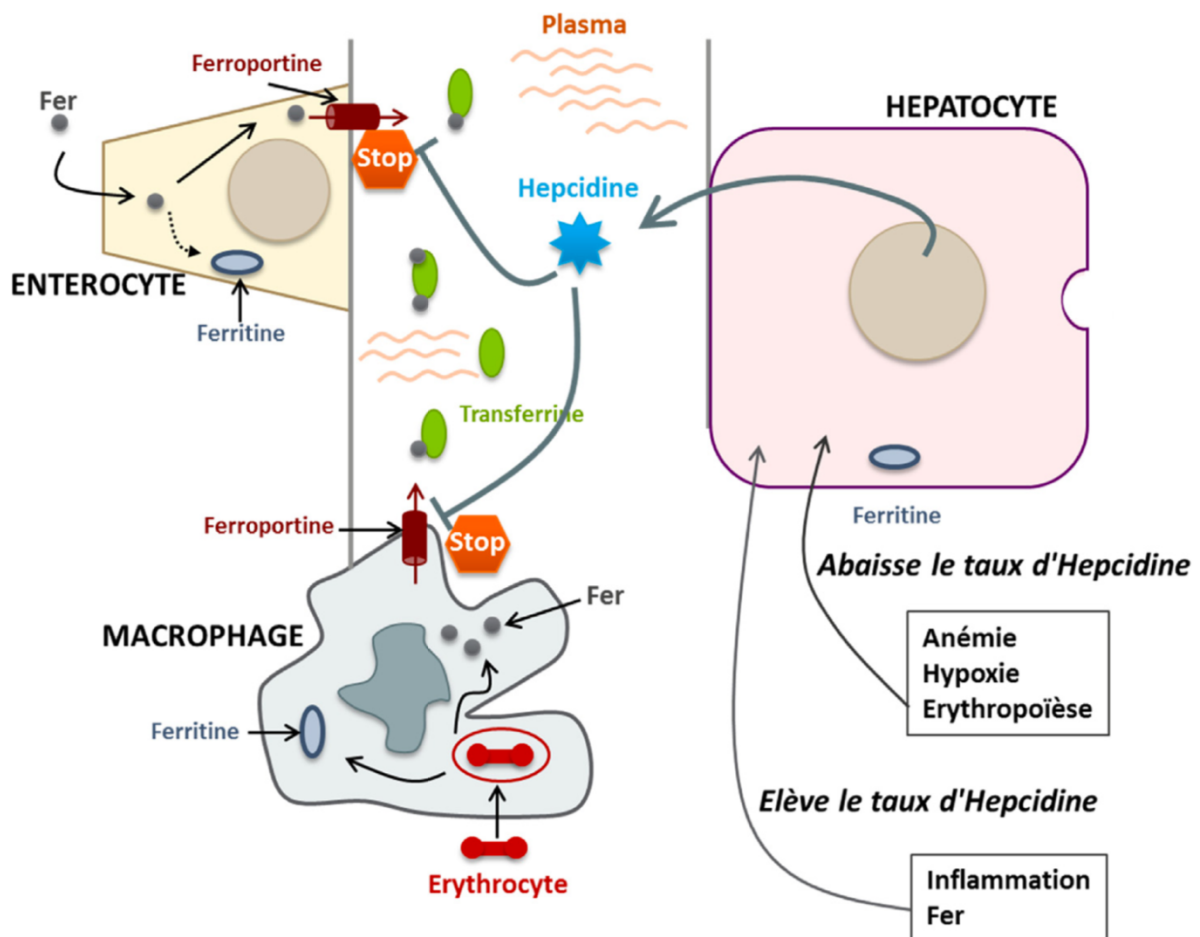
Il a été constaté qu'une carence en fer pouvait être associée à une anémie, une carence en vitamine A car celle-ci a un rôle dans l'érythropoïèse, l'usage d'anti-acides qui vont chélater le fer et ainsi empêcher son absorption, mais aussi l'atteinte respiratoire modérée à sévère.

Le fer est également lié à l'inflammation générale de l'organisme. En effet, l'hepcidine, une hormone hépatique permettant de réguler l'homéostasie du fer, est augmentée en cas d'inflammation (178). Elle va ainsi empêcher l'absorption intestinale du fer provenant de

l'alimentation et le recyclage du fer au niveau des macrophages, entraînant une diminution du fer sérique (Fig.21).

Dans les conditions normales, il convient de noter que le fer est absorbé au niveau des entérocytes. La ferritine est une protéine qui va permettre son stockage. La ferroportine correspond à un transporteur permettant le transport ou le stockage du fer mais aussi la fixation de l'hepcidine. Quant à la transferrine, il s'agit d'une protéine ayant un rôle dans le transport du fer. De plus, habituellement, les érythrocytes âgés sont dégradés dans les macrophages afin de recycler du fer fixé à l'hémoglobine et permettant la fixation de l'oxygène (179).

Figure 21. Rôle de l'hepcidine dans l'homéostasie du fer (179).



La Revue de Médecine Interne – Lorcerie et al

Nous comprenons ainsi que l'inflammation des différents organes peut engendrer une anémie, grâce au rôle prépondérant de l'hepcidine dans le métabolisme du fer mais cette anémie peut aussi être causée par une carence en fer par défaut d'absorption intestinale. Il

est très difficile de distinguer les deux dans la mucoviscidose, les deux peuvent en effet être retrouvées (178).

- **Le zinc**

Comme nous l'avons souligné plus haut dans ce mémoire, le zinc est un oligo-élément indispensable et qui a de multiples fonctions, par exemple dans le développement et la croissance, la régulation de l'expression des gènes, au niveau du système immunitaire ou encore en tant que cofacteur permettant la fonction de plus de 10% des protéines totales.

La carence de cet ion va être établie en mesurant la concentration sérique du zinc. De multiples facteurs peuvent être à l'origine d'une carence tel que des apports alimentaires inadéquats, la malabsorption générale de la maladie due à l'insuffisance pancréatique exocrine et à la malabsorption gastro-intestinale, mais aussi la stéatorrhée qui favorise l'excrétion du zinc dans les selles (180). Cette carence peut alors avoir de nombreuses conséquences non négligeables, surtout chez l'enfant. On peut citer un retard de croissance, une augmentation de la sensibilité aux infections due à une diminution de l'efficacité du système immunitaire, des problèmes oculaires, une anorexie due à une hypoguesie (définie par une diminution du goût) et une altération de la maturation des organes sexuels (181).

- **Le sélénium**

Une carence en cet oligo-élément est possible en rapport avec la malabsorption due à la maladie, sans impact majeur. Cependant, vu que des décès ont été attribués à la supplémentation en sélénium, la supplémentation systématique de cet antioxydant n'est pas recommandée. Nous ne développerons donc pas davantage cette partie (180).

III.4 Conséquences de la dénutrition sur l'organisme

Nous avons vu que la diminution des ingesta combinée à l'augmentation des pertes énergétiques au cours de la mucoviscidose engendrent une malnutrition, pouvant contribuer à une dénutrition. Cependant, le déséquilibre de cette balance énergétique a de multiples conséquences sur l'organisme. La malabsorption des nutriments contribue fortement à un

retard de croissance staturo-pondérale. De plus, les carences en vitamine D et en calcium peuvent entraîner une perte de masse osseuse, favorisant ce retard. Nous pouvons également citer un retard de développement, psychomoteur par exemple ou des poumons, ou encore un retard dans la puberté (182).

Il a été remarqué que la dénutrition entraîne une altération de la réponse immunitaire. En effet, les cytokines pro-inflammatoires nécessitent de l'énergie, sous forme de glucose, d'acides gras et/ou d'acides aminés, afin d'avoir une activité optimale correspondant à une augmentation de la réaction inflammatoire, ceci ayant pour but de combattre l'infection (183). Si les sources énergétiques sont réduites, on observe une diminution de la réponse immunitaire avec par exemple une diminution de la phagocytose, ou une diminution du déploiement des acteurs immunitaires comme les cytokines pro-inflammatoires, les immunoglobulines, les lymphocytes... (184). Si l'immunité est altérée, il en résulte une augmentation de la morbi-mortalité infectieuse : l'organisme rencontre d'énormes difficultés à combattre les germes. Nous avons également une augmentation des exacerbations mais aussi de la sensibilité aux infections (185).

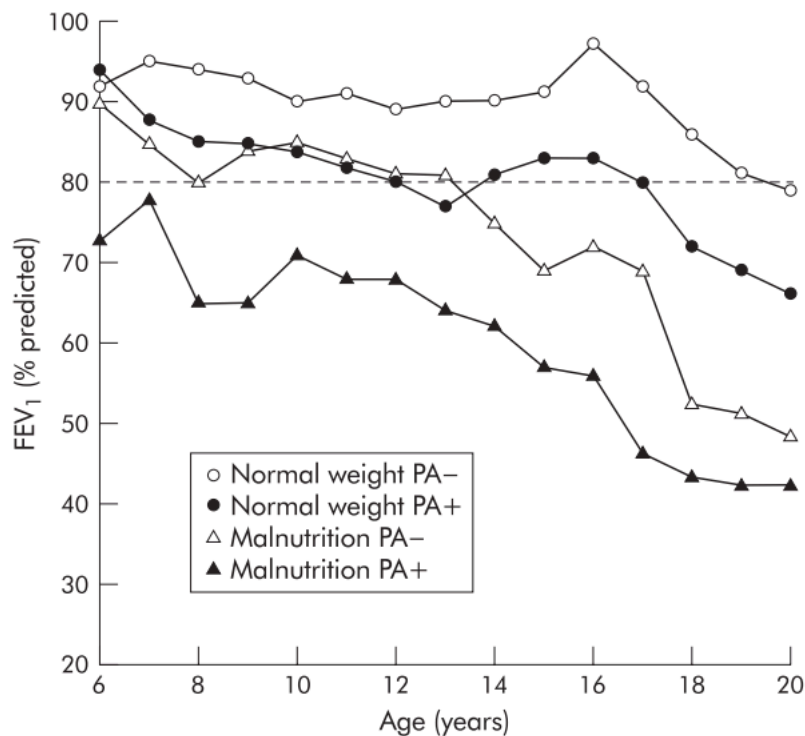
D'autre part, un lien a été érigé entre la fonction respiratoire et la malnutrition. A cours d'une étude allemande d'une durée de deux ans, de nombreux patients de tous âges ont été inclus, de tout âge. Si le VEMS était inférieur à 75% de la normale, la fonction respiratoire du patient était définie comme altérée. La malnutrition était, quant à elle, élaborée en fonction du poids par rapport à la normale pour les enfants, ou, pour les adultes, selon le poids, l'indice de masse corporelle (IMC) ou la taille du corps humain par rapport à la normale.

Un autre facteur rentre en compte : la présence du germe *Pseudomonas aeruginosa*, aussi appelé bacille pyocyanique, véritable tournant dans la maladie, difficilement éradicable et ayant ainsi un impact important sur la survie.

De ce fait, nous pouvons observer sur la figure 22 un déclin plus sévère de la fonction respiratoire chez les patients malnutris. Le VEMS est rapidement en dessous de 75%. Les patients âgés de 6 ans, malnutris et porteurs du *Pseudomonas aeruginosa* ont d'ailleurs une fonction pulmonaire nettement dégradée. Ceci s'intensifie encore plus au fur et à mesure des années. Les patients non porteurs de la bactérie mais malnutris ont une fonction respiratoire qui s'altère au cours de l'adolescence, vers 14 ans. Nous pouvons constater une nette

différence entre les patients bien nourris et ceux malnutris. Les patients ayant un poids normal ont une fonction respiratoire qui ne s'altère réellement que vers l'âge adulte, elle demeure plutôt stable avant ce changement d'âge (186).

Figure 22. VEMS en fonction de l'âge des patients chez des patients correctement nourris ou malnutris et colonisés ou non par le bacille pyocyanique (186).



Thorax – G. Steinkamp and B. Wiedemann

Au contraire, les patients qui, au cours de l'étude, ont gagné du poids ont un VEMS qui a augmenté. Ceci étant valable bien sûr pour les patients de poids normal mais aussi pour les patients malnutris (186).

Des études ont, d'un autre côté, montré que ce lien pourrait être à double sens : la fonction respiratoire est en partie altérée à cause d'une malnutrition, mais cette altération de la fonction pulmonaire, augmentant le nombre d'infections par exemple, peut à son tour entretenir la malnutrition (187). Il s'agit d'un cercle vicieux qui a alors un impact fortement négatif sur la survie.

La nutrition a aussi un rôle majeur au niveau des muscles. En cas de dénutrition, les muscles respiratoires peuvent solliciter moins d'énergie. Il en résulte ainsi une diminution de la force

musculaire et de la masse musculaire. Ceci est un facteur supplémentaire entraînant une réelle difficulté pour respirer, les muscles et donc le patient se fatiguent davantage (187).

Enfin, la nutrition a un réel impact sur la réparation et la cicatrisation. Ainsi, en cas de dénutrition, les patients vont cicatriser beaucoup plus lentement (182).

La dénutrition affecte donc fortement la qualité de vie ainsi que la survie (185). Elle peut entraîner de nombreux dommages qui vont diminuer fortement l'espérance de vie.

III.5 Critères de dénutrition

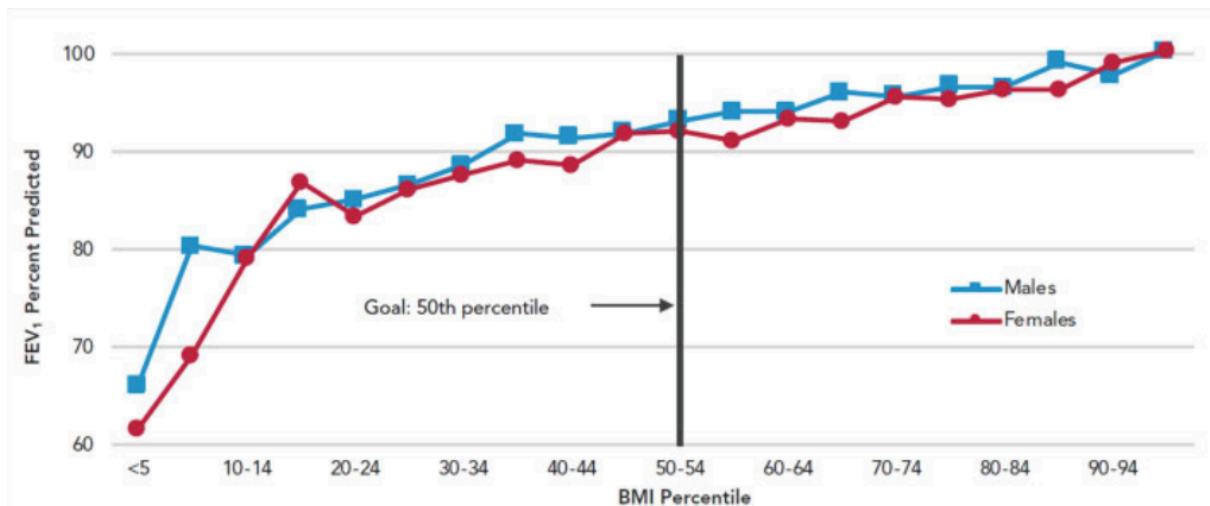
III.5.1 Examens cliniques

Afin d'évaluer le statut nutritionnel de chaque enfant et d'éventuellement diagnostiquer une dénutrition, il est primordial de mesurer la taille et le poids tous les trois mois, et ceci dès le diagnostic de la mucoviscidose. Chez les nourrissons de moins d'un an, les mesures sont réalisées tous les mois. Cela permet de concevoir des courbes de croissance et de suivre l'évolution du développement de l'enfant en fonction de l'âge et du sexe. Ces mesures permettent de calculer l'indice de masse corporelle (IMC) en prenant le poids en kilogrammes et en le divisant par la taille en mètres carrés. Les courbes de croissance suivent des courbes de percentiles qui permettent de comparer la croissance de l'enfant avec une moyenne. L'objectif serait alors de se diriger vers le 50^{ème} percentile pour le poids et la taille chez les enfants de moins de deux ans et vers le 50^{ème} percentile pour l'IMC pour ceux âgés de plus de deux ans (188). Le 50^{ème} percentile correspond à une moyenne pour laquelle 50% des enfants pèsent moins lourds que le patient et 50% pèsent plus lourds (189), ceci signifierait que l'enfant a un bon statut nutritionnel et donc une fonction pulmonaire moins altérée (188).

Les résultats issus du rapport annuel de la fondation américaine de la mucoviscidose (*Cystic Fibrosis Fondation* (190)) pour l'année 2017 sont reportés dans la figure 23. Les enfants, de sexe féminin ou masculin, tendant vers le 50^{ème} percentile pour l'IMC ont un VEMS supérieur à 90% de la normale, le statut nutritionnel est donc en adéquation avec la fonction pulmonaire, ils ne sont pas malnutris. En revanche, nous pouvons remarquer que ceux se

dirigeant vers un percentile inférieur vont avoir tendance à avoir un statut nutritionnel moins bon (191).

Figure 23. VEMS en fonction de l'IMC chez des enfants âgés de 6 à 19 ans (191).



Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine – J.N. Brownell et al

Concernant les adultes, le but est de tendre vers un IMC supérieur ou égal à 22 kg/m² pour les femmes et supérieur ou égal à 23 kg/m² pour les hommes (180).

Un statut nutritionnel est qualifié d'acceptable si le pourcentage de poids idéal par rapport à l'âge est supérieur à 90% ou encore lorsque le rapport poids/taille ainsi que l'IMC sont supérieurs au 25^{ème} percentile.

Plus précisément, pour les enfants, la dénutrition est évaluée selon les critères de Waterlow (Tab. 5) qui correspondent à un pourcentage. Ce pourcentage peut être calculé soit avec le rapport taille pour l'âge, soit avec le rapport poids pour la taille, comparativement avec un poids et une taille attendus pour l'âge (192).

Tableau 5. Critères de Waterlow permettant d'évaluer la dénutrition chez l'enfant (193).

Degré de dénutrition	Absente	Mineure	Modérée	Sévère
T/A (%)	> 95	90-95	85-90	< 85
P/T (%)	> 90	80-90	70-80	< 70

T/A : taille pour l'âge ; P/T : poids pour la taille

Il est également possible d'utiliser l'IMC pour les patients de deux à vingt ans. S'il est inférieur au 10^{ème} percentile, le patient est dénutri (192).

Concernant les adultes, on évoque une légère dénutrition lorsque le poids est compris entre 80 et 90% du poids idéal pour l'âge, une dénutrition modérée lorsqu'il atteint 70 à 79% et une dénutrition sévère lorsque le poids est inférieur à 70% du poids considéré comme idéal (192).

L'IMC est là aussi utilisé : un patient adulte est considéré comme dénutri si son IMC est inférieur à 18,5 kg/m² (152). Cependant, l'IMC ne prend pas en compte la composition corporelle c'est-à-dire le taux de masse maigre (le muscle) et le taux de masse grasse, des examens complémentaires sont donc nécessaires comme l'impédancemétrie qui permet d'évaluer le taux de masse maigre (193). Ceci permet de déterminer les conséquences de la dénutrition sur la composition corporelle et donc sur la survie. En effet, une faible masse maigre est synonyme d'un mauvais pronostic car si le corps est faible physiquement, il aura d'autant plus de mal à combattre les infections et à respirer (180).

La composition corporelle peut également être estimée en réalisant une absorptiométrie biphotonique ou encore un pli cutané tricipital, afin de spécifier s'il s'agit d'une perte de la masse maigre ou de la masse grasse, en cas de perte de poids.

D'autres examens cliniques peuvent être réalisés comme l'évaluation de la densité minérale osseuse réalisée par absorptiométrie biphotonique à rayons X (aussi appelée ostéodensitométrie) chez les enfants de huit à dix ans puis tous les uns à cinq ans selon l'âge du premier examen, les résultats de l'examen précédent, la présence de facteurs de risques comme la prise de corticoïdes (180).

Nous retrouvons également la mesure du périmètre crânien chez les plus jeunes enfants (182).

III.5.2 Examens biologiques

Tout d'abord, étant donné que l'insuffisance pancréatique est un facteur très important dans l'origine de la dénutrition, il convient d'expliquer comment est diagnostiqué ce syndrome.

Il faut réaliser le dosage de l'élastase fécale 1 en prélevant un petit échantillon de selles. Une valeur inférieure à 200 µg/g indique une insuffisance pancréatique exocrine. Il est

généralement réalisé lorsque des symptômes liés à une malabsorption font référence à un trouble pancréatique ou en cas de retard de croissance chez l'enfant (194).

Les examens biologiques sont généralement réalisés dès le diagnostic de la mucoviscidose, généralement très tôt dans l'enfance, parfois à la naissance, afin de les compléter si besoin. Ils peuvent ensuite être réalisés en routine annuellement. C'est le cas pour les vitamines A, D et E mais aussi pour le fer (dosage de l'hémoglobine et de l'hématocrite pour dépister une éventuelle anémie par carence martiale). La vitamine K est dosée dès la pose du diagnostic mais aussi lorsque le patient a des symptômes évocateurs d'hémoptysie (émission de sang après un effort de toux), d'hématémèse (émission de sang lors d'un effort de vomissement), ou d'atteinte hépatique.

Le calcium peut éventuellement être dosé chez les patients âgés de plus de huit ans s'il existe des facteurs de risques évocateurs d'une fragilité osseuse. Une ostéodensitométrie est alors associée.

Par ailleurs, l'albumine, protéine représentative du stock total en protéines, peut être dosée en cas de dénutrition ou chez les patients à risque de dénutrition.

Le taux d'acides gras essentiels peut également être dosé notamment en cas de retard de croissance (191).

Ces différents dosages permettent d'évaluer la présence ou non de carences et d'ainsi définir le statut nutritionnel du patient.

III.6 Prise en charge nutritionnelle

Etant donné que la dénutrition affecte 15 à 44% des patients atteints de mucoviscidose, selon l'âge du diagnostic de cette dénutrition et les critères utilisés, la prise en charge nutritionnelle est évidemment indispensable (182).

III.6.1 Besoins énergétiques chez le patient malade

Selon les recommandations européennes, le patient atteint de mucoviscidose a des besoins énergétiques estimés entre 120 et 150% des besoins énergétiques chez les personnes de même âge, même sexe, même taille et en bonne santé (180). Selon les recommandations américaines, les besoins énergétiques estimés sont de l'ordre de 110 à 200% de la normale (188).

Les besoins caloriques sont supérieurs de 1,2 à 1,5 fois les besoins des personnes en bonne santé (180). La dépense énergétique totale pour une journée comprend 60 à 70% de dépense énergétique de repos (DER), 10 à 25% nécessaire à une activité physique ou un travail musculaire et 10% pour la thermogénèse induite par l'alimentation. Ceci correspond ainsi à une équation : dépense énergétique totale = DER x niveau d'activité physique (NAP). Ce niveau d'activité physique est défini selon que l'activité soit faible (x 1,4), moyenne (x 1,6), forte (x 1,8) ou intense (x 2) (195).

Dans la population générale, la moyenne des apports nutritionnels conseillés chez les hommes de 18 à 69 ans est de 2600 kilocalories par jour et chez les femmes du même âge, de 2100 kilocalories par jour (196). Pour les enfants en bonne santé, âgés de 2 à 6 ans, les besoins énergétiques sont de l'ordre de 1500 à 1700 kilocalories par jour (197).

Les apports recommandés en macronutriments pour les personnes atteintes de mucoviscidose diffèrent de ceux chez les personnes en bonne santé, et sont répertoriés dans le tableau ci-dessous (Tab. 6).

Tableau 6. Apports recommandés en macronutriments chez les personnes atteintes de la mucoviscidose et dans la population générale (87, 180).

	Personnes atteintes de la mucoviscidose	Population générale
Lipides	35-40%	30%
Glucides	40-45%	55%
Protéines	20%	15%

C. Villain, travail personnel

Nous pouvons constater que les apports recommandés en lipides et en protéines sont augmentés par rapport à la normale car c'est principalement l'absorption de ces deux macronutriments qui est atteinte. Il faut donc augmenter la quantité journalière en lipides et en protéines pour limiter au maximum leur malabsorption ainsi que leur perte dans les selles.

III.6.2 Régime alimentaire et suppléments

III.6.2.1 Chez le nouveau-né et le nourrisson

Les nouveau-nés ainsi que les nourrissons sont soit allaités soit nourris par laits artificiels. Les recommandations sont dirigées vers l'allaitement, au moins jusqu'à l'âge de six mois. Ceci est valable également dans la population générale. Cependant, il n'existe aucune contre-indication à nourrir son enfant avec un lait artificiel, le principal étant qu'il gagne du poids et qu'il n'ait pas de retard de croissance. Parfois, il peut d'ailleurs être nécessaire d'augmenter les quantités journalières de lait. En cas de cholestase ou de stéatorrhée non contrôlée, il est envisageable d'utiliser des laits artificiels prédigérés et enrichis en triglycérides à chaîne moyenne. D'autre part, si le jeune enfant a subi une résection intestinale ou présente une allergie aux protéines de lait de vache, il est préférable d'employer des laits contenant des protéines hydrolysées.

Si le nourrisson ne gagne pas suffisamment de poids, après conseil diététique, il sera conseillé d'ajouter des suppléments énergétiques (198).

Cependant, les enfants nourris exclusivement au sein n'ont pas leurs apports journaliers en sel, il est nécessaire de les supplémenter à raison de 1 à 2 mmol/kg par jour (pour les enfants de moins de six mois), et jusqu'à 4 mmol/kg en cas de fortes chaleurs, ou de pertes excessives en eau (en cas de transpiration par exemple).

Le nourrisson de moins de 2 ans peut éventuellement être supplémenté en zinc s'il est à risque de carence, comme nous l'avons vu plus haut, à raison de 1 mg/kg/jour (maximum 15 mg/jour) pendant six mois (180).

En cas de carence en vitamines liposolubles, il est nécessaire de supplémenter les nourrissons. Les doses nécessaires sont répertoriées dans le tableau ci-dessous (Tab. 7).

Tableau 7. Supplémentations vitaminiques chez le nourrisson (191).

	Supplémentation
Vitamine A	Dépend du dosage en rétinol
Vitamine D	400-1000 UI/jour
Vitamine E	50 UI/jour pour les nourrissons de moins d'1 an
Vitamine K	0,3-1mg/jour

C. Villain, travail personnel

Concernant la diversification alimentaire, elle est recommandée après quatre mois de vie et idéalement vers six mois, et doit se dérouler de la même façon que pour les nourrissons en bonne santé, l'objectif étant d'avoir une alimentation équilibrée.

III.6.2.2 Chez l'enfant et l'adulte

Pour les enfants âgés de 2 à 5 ans, il est conseillé d'avoir un régime normalement voire hautement dosé en lipides, selon l'évolution de la croissance.

A partir de 5 ans, l'enfant peut nécessiter les mêmes suppléments que les adultes (198). Par exemple, par rapport aux besoins en NaCl, l'enfant comme l'adulte peut avoir besoin de capsules quotidiennes de sel, en plusieurs prises, afin de limiter la carence.

La carence en fer concerne 11% des enfants et plus de la moitié des adultes. Il convient donc dans un premier temps de régler le problème de l'inflammation sous-jacente, et si la carence persiste, il faudra supplémenter (180).

La supplémentation en zinc est nécessaire, en cas de risque de carence, pour une durée de six mois : 15 mg/jour pour les enfants de 2 à 18 ans et 20 mg/jour pour les adultes.

Normalement, les apports quotidiens en calcium permettent de ne pas avoir de carence. Cependant, si c'est le cas, il convient tout d'abord d'augmenter la proportion d'aliments riches en calcium. Si cela ne suffit pas, une supplémentation est envisagée, la quantité étant en fonction de l'âge comme par exemple 800 mg/jour pour les enfants de 4 à 10 ans ou 1000 mg/jour pour les adultes de 18 à 25 ans (191).

La carence en vitamines liposolubles est fréquente chez les patients atteints de mucoviscidose et ayant une insuffisance pancréatique exocrine. Ils sont donc souvent supplémentés (Tab. 8).

Tableau 8. Supplémentations vitaminiques chez l'enfant et l'adulte (191, 198).

	Supplémentation
Vitamine A	4000-10000 UI/jour
Vitamine D	800-4000 UI/jour Dans la limite de 2000 UI/jour pour les enfants de moins de 10 ans
Vitamine E	100-400 UI/jour
Vitamine K	1-10 mg/jour

C. Villain, travail personnel

Ces supplémentations doivent idéalement être prises pendant un repas riche en graisses afin d'optimiser leur absorption.

Chez les enfants et les adultes dénutris, il est important d'augmenter les prises énergétiques soit en majorant les quantités soit en augmentant la fréquence des repas. Il faut privilégier les aliments hautement caloriques avec notamment un régime alimentaire riche en graisses et si besoin, ajouter des collations riches en lipides également. Par contre, il convient de surveiller la quantité d'acides gras saturés ingérés qui peuvent accroître le risque cardiovasculaire.

De plus, il faut augmenter les aliments riches en protéines afin de maintenir sa masse maigre c'est-à-dire ses muscles, mais aussi les aliments riches en acide linoléique afin d'améliorer la croissance ainsi que la survie à long terme.

Un suivi diététique est ainsi obligatoire afin d'être conseillé et de rester le plus possible en bonne condition physique (180).

III.6.3 Extraits pancréatiques

Plus de 90% des nourrissons âgés d'un an atteints de mucoviscidose ont une insuffisance pancréatique. En effet, l'atteinte du pancréas débute généralement *in utero*. Pour cela, l'administration d'extraits pancréatiques est nécessaire afin de combler au maximum le déficit enzymatique (191). Au total, environ 80 à 90% des patients atteints de mucoviscidose ont besoin d'extraits pancréatiques. Les objectifs de cette thérapie sont d'éviter la dénutrition, de limiter les carences notamment en vitamines liposolubles et en acides gras, de contrôler les symptômes liés à la malabsorption des nutriments comme la stéatorrhée, et surtout d'atteindre une croissance normale et de gagner du poids. Afin d'évaluer la stéatorrhée, il est possible de mesurer l'excrétion des lipides dans les selles en calculant le coefficient d'absorption des graisses, ceci peut permettre d'évaluer l'efficacité des extraits pancréatiques.

Ces derniers sont constitués de lipases, d'amylases et de protéases, enzymes permettant d'hydrolyser respectivement les lipides, les glucides et les protéines. Ils sont utilisés depuis les années 1930, sont d'origine porcine et vont avoir pour rôle de remplacer l'activité enzymatique pancréatique chez les personnes ayant la mucoviscidose (199).

Généralement, les médecins suivent les recommandations scientifiques afin de doser les extraits pancréatiques. En effet, il est difficile d'évaluer la dose idéale en fonction de la sévérité de l'insuffisance pancréatique exocrine et en fonction des repas. Ils vont plutôt s'appuyer sur l'évolution de la croissance et des symptômes liés à la malabsorption (191). Les enzymes pancréatiques sont dosées en fonction de l'âge du patient et du pourcentage de lipides contenus dans les différents repas. L'unité internationale (UI) des extraits pancréatiques est l'unité lipase (188).

L'enveloppe de cette thérapie est gastro-résistante afin que les enzymes ne soient pas inactivées par le pH acide de l'estomac (191). Elles sont sous forme de microsphères et préfèrent un environnement plutôt alcalin comme le duodénum où elles y sont activées, avec la condition que le pH soit supérieur à 5,5. Ces particularités leur permettent de se mélanger de façon uniforme avec le chyme et d'avoir une activité optimisée (199). Afin de renforcer leur efficacité, il est possible d'associer des médicaments permettant de limiter l'acidité gastrique comme les inhibiteurs de la pompe à protons ou les antagonistes des récepteurs H2 (194).

Idéalement, les extraits pancréatiques doivent être ingérés environ dix à vingt minutes avant les différents repas ou collations (199).

La dose initiale, chez les nourrissons, est de 2000 UI pour cent millilitres de lait. Elle est ensuite progressivement augmentée en cas de non prise de poids ou de présence de symptômes liés à la malabsorption (200). Pour les nourrissons de moins d'un an, les doses ne dépassent généralement pas 2500 UI/kg et par repas, avec un maximum de 10 000 UI/kg par jour. Pour ceux âgés de plus d'un an, on débute entre 500 et 2500 UI par kilogramme par repas, avec un maximum de 2500 UI/kg par repas et également 10 000 UI/kg par jour. Pour les collations, la dose est réduite de moitié par rapport à celle d'un repas. Ces doses sont également valables pour les adultes (191).

Pour les nourrissons, la prise est souvent difficile car les granulés, forme utilisée chez les plus jeunes, sont mis dans une cuillère de lait. Il est donc fortement conseillé, lorsque la diversification alimentaire a été mise en place, d'utiliser des aliments acides comme la compote de pomme afin d'améliorer l'observance (180). Pour les enfants plus âgés, les capsules gastro-résistantes peuvent être ouvertes et mélangées également à un aliment acide (201). Les granules ne doivent en aucun cas être croquées (191).

Les effets indésirables sont rares. Néanmoins, on peut retrouver des sténoses coliques chez les moins de 12 ans, de mécanisme inconnu. C'est ce que l'on appelle une colopathie fibrosante. Ceci peut survenir en cas d'ingestion d'une grande quantité d'enzymes : plus de 6000 UI/kg par repas sur une durée supérieure à six mois (194). La dose ingérée doit donc être réduite (201).

Concernant le suivi de l'efficacité des extraits pancréatiques, il se fait tous les trois mois chez les enfants et adolescents et tous les six mois pour les adultes (180).

III.6.4 Compléments nutritionnels oraux

Malgré l'ingestion d'aliments hautement caloriques, il se peut que le statut nutritionnel ne soit pas convenable et que l'enfant ne prenne pas de poids. Pour cela, les médecins peuvent décider d'ajouter des compléments nutritionnels oraux afin d'augmenter l'apport calorique journalier et par conséquent, la prise de poids, synonyme d'une évolution favorable de la

croissance et d'une amélioration de la survie. Ils sont en effet hypercaloriques et hyperprotéinés et se présentent sous forme de boissons lactées ou de jus aux parfums variés (202). Ils ne remplacent cependant pas un repas et doivent être préférentiellement prescrits sur du court terme (180).

Leur efficacité est plutôt mal démontrée ce qui fait que ces compléments ne sont pas constamment conseillés (182).

III.6.5 Place de la nutrition entérale et de la nutrition parentérale

Lorsque la prise d'aliments hautement caloriques et l'ajout de compléments nutritionnels oraux ne suffisent pas à maintenir un bon statut nutritionnel, que le patient ne prend pas de poids ou en perd et que ceci s'associe à une dégradation de la fonction pulmonaire, il convient de favoriser dans un premier temps la nutrition entérale. C'est donc le cas lorsque le patient est en dénutrition modérée voire sévère (194).

La nutrition entérale peut se présenter sous deux façons, la sonde naso-gastrique, qui va du nez jusqu'à l'estomac, ou la gastrostomie, où l'alimentation va alors directement dans l'estomac. La gastrostomie est la plus largement utilisée et préférée pour du long terme (180). Ces deux types de sondes peuvent tout de même présenter quelques effets indésirables, qui sont mineurs et pouvant être traités. La sonde naso-gastrique peut se déplacer en cas de toux, peut nécessiter d'être remplacée fréquemment si elle se bouche, et peut irriter le nez. Quant à la gastrostomie, elle peut provoquer des douleurs après la pose, mais aussi des fuites et des infections autour de la stomie. Des effets gastro-intestinaux peuvent également survenir.

La nutrition entérale peut s'administrer en continu, pendant la nuit, pour la gastrostomie (mais avec des risques majorés de reflux gastro-œsophagien et de vomissements), ou en bolus au cours de la journée (203).

Afin de favoriser l'absorption des nutriments, les extraits pancréatiques sont, ici aussi, administrés. Cependant, sous forme de gélules gastro-résistantes, ils doivent être pris obligatoirement par voie orale car ils risquent de boucher la sonde. Pour les comprimés, il faut les écraser et les ajouter aux poches de nutrition. Néanmoins, les recommandations pour les extraits pancréatiques ne sont pas claires car il est également possible de prendre une partie de la dose d'enzymes en début de bolus et une à la fin (191).

Par ailleurs, il est important de préciser que ces techniques ne sont pas forcément bien acceptées psychologiquement par les patients (204).

Concernant la nutrition parentérale, elle n'est que très rarement employée car il s'agit d'un traitement lourd, cher, et pouvant entraîner des effets indésirables comme le risque d'infections (182). Cette technique d'alimentation utilisant les voies veineuses peut être utilisée lorsque le patient fait des cures d'antibiotiques par voie intraveineuse. Dans ce cas, on utilise également les veines pour l'apport de nutriments. Elle est utilisée en derniers recours lorsque la nutrition entérale n'est pas envisageable, en cas de chirurgie intestinale (180), et en cas de préparation à une greffe pulmonaire (204).

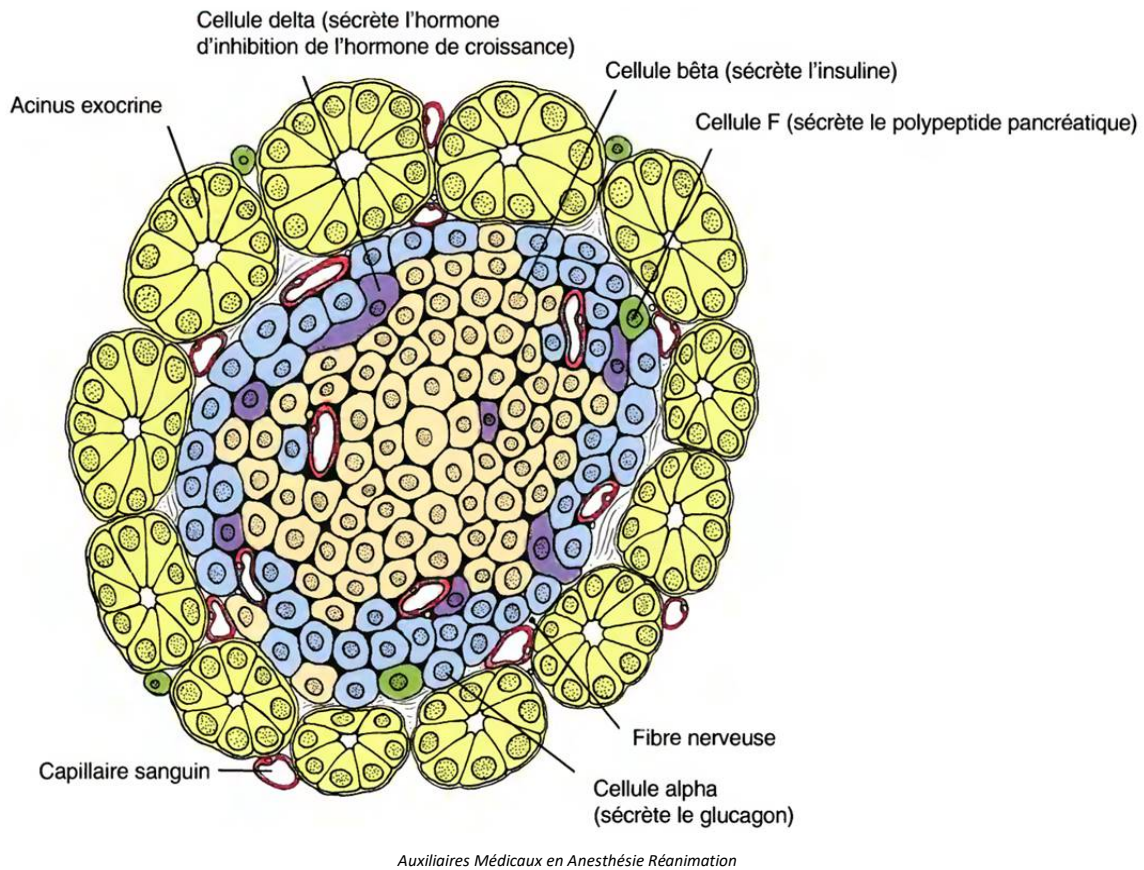
III.7 Insuffisance pancréatique endocrine

III.7.1 Physiopathologie

Les îlots de Langerhans sont comme nous l'avons déjà évoqué, les représentants du pancréas endocrine, ils reflètent 1 à 2% d'un pancréas adulte. Ils sont majoritairement retrouvés au niveau de la queue pancréatique. Ce sont des amas de forme arrondie comportant des capillaires fenêtrés (Fig. 24) dans lesquels les hormones peuvent être déversées (205).

Les îlots de Langerhans comportent quatre types cellulaires. Les cellules β , sécrétrices d'insuline, sont majoritaires et représentent environ 70% des îlots. On peut décompter également environ 20% de cellules α , sécrétant le glucagon, 5 à 10% de cellules δ , à l'origine de la somatostatine, ainsi que quelques cellules PP (1 à 2%) produisant le polypeptide pancréatique (205).

Figure 24. Schéma représentant un îlot de Langerhans entouré de nombreux acini (206).



Il convient dans un premier temps de rappeler que le pancréas endocrine intervient dans l'homéostasie du glucose, source d'énergie importante pour le corps humain pouvant être stocké dans le foie et les muscles squelettiques, sous forme de glycogène, ou transformé en triglycérides afin d'être stocké dans le tissu adipeux. Les hormones issues des îlots de Langerhans vont de ce fait agir sur le stockage ainsi que sur la libération du glucose dans le sang (207).

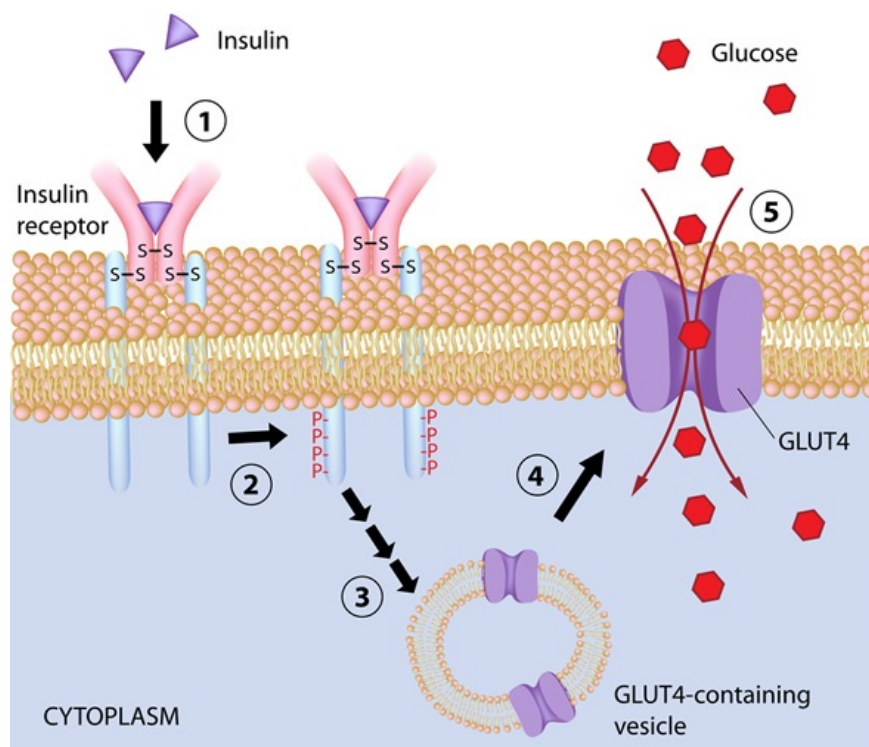
Tout d'abord, les cellules α interviennent lorsque le taux de glucose sanguin est faible, par exemple en cas de jeûne ou d'exercice physique prolongé. Dans ce cas, le glucagon est libéré dans la circulation sanguine. En se fixant sur des récepteurs hépatiques, il va stimuler la glycogénolyse, qui est la voie métabolique correspondant à la transformation du glycogène en glucose. La gluconéogenèse permet également de reconstituer du glucose, à partir des acides aminés, mais également à partir des triglycérides qui vont être lysés en acides gras et glycérol (on appelle cette étape la lipolyse). Le glycérol se rend ensuite dans le foie où il va être converti en glucose (207). Ces différentes étapes se produisent sous l'action d'enzymes

et comprennent de multiples intermédiaires avant de former du glucose (208). Ceci a donc pour but d'augmenter la glycémie.

Concernant l'insuline, cette hormone intervient en cas d'hyperglycémie, comme après un repas par exemple. Elle est libérée dans la circulation sanguine suite à une dépolarisation des cellules β , une augmentation intracellulaire de calcium, et grâce à la glycolyse. Cette voie métabolique utilise le glucose circulant afin de le transformer en pyruvate et de libérer de l'ATP, source importante d'énergie.

L'insuline va ensuite se diriger vers les organes ayant des récepteurs à l'insuline, comme le foie, les muscles ou le tissu adipeux par exemple (209). De là, après stimulation d'un récepteur à tyrosine kinase et après phosphorylations de nombreux substrats, l'insuline va initier le mouvement de vésicules contenant des transporteurs de glucose (GLUT) afin de les diriger vers la membrane cellulaire. Les vésicules y fusionnent, les GLUT sont alors au niveau de la membrane. Le glucose va ensuite diffuser à travers les GLUT vers l'intérieur de la cellule (Fig. 25) (207).

Figure 25. Action de l'insuline sur la captation du glucose de la circulation sanguine vers les organes (210).



Cette rentrée de glucose permet de fournir de l'énergie aux organes pour leur fonctionnement. Les organes peuvent également stocker le glucose, sous forme de glycogène dans le foie et les muscles (il s'agit de la glycogénogénèse) (207). L'insuline favorise aussi la synthèse protéique en augmentant la captation d'acides aminés par les organes, ainsi que la lipogénèse au niveau des adipocytes et du foie, correspondant à la synthèse de triglycérides à partir d'acides gras (208), et la formation de lipoprotéines. D'autre part, l'insuline inhibe les voies cataboliques, c'est-à-dire les voies stimulées par le glucagon (209).

Il est important de spécifier que les incrétines sont des hormones synthétisées au niveau de l'intestin grêle qui favorisent également la libération d'insuline en réponse à une augmentation du glucose dans le sang. On peut nommer le *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) et le *glucose-dependent insulintropic polypeptide* (GIP) (209).

La somatostatine, issue des cellules δ , a pour rôle d'inhiber la sécrétion d'insuline en se liant à des récepteurs spécifiques sur les cellules β . Elle induit, de ce fait, une repolarisation de la cellule et une diminution de l'influx de calcium dans la cellule, empêchant alors la libération de l'hormone hypoglycémisante. Elle inhibe également la libération de glucagon, ceci ayant pour effet de réguler les sécrétions de ces deux hormones et d'éviter des libérations excessives (209). La somatostatine n'est pas uniquement sécrétée par le pancréas endocrine, elle est aussi sécrétée par l'hypothalamus, les intestins ou l'estomac (207).

Quant au polypeptide pancréatique, il aurait un rôle dans la régulation des sécrétions pancréatiques (209), mais son mécanisme d'action n'est pas totalement élucidé (211).

Nous allons pouvoir expliquer, maintenant que nous avons expliqué les fonctions du pancréas endocrine dans les conditions normales, l'insuffisance pancréatique endocrine.

L'atteinte endocrine est corrélée à l'atteinte exocrine ayant pour conséquence une fibrose du pancréas. Elle se traduit dans un premier temps par une intolérance au glucose puis par l'apparition d'un diabète. L'intolérance glucidique perdure longtemps avant que le diabète ne se déclare (212). Elle concerne environ un tiers des patients atteints de mucoviscidose (213).

Progressivement, un diabète apparaît, avec souvent, aucun symptôme particulier, chez une personne de poids normal ou dénutrie. Le pic de survenue se situe vers l'âge de la majorité/chez le jeune adulte (212). Ce diabète est différent des diabètes bien connus de type I et de type II puisqu'il regroupe des caractéristiques des deux types (214). 10% des patients sont concernés par cette pathologie avant l'âge de 20 ans et 50% des patients, après 30 ans. Ce diabète est donc très fréquent, et d'autant plus si le patient présente déjà une insuffisance pancréatique exocrine (213). Il multiplie par 1,8 le risque d'atteinte respiratoire et est d'ailleurs lié à une altération de la fonction respiratoire avec diminution du VEMS et de la capacité vitale forcée (CVF) et augmentation des exacerbations. Le diabète majore également le risque de survenue d'infections (212).

Nous pouvons observer une diminution de la sécrétion d'insuline ainsi qu'une insulino-résistance. En effet, la protéine CFTR mutée aurait un rôle dans la dysfonction des cellules β et dans la diminution de la masse cellulaire. Il a été constaté que la protéine CFTR a un rôle dans la régulation de la sécrétion d'insuline, l'exocytose de l'insuline mais aussi dans la dépolarisation de la membrane cellulaire avec l'altération des échanges ioniques. Elle augmenterait aussi l'apoptose cellulaire conduisant à la destruction des îlots de Langerhans. Le stress oxydatif, largement présent en cas de mucoviscidose, participe également à la perte des cellules β fonctionnelles. Cependant, la contribution de la protéine CFTR dans l'atteinte du pancréas endocrine n'est pas entièrement clarifiée (214).

D'autre part, l'inflammation chronique de l'organisme ainsi que les infections récurrentes et les cures de corticoïdes contribuent à l'apparition de l'insulino-résistance.

Il a, par ailleurs, été constaté une diminution des incrétines GIP et GLP, provoquant des hyperglycémies post-prandiales, spécifiques du diabète de la mucoviscidose. L'hyperglycémie à jeun est beaucoup plus rare (212).

Enfin, nous avons une diminution de la sécrétion du glucagon, accentuant l'atteinte endocrine (213).

Le diagnostic de l'insuffisance pancréatique endocrine est posé suite à l'examen de l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) qui consiste en l'ingestion de 75 grammes de glucose et la mesure de la glycémie au début de l'examen et une deuxième mesure, deux heures après. Ce test est réalisé annuellement dès l'âge de 10 ans et est l'examen de référence du diabète lors du suivi de la mucoviscidose (213). L'intolérance glucidique est constatée

quand la glycémie est comprise entre 1,4 et 2 grammes par litre. On évoque un diabète dès lors que la glycémie dépasse 2 grammes par litre (212). De plus, même si les symptômes sont rares, on peut avoir un retard de croissance, de puberté et une aggravation au niveau respiratoire (213). Les conséquences tardives sont surtout microangiopathiques (au niveau rénal le plus souvent, en lien avec la prise régulière d'antibiotiques) car malheureusement, le patient décède des complications respiratoires avant d'avoir des atteintes macrovasculaires comme au niveau cérébral ou cardiovasculaire (212).

III.7.2 Traitement

Le traitement du diabète lié à la mucoviscidose repose essentiellement sur l'administration sous-cutanée d'insuline, les médicaments par voie orale n'étant pas recommandés (215).

Il est important que le patient ait un suivi régulier, tant sur le plan endocrinologique que, comme nous l'avons déjà décrit, sur le plan nutritionnel. Le patient suit un régime hypercalorique et hyperglucidique avec des collations, à cause de l'insuffisance pancréatique exocrine qui l'atteint fréquemment. De ce fait, il doit poursuivre ce régime et limiter au maximum les sucres rapides, qui font augmenter rapidement la glycémie (215).

Il existe différentes formes d'insuline, les dites « rapides » administrées au moment du repas si le patient a des hyperglycémies post-prandiales et les dites « lentes » s'il y a des hyperglycémies à jeun (212) (glycémie supérieure à 1,26 gramme par litre (215)), à administrer le soir. Le patient doit apprendre à gérer ses injections d'insuline et doit les adapter en fonction de ses repas. C'est pour cela qu'il existe également le système de pompe à insuline qui est directement reliée, via à un cathéter, à la couche sous-cutanée et permet de faire des bolus d'insuline rapidement. Nous comprenons ainsi que le patient devra procéder à des auto-contrôles de sa glycémie (212).

L'activité physique doit, d'autre part, toujours être envisagée car elle est bénéfique pour l'organisme, tant sur le côté respiratoire que digestif. Elle majore, de plus, l'efficacité de l'insuline (212).

Pour finir, des études sur les possibles greffes de cellules pancréatiques endocrines, des îlots de Langerhans associées à des greffes pulmonaires, chez le patient très atteint, sont actuellement en cours, et permettraient d'améliorer l'insulino-sécrétion (212). Néanmoins, l'administration sous-cutanée d'insuline sera tout de même indispensable, en plus petites quantités (213). Ceci peut être dû à la prise d'immunosuppresseurs (212) comme les

corticoïdes par exemple, qui, de par leurs effets indésirables (augmentation de la glycémie et augmentation du risque d'infections) peuvent engendrer à nouveau une insulino-résistance.

III.8 Pancréatite

Les patients disposant de mutations plus légères de la protéine CFTR, c'est-à-dire de classe IV ou V, sont particulièrement prédisposés à être « suffisants pancréatiques » (par opposition à l'insuffisance pancréatique). Ils ont d'ailleurs plus de risques de développer une pancréatite (risque de 10,3%) par rapport aux insuffisants pancréatiques (risque de 0,5%) (40). La pancréatite est une inflammation du pancréas et peut être aiguë (elle survient alors par épisodes (139)) ou chronique (40). Elle peut être à l'origine de la destruction progressive de l'organe (139) par autodigestion à cause de l'activation précoce des enzymes digestives. Elle survient, le plus souvent, à l'adolescence ou à l'âge adulte. Concernant les symptômes, la pancréatite est caractérisée par la survenue de fortes douleurs abdominales pouvant être accompagnées de vomissements (216).

Le patient en « suffisance pancréatique » peut développer une pancréatite chronique, pouvant majorer le risque d'apparition d'une insuffisance pancréatique et/ou d'un diabète caractéristique de la mucoviscidose. Ceci explique que le dosage de l'élastase fécale, test diagnostique de l'insuffisance pancréatique, doit être réalisé annuellement (40).

D'autre part, un des critères diagnostiques est l'augmentation de l'amylase et/ou de la lipase (trois fois la norme). On peut aussi utiliser l'imagerie (216).

A propos du traitement de la pancréatite, il est basé sur une hydratation et l'administration d'analgésiques. La consommation d'alcool ainsi que le tabagisme sont à éviter afin de ne pas aggraver l'atteinte pancréatique (147, 216).

III.9 Atteinte hépato-biliaire

III.9.1 Physiopathologie et diagnostic

Il est important de rappeler dans un premier temps que le foie et la vésicule biliaire sont étroitement liés. La bile, nécessaire à la digestion des aliments, est sécrétée par les

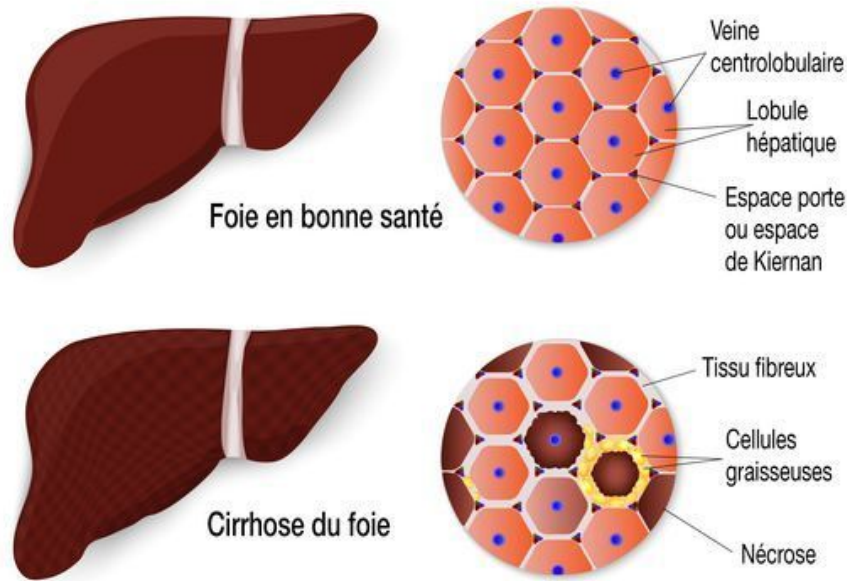
hépatocytes, est drainée par les canalicules biliaires qui eux-mêmes se déversent dans les canaux biliaires, jusqu'au duodénum (Fig. 15). Elle est stockée dans la vésicule biliaire.

L'atteinte hépatique survient le plus fréquemment dans l'enfance (217). En effet, elle concerne 30 à 40% des enfants de moins de 12 ans (218). Un tiers des adultes est également affecté (217). L'atteinte hépato-biliaire est la troisième cause de mortalité en cas de mucoviscidose, après l'atteinte respiratoire et les complications post-greffe. Elle représente environ 2,5 à 5% de la mortalité globale liée à la mucoviscidose (219).

La protéine CFTR se situe au niveau de la surface apicale des cellules épithéliales biliaires (aussi appelées cholangiocytes). Elle va accentuer la sécrétion des chlorures dans la lumière des canaux biliaires en plus de celle engendrée par un échangeur d'ions $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$. Elle permet alors d'augmenter la fluidité de la bile et de la rendre alcaline (220).

La protéine CFTR mutée engendre une augmentation de la viscosité de la bile (139) et, par conséquent, sa stagnation (220), qui, en s'ajoutant à une accumulation de protéines et de mucus, vont obstruer les canalicules biliaires (221). L'inflammation chronique s'ajoute à ce tableau (219). Cette obstruction des voies biliaires provoque, par conséquent, une fibrose périportale (218). On peut également voir survenir une stéatose, qui est une accumulation de graisses dans le foie. La stéatose est généralement bénigne et est principalement due aux carences nutritionnelles liées à l'insuffisance pancréatique exocrine (carence en acides gras essentiels et altération du métabolisme des phospholipides) (221). A ce stade, le patient est asymptomatique. Cependant, la fibrose peut progressivement s'étendre et engendrer une cirrhose biliaire focale (Fig.26), lorsque seulement certains foyers lobulaires sont atteints et dégénérer en cirrhose multilobulaire si elle s'étend davantage (139).

Figure 26. Aspect d'un foie atteint de cirrhose par rapport à un foie sain (222).



Doctissimo

La cirrhose résulte de l'inflammation chronique, de la stéatose et de l'accumulation de tissu fibreux (218). Les lobules hépatiques vont alors nécroser. On comprend ainsi que cette atteinte est irréversible.

C'est à ce stade, plutôt tardif, que d'autres symptômes peuvent apparaître tel une hépatomégalie du lobe gauche, signifiant que le foie est plus gros, et dans le cas présent, plus dur, présentant des nodules et ayant des contours irréguliers (218). Le diagnostic de cirrhose est souvent posé avant l'âge de 10 ans (139).

La cirrhose peut elle-même se compliquer et provoquer une hypertension portale (217) (augmentation anormale de la pression dans la veine porte (223)) pouvant être à l'origine d'hémorragies digestives mettant en danger le pronostic vital (218), et plus tardivement, une insuffisance hépatocellulaire, signifiant que le foie n'assure plus correctement ses fonctions (217).

En effet, l'hypertension portale peut entraîner la formation de varices œsophagiennes et de varices gastriques, qui sont des veines très fragiles car très dilatées et pouvant saigner (218).

La cirrhose a également d'autres conséquences : elle favorise davantage la dénutrition de par l'accentuation de la malabsorption des lipides et par la perte protéique (218). En effet, en temps normal, le foie participe au métabolisme des macronutriments. La sécrétion de la bile

permet la digestion des lipides qui vont ensuite être stockés dans le foie puis transformés et redistribués dans l'organisme en cas de besoins. De même, le foie peut stocker les acides aminés issus d'un repas et synthétiser des protéines (224). Ceci accumulé, par exemple, à une insulino-résistance et à une insuffisance pancréatique exocrine, la dénutrition est inévitable.

Il convient d'ajouter que les manifestations des voies hépato-biliaires sont multiples et varient d'un individu à l'autre, rendant le diagnostic difficile à poser (219). Il n'y a cependant aucune corrélation entre le génotype de la mucoviscidose et le phénotype (221). Nous retrouvons, par contre, plusieurs facteurs de risque d'une atteinte hépatique tel qu'un iléus méconial, une insuffisance pancréatique et des mutations sévères de la protéine CFTR (217).

Les recommandations européennes posent le diagnostic d'une atteinte hépatique à partir d'au moins deux critères parmi les suivants :

- Présence d'une hépatomégalie ou d'une splénomégalie (rate hypertrophiée) ;
- Augmentation des enzymes hépatiques sur au moins trois dosages réalisés sur une période d'un an ;
- Signes distinctifs à l'échographie d'une cirrhose, d'une hypertension portale et/ou d'anomalies des voies biliaires (219).

Il convient évidemment d'exclure les autres causes hépatiques si l'on remarque une augmentation des enzymes hépatiques que sont les transaminases ASAT (aspartate aminotransférase) et ALAT (alanine aminotransférase), les GGT (gamma-glutamyltransférase) et les PAL (phosphatase alcaline). Cependant, l'élévation de ces enzymes, qui peut être plus ou moins élevée, n'est pas corrélée à la gravité de la fibrose (218).

Les tests non invasifs sont privilégiés (217). L'échographie du foie est un examen particulièrement sensible, par rapport aux examens cliniques et biologiques. En cas de doute sur des lésions ou sur les anomalies biliaires, on réalise un scanner ou une IRM (imagerie par résonance magnétique) (218).

Un examen clinique et biologique ainsi qu'une échographie hépatique doivent être réalisés une fois par an chez les enfants atteints de mucoviscidose.

En cas de cirrhose avec splénomégalie et/ou des signes d'hypersplénisme (thrombopénie et leucopénie), il convient d'effectuer une fibroscopie œsogastrique afin de déterminer s'il y a des varices œsophagiennes et/ou gastriques. En cas d'absence de varices, l'examen est pratiqué tous les deux à trois ans et en cas de présence, tous les ans, afin de suivre leur évolution (218).

En cas de doute au diagnostic, un FibroScan® (aussi appelé élastométrie impulsionnelle) peut être réalisé (219), il s'agit d'un examen non invasif permettant d'évaluer si le patient a une fibrose et/ou une stéatose, en fonction de la dureté du foie et de l'atténuation ultrasonore (225). La biopsie, examen invasif, n'est pas recommandée (220).

III.9.2 Prise en charge

L'acide ursodésoxycholique (Ursolvan®) est le traitement de choix dans l'atteinte hépatique. Il s'agit d'un acide biliaire hydrophile et cholérétique qui va permettre de diminuer la rétention biliaire (218) en améliorant la fluidité et en modifiant l'hydrophobie de la bile (220). Il doit être prescrit précocement car il va également retarder les complications et améliorer l'histologie du foie (217). Il n'a aucun effet sur les complications biliaires (139). La dose initiale est de 20 milligrammes par kilogramme de poids de corps en deux ou trois prises et peut être augmentée à 25 milligrammes par kilogramme (218). Aucun effet indésirable à long terme n'a été reporté (221).

D'autre part, les anti-inflammatoires tout comme l'acide salicylique sont formellement contre-indiqués en cas d'atteinte hépatique car ils peuvent provoquer des hémorragies. Il est fortement recommandé d'être vacciné contre les hépatites A et B. Concernant les varices œsophagiennes de grade 2 et plus, à fort risque de saignement, il convient de procéder à des ligatures élastiques (221).

La prise en charge nutritionnelle est également importante, le patient doit augmenter ses apports caloriques tout en gardant au maximum une alimentation équilibrée. Cependant, la supplémentation en sel peut entraîner le développement d'ascite (accumulation de liquides riches en protéines dans la cavité péritonéale (226)), en cas de cirrhose ayant provoqué une hypertension portale (221).

La gastrostomie, méthode de nutrition entérale pouvant être employée chez les patients atteints d'insuffisance pancréatique exocrine, n'est pas recommandée en cas d'atteinte hépatique sévère car elle peut être à l'origine d'hémorragies (221).

Pour conclure sur la prise en charge de l'atteinte hépato-biliaire, la transplantation hépatique est difficilement envisageable car de nombreux facteurs peuvent l'en empêcher comme une fonction respiratoire très altérée ou un mauvais statut nutritionnel (139). Les complications hémorragiques sont également à prendre en compte. Parfois, une double transplantation peut être considérée : pulmonaire et hépatique (220). Le rapport bénéfices/risques (complications post-greffe, traitement immunosuppresseur...) est alors fortement pris en compte.

III.10 Manifestations gastro-intestinales

III.10.1 Reflux gastro-œsophagien

Cette atteinte est fréquente chez les patients atteints de mucoviscidose (Tab.4). Plusieurs facteurs de risques rentrent en compte :

- La kinésithérapie respiratoire ;
- La diminution du pH gastrique ;
- Une toux chronique ;
- L'altération de la motilité intestinale ;
- Les périodes de relaxations inappropriées du sphincter inférieur de l'œsophage ;
- Le ralentissement du péristaltisme œsophagien et de la vidange gastrique.

Ces facteurs favorisent ainsi la remontée d'acide gastrique pouvant être à l'origine de brûlures à l'estomac, de douleurs thoraciques, d'odynophagie (douleur à la déglutition), de dysphagie (difficulté à ingérer des aliments), de toux... mais le reflux peut aussi être asymptomatique (40, 147).

Cependant, le reflux gastro-œsophagien peut participer au déséquilibre de la balance énergétique en diminuant les ingesta. La dénutrition qui peut en résulter provoque à son tour

une altération de la fonction respiratoire (139). Il a d'ailleurs été supposé qu'il y aurait une corrélation entre le reflux gastro-œsophagien et la fonction respiratoire (147).

Le traitement de choix est la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons qui vont diminuer la production d'acide gastrique et ainsi diminuer l'inconfort (40). Dans de rares cas sévères, la chirurgie peut être envisagée (139). Elle consiste en une fundoplicature par laparoscopie permettant de corriger la dysfonction du sphincter inférieur de l'œsophage. On utilise alors la grosse tubérosité (ou fundus, partie haute de l'estomac) afin de reconstruire un sphincter fonctionnel (227).

III.10.2 Constipation

Il s'agit également d'une atteinte très commune chez les patients atteints de mucoviscidose. L'accumulation de selles due à la diminution du transit débute au niveau du colon sigmoïde, c'est-à-dire dans la partie se situant juste avant le rectum (147). Des douleurs abdominales, des flatulences ainsi qu'une perte de l'appétit sont des symptômes courants (40).

Le diagnostic se fait généralement sur le contexte clinique, avec une palpation abdominale (139). Il convient, de ce fait, si la constipation perdure, d'employer des laxatifs osmotiques, d'y associer un apport supplémentaire en fibres et de bien s'hydrater (40).

III.10.3 Syndrome d'obstruction intestinale distale

Ce syndrome est spécifique de la mucoviscidose. Il peut apparaître à tout âge (40) et concerne 10 à 20% des patients ayant la mucoviscidose (139). 90% des patients ayant un syndrome d'obstruction intestinale distale ont une insuffisance pancréatique tandis que 50% ont eu un iléus méconial.

Il s'agit d'une obstruction fécale complète ou incomplète (40) débutant au niveau de l'iléon terminal qui va ensuite s'étendre. Plus précisément, ce syndrome correspond à une accumulation de selles visqueuses et granitées, formant une masse, et adhérant fortement à la muqueuse intestinale (147) qui est épaissie. Au niveau de la fosse iliaque droite (139), l'abdomen est alors distendu et très douloureux. Des vomissements, des flatulences, une constipation ainsi qu'une diminution de l'appétit peuvent compléter ce tableau (40).

Plusieurs facteurs de risques sont susceptibles de contribuer à son apparition comme une dysmotilité intestinale, une inflammation intestinale, une malabsorption des graisses ainsi qu'un défaut de sécrétion hydrique et ionique.

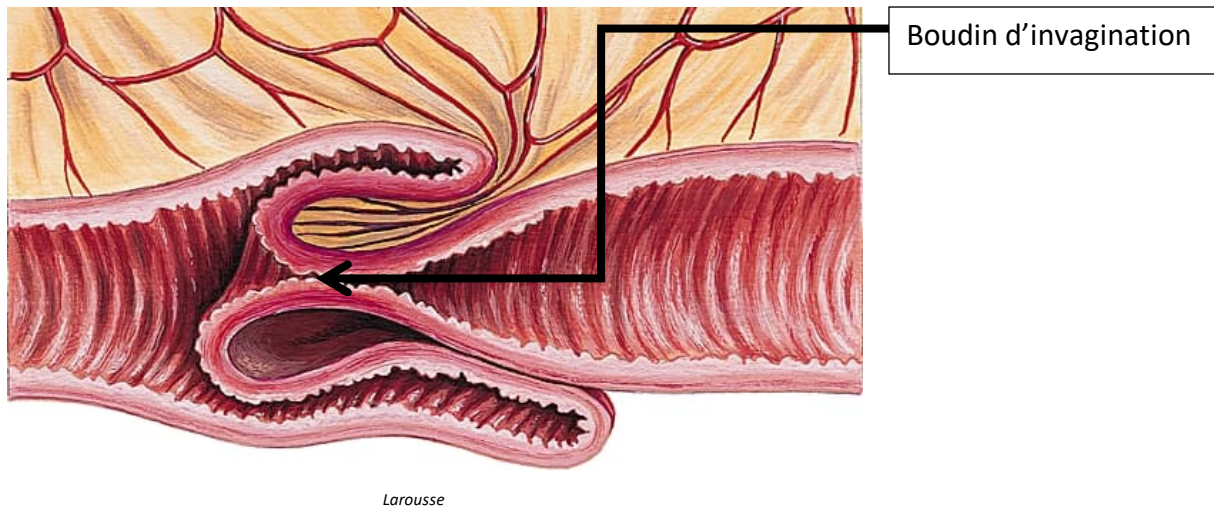
Le diagnostic repose sur la clinique et une radiographie permet de constater la masse fécale. En cas de syndrome d'obstruction intestinale distale incomplète, le traitement consiste en l'administration de laxatifs osmotiques, à base de polyéthylène glycol (40), permettant d'hydrater les selles afin d'en faciliter leur évacuation (228). Une hydratation par voie intraveineuse peut également être nécessaire (40). Si les laxatifs ne suffisent pas à désobstruer l'intestin, une solution de polyéthylène glycol iso-osmotique peut être employée (139), qui est utilisée généralement lors des préparations aux examens endoscopiques. Un lavement à la Gastrografine® (mégлумine amidotrizoate et sodium amidotrizoate), un produit de contraste pouvant aussi être à visée diagnostique (229), peut être pratiqué en seconde intention (139). Lorsque l'obstruction de l'intestin est complète, on ne perçoit aucun son à l'auscultation et le patient peut avoir de nombreux vomissements. Dans ce cas, une sonde nasogastrique peut être installée. On fait appel à la chirurgie en dernier recours (40).

La prévention repose sur une bonne hydratation ainsi que sur l'optimisation du traitement par extraits pancréatiques de l'insuffisance pancréatique exocrine (139).

III.10.4 Invagination intestinale aiguë

L'invagination intestinale est fréquente chez l'enfant et surtout chez le nourrisson (230), et plus rare chez l'adulte (231). Elle est généralement découverte fortuitement lors du bilan annuel comprenant une échographie abdominale (232). L'invagination peut impliquer à la fois l'iléon et le cæcum (231). Elle correspond à un retournement dit en doigt de gant. Un segment intestinal pénètre dans le segment intestinal suivant, ce qui induit la formation d'un boudin d'invagination (230) (Fig.27).

Figure 27. Invagination intestinale aiguë (233).



L'invagination peut provoquer une compression des vaisseaux, impliquant un risque d'ischémie, voire de nécrose, mais aussi d'hémorragie de la muqueuse intestinale. La compression des nerfs est à l'origine de fortes douleurs abdominales. Il s'agit d'une urgence. Le diagnostic se fait lors de la palpation du boudin et l'échographie permet de confirmer (230). Le mucocèle appendiculaire, que nous développerons par la suite, peut être un facteur favorisant (232). Il peut s'agir également d'une complication du syndrome d'obstruction intestinale distale ou d'un cancer colorectal. Une coloscopie est parfois réalisée afin d'éliminer une cause tumorale (231). Concernant le traitement, il repose sur un lavement avec produit de contraste en première intention. S'il s'agit d'une forme plus compliquée ou après échec du lavement, la chirurgie est indispensable (230).

III.10.5 Atteintes appendiculaires

Le mucocèle appendiculaire correspond à une accumulation de mucus épaissi au niveau de l'appendice qui, par conséquent, va se distendre. Cette quantité anormale de mucus peut s'étendre jusqu'au cæcum (232). A l'échographie abdominale, qui doit être réalisée annuellement (182), nous observons de ce fait un appendice distendu (139) ainsi qu'une obstruction de la lumière de cette excroissance (182). Des douleurs abdominales aiguës sont récurrentes (139) mais il peut également être asymptomatique et demeurer stable (232). Le traitement fait appel à la chirurgie : une appendicectomie est envisagée ainsi qu'une ablation de la collerette cæcale afin de limiter les récives (139).

L'appendicite concerne 1 à 2% des patients ayant la mucoviscidose. Elle est moins fréquente que dans la population générale et le diagnostic est souvent retardé de par la présence de symptômes non spécifiques (douleurs abdominales). Cependant, les patients mucoviscidosiques sont plus à risques de complications comme un abcès appendiculaire ou une perforation. La prise en charge comprend, de ce fait, une antibiothérapie ainsi qu'une appendicectomie (231).

III.10.6 Prolapsus rectal

Le prolapsus rectal est relativement rare, on le retrouve chez moins de 5% des patients. Il est provoqué par un effort trop important lors de la défécation (40). Il correspond à une descente du rectum en dehors de l'anus. La muqueuse rectale est alors visible de l'extérieur (234). Les facteurs favorisants sont la constipation, la diarrhée, l'effort de toux ainsi que la malnutrition (139). Le prolapsus peut être temporaire et ainsi se résorber mais il peut parfois nécessiter une intervention chirurgicale (234).

III.10.7 Autres pathologies

Nous pouvons citer la colite à *Clostridium difficile*, une bactérie libérant des toxines dans les intestins. Ceci peut être causée par l'administration récurrente d'antibiotiques et des hospitalisations fréquentes, qui peuvent alors dénaturer la flore intestinale et favoriser l'apparition du germe. Le patient peut être asymptomatique (231) ou ressentir de fortes douleurs abdominales et être atteint de diarrhée sévère. Par conséquent, la recherche de toxines doit être envisagée (232). Un traitement par antibiotiques est alors instauré. En cas de récurrences, il faut songer à la transplantation fécale (231).

D'autre part, la prévalence de la maladie cœliaque, de la maladie de Crohn ou encore du cancer colorectal semble augmentée chez les patients mucoviscidosiques (232).

III.11 Place du pharmacien d'officine dans la prise en charge de la mucoviscidose

Le patient atteint de mucoviscidose est suivi par de nombreux professionnels de santé, tant à l'hôpital, dans les CRCM, qu'en ville. Le pharmacien fait partie de cette équipe pluridisciplinaire (11).

En effet, selon la loi Hôpital Patient Santé Territoire (HPST) promulguée en 2009 et mise à jour régulièrement, les pharmaciens d'officine sont disposés à remplir plusieurs missions :

- *Contribuer aux soins de premier recours ;*
- *Participer à la coopération entre professionnels de santé ;*
- *Participer à la mission de service public de la permanence des soins ;*
- *Concourir aux actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de santé ;*
- *Pouvoir participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients ;*
- *Pouvoir assurer la fonction de pharmacien référent pour un établissement ;*
- *Pouvoir être désignés comme correspondants par le patient dans le cadre d'un exercice coordonné ;*
- *Pouvoir proposer des conseils et prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes ;*
- *Pouvoir effectuer les vaccinations ;*
- *Pouvoir, dans le cadre de protocoles, délivrer pour certaines pathologies, et dans le respect des recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), des médicaments* (235).

Concernant le deuxième alinéa, intégrer le pharmacien dans le parcours de soin est, à mon sens, indispensable. Il fait partie intégrante des professionnels assurant le suivi d'un patient atteint de mucoviscidose, d'autant plus que les officines sont des établissements facilement accessibles de par leurs amplitudes horaires.

Le cinquième point évoque l'éducation thérapeutique du patient (ETP). Celle-ci est définie par l'OMS comme étant un processus permettant d'aider le patient à mieux comprendre sa maladie afin de mieux la vivre. L'éducation thérapeutique a ainsi pour objectif d'améliorer la qualité de vie du patient. Elle se déroule en quatre étapes :

- Le diagnostic éducatif, visant à connaître le patient ;
- L'élaboration d'un programme personnalisé, en fonction des attentes du patient ;
- Les séances collectives et/ou individuelles ;
- L'évaluation, permettant de vérifier si les connaissances sur la maladie et ses traitements sont acquises. Elle permet de faire le point afin d'envisager ou non d'autres séances (236).

Plusieurs professionnels de santé peuvent participer à un programme ETP comme les médecins, les kinésithérapeutes, les diététiciens... ainsi que les pharmaciens (236). De ce fait, dans le cadre de son métier, le pharmacien peut s'entretenir avec le patient afin de faire un point sur son traitement, par exemple, et lui prodiguer des conseils afin d'améliorer l'observance du patient. Cependant, les programmes d'ETP sont surtout réalisés à l'hôpital, au sein d'un CRCM, et n'intègrent donc pas le pharmacien d'officine qui est plutôt écarté de ce dispositif (237). Le CRCM peut toutefois être amené à travailler en coordination avec les pharmaciens d'officine (11).

Néanmoins, le pharmacien peut réaliser des entretiens, hors cadre d'un programme ETP, au comptoir lors d'un renouvellement d'ordonnance par exemple. Selon mon point de vue de pharmacien, les pharmaciens ont les compétences nécessaires pour :

- Rappeler le rôle des médicaments, donner des conseils sur la prise (éventuellement fournir un plan de posologie), rappeler les possibles effets indésirables ;
- Remontrer, par la manipulation, le fonctionnement des inhalateurs et vérifier leur bonne maîtrise par le patient ;
- Rappeler l'entretien nécessaire des aérosols ;
- Redonner des conseils hygiéno-diététiques (huitième alinéa parmi les missions éditées lors de la parution de la loi HPST (235)) : nettoyer son lieu de vie régulièrement afin d'éviter au maximum toute présence d'allergènes, éviter le tabagisme, avoir une alimentation équilibrée... ;

- Vérifier que les vaccinations sont à jour ;
- Conseiller l'application mobile gratuite « Mukk », développée en partenariat avec l'association « Vaincre la mucoviscidose ». Elle permet d'assurer un suivi du malade, en créant un profil et en notant des symptômes que l'on peut ressentir, l'état du moral... On peut également y retrouver des conseils, noter ses rendez-vous et archiver ses documents importants (238).
- Conseiller aux patients de prendre contact avec des associations afin de partager son ressenti et obtenir de nombreux conseils.

Le pharmacien a donc un rôle essentiel d'accompagnement et d'éducation thérapeutique du patient. Il analyse les traitements, assure un suivi d'observance à chaque visite, et permet de repérer la moindre complication, par exemple, si le patient perd beaucoup de poids, s'il se sent plus essoufflé que d'habitude ou si un effet indésirable apparaît. Il est alors une interface entre le patient et le médecin.

CONCLUSION

La mucoviscidose est une maladie orpheline, caractérisée par une sécrétion de mucus anormalement épais, au niveau de nombreux organes. Cette pathologie génétique, de transmission autosomique récessive, peut être dépistée dès la naissance, grâce au test de Guthrie. Elle est causée par la mutation du gène CFTR, codant la protéine CFTR, un canal permettant le transport des ions chlorures au niveau de la membrane apicale des cellules de nombreux organes.

La mucoviscidose est dominée par deux atteintes, d'apparition précoce : l'atteinte pulmonaire dont découlent des infections à répétitions, ainsi que l'insuffisance pancréatique, engendrant une dénutrition inévitable. Il survient alors un cercle vicieux puisqu'une dénutrition favorise la détérioration de la fonction pulmonaire et les exacerbations altèrent fortement l'appétit, avec pour conséquence un retard de croissance.

Dans ce cas présent, la nutrition est un facteur essentiel de la prise en charge du patient atteint de mucoviscidose. Au vu de la malabsorption causée par la maladie, les besoins en macronutriments et en micronutriments sont largement augmentés, estimés entre 120 et 150% des besoins d'une personne saine, tout en suivant les recommandations éditées par Santé Publique France. Il est parfois indispensable d'ajouter des compléments nutritionnels oraux ou de passer à une nutrition entérale voire parentérale.

Etant donné la diversité des atteintes dues à la mucoviscidose, la prise en charge est multidisciplinaire. Le patient a besoin d'être suivi très régulièrement, afin de vérifier qu'il n'y ait pas d'apparition de complications.

Le pharmacien, peut, à son échelle, participer au parcours de soin du patient atteint de mucoviscidose, en veillant à une bonne observance du traitement mais aussi en repérant les premiers signes d'une détérioration. A l'avenir, il pourrait notamment être intéressant d'intégrer davantage les pharmaciens d'officine aux programmes d'éducation thérapeutique effectués à l'hôpital.

Bibliographie

1. L'agence de la biomédecine : Six exemples de maladies génétiques et leurs origines.
2. Vaincre la mucoviscidose : La mucoviscidose.
3. <https://association-gregorylemarchal.org/>
4. <https://www.vaincrelamuco.org/>
5. Wiktionnaire : mucoviscidose, mise à jour le 23 juillet 2018.
6. Orphanet : Mucoviscidose. G. Bellon, mise à jour en avril 2006.
7. Navarro, S. (2016). Historical compilation of cystic fibrosis. *Gastroenterol. Hepatol. Engl. Ed.* 39, 36–42.
8. Chevalier, N. (2017). De la sorcellerie à la presque thérapie génique : un conte de fées, ou presque...Editorial. *Correspondances en Métabolismes Hormones Diabète et Nutrition* 21, 218-219.
9. Lechevalier, B. (2018). Frédéric Chopin (1810-1849) Un musicien de génie atteint d'une maladie rare, la mucoviscidose par Michel A. Germain. *Bull. Acad. Natle Méd.* 202, 2109-2112. Présentation d'ouvrages, séance du 13 novembre 2018.
10. Vaincre la mucoviscidose : Statistiques et publications. Registre français de la mucoviscidose – Bilan des données 2017. Mise à jour en mai 2019.
11. HAS : Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Mucoviscidose. Centre de Référence de Mucoviscidose de Lyon, mise à jour en juillet 2017.
12. Inserm – La science pour la santé : Mucoviscidose, des pistes thérapeutiques encourageantes. C. Férec, mise à jour le 1^{er} septembre 2014.
13. Larousse, Éditions. Définitions : autosome - Dictionnaire de français Larousse.
14. Orphanet : OrphaSchool - Transmission des maladies génétiques.
15. Génétique, Laboratoire analyse Paris Eylau - Unilabs, mise à jour en 2017.
16. Tsui, L., Buchwald, M., Barker, D., Braman, J., Knowlton, R., Schumm, J., Eiberg, H., Mohr, J., Kennedy, D., Plavsic, N., et al. (1985). Cystic fibrosis locus defined by a genetically linked polymorphic DNA marker. *Science* 230, 1054–1057.
17. Réseau GENET, Université de Tours – Les outils de génétique moléculaire : Southern Blot. Mise à jour le 28 juin 2010.
18. National Human Genome Research Institute : Southern Blot. S. Loftus.

19. Riordan, Rommens, J., Kerem, B., Alon, N., Rozmahel, R., Grzelczak, Z., Zielenski, J., Lok, S., Plavsic, N., Chou, J., et al. (1989). Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 245, 1066–1073.
20. Réseau GENET, Université de Tours – Les outils de génétique moléculaire : Construction de banques. Mise à jour le 1^{er} avril 2010.
21. Cystic Fibrosis Mutation Database : Genomic DNA Sequence, créé par Lap-Chee Tsui. Mise à jour le 25 avril 2011.
22. Présentation : Nomenclature internationale pour la cytogénétique humaine. H. Karmous-Benailly. Mise à jour le 26 novembre 2009.
23. Genetics Home Reference : How do geneticists indicate the location of a gene ? U.S. National Library of Medicine, mise à jour le 1^{er} octobre 2019.
24. Socratic Q&A : what is the difference between an intron and an exon? Linica Uday and Mandira P. Mise à jour le 28 mars 2017.
25. Hodges, C.A., and Conlon, R.A. (2018). Delivering on the promise of gene editing for cystic fibrosis. *Genes Dis.* 6, 97–108.
26. Saint-Criq, V., and Gray, M.A. (2017). Role of CFTR in epithelial physiology. *Cell. Mol. Life Sci.* 74, 93–115.
27. Stoltz, D.A., Meyerholz, D.K., and Welsh, M.J. (2015). Origins of Cystic Fibrosis Lung Disease. *N. Engl. J. Med.* 372, 351–362.
28. Sheppard, D.N., and Welsh, M.J. (1999). Structure and Function of the CFTR Chloride Channel. *Physiol. Rev.* 79, S23–S45.
29. Wang, Y., Wrennall, J.A., Cai, Z., Li, H., and Sheppard, D.N. (2014). Understanding how cystic fibrosis mutations disrupt CFTR function: From single molecules to animal models. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 52, 47–57.
30. Pranke, I., Golec, A., Hinzpeter, A., Edelman, A., and Sermet-Gaudelus, I. (2019). Emerging Therapeutic Approaches for Cystic Fibrosis. From Gene Editing to Personalized Medicine. *Front. Pharmacol.* 10.
31. Ameli.fr : Dépister la mucoviscidose. Mise à jour le 27 juillet 2018.
32. Paterlini Bréchet, P., Mouawia, H., and Saker, A. (2011). Diagnostic prénatal non invasif de la mucoviscidose. *Arch. Pédiatrie* 18, 111–118.
33. CHU Saint-Etienne : Ponction de villosités choriales ou biopsie de trophoblaste. Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, mise à jour le 28 février 2019.

34. Campus de Pédiatrie – Collège national des pédiatres universitaires : Mucoviscidose chez l'enfant, diagnostiquer une mucoviscidose. Université médicale virtuelle francophone, mise à jour le 1^{er} décembre 2014.
35. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecin – version 2019 : hyperéchogène.
36. Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale : Le dépistage néonatal. M. Roussey, 2010-2011.
37. Protocole National de Diagnostic et de Soins : Mucoviscidose. Centre de référence mucoviscidose de Lyon, juillet 2017.
38. Le manuel MSD : Iléus méconial. W.J.Cochran, mise à jour en octobre 2018.
39. Campus de Pédiatrie – Collège national des pédiatres universitaires : Mucoviscidose chez l'enfant, comment confirmer le diagnostic ? Université médicale virtuelle francophone, mise à jour le 1^{er} décembre 2014.
40. Sathe, M.N., and Freeman, A.J. (2016). Gastrointestinal, Pancreatic, and Hepatobiliary Manifestations of Cystic Fibrosis. *Pediatr. Clin. North Am.* 63, 679–698.
41. Brown, S.D., White, R., and Tobin, P. (2017). Keep them breathing: Cystic fibrosis pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J. Am. Acad. Physician Assist.* 30, 23–27.
42. Chin, M., Aaron, S.D., and Bell, S.C. (2017). The treatment of the pulmonary and extrapulmonary manifestations of cystic fibrosis. *Presse Médicale* 46, e139–e164.
43. Ronan, N.J., Elborn, J.S., and Plant, B.J. (2017). Current and emerging comorbidities in cystic fibrosis. *Presse Médicale* 46, e125–e138.
44. Delaisi, B. (2013). Actualités dans la mucoviscidose. *Rev. Pneumol. Clin.* 69, 225–228.
45. Vivre avec la fibrose kystique : Age médian de survie.
46. 2017 Patient registry : Annual data report. Survival. Cystic Fibrosis Foundation, août 2018.
47. Cystic Fibrosis strength in numbers. UK Cystic Fibrosis Registry : Annual Data Report 2018. Publié en août 2019.
48. Vidal : Dornase alfa. Mise à jour le 16 janvier 2013.
49. De Boeck, K., and Amaral, M.D. (2016). Progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir. Med.* 4, 662–674.
50. Rafeeq, M.M., and Murad, H.A.S. (2017). Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches. *J. Transl. Med.* 15.
51. Abely, M., Jubin, V., Bessaci-Kabouya, K., Chiron, R., Bui, S., and Fayon, M. (2015). Consensus national sur la prescription de l'azithromycine dans la mucoviscidose. *Rev. Mal.*

Respir. 32, 557–565.

52. Infection ou Colonisation : une source importante du mésusage antibiotique. Pierre-Marie Roger, octobre 2015.

53. Bhatt, J.M. (2013). Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Eur. Respir. Rev.* 22, 205–216.

54. Burgel, P., Desmazesdufeu, N., Lemiale, V., Hubert, D., and Mira, J. (2007). La mucoviscidose et la réanimation adulte. *Réanimation* 16, 318–325.

55. Ameli.fr : Le traitement de la mucoviscidose. Mise à jour le 27 juillet 2018.

56. McIlwaine, M.P., Lee Son, N.M., and Richmond, M.L. (2014). Physiotherapy and cystic fibrosis: what is the evidence base? *Curr. Opin. Pulm. Med.* 20, 613–617.

57. Vaincre la mucoviscidose : Troisième rencontre sport et mucoviscidose – Prise en charge en APA et oxygénothérapie : périmètre d’action. Déborah Fuchs et Johan Godin, 4 octobre 2018.

58. Cochrane – L’oxygénothérapie dans le traitement de la mucoviscidose. Elphick HE et Mallory G, 25 juillet 2013.

59. Burcham, P., Sarzynski, L., Khalfoun, S., Novak, K.J., Miller, J.C., Tumin, D., and Hayes, D. (2017). Immunosuppression Drug Therapy in Lung Transplantation for Cystic Fibrosis. *Pediatr. Drugs* 19, 339–346.

60. La transplantation pulmonaire – Livret post-greffe. Groupe de Transplantation pulmonaire de Strasbourg, mise à jour en 2017.

61. Connett, G. (2019). Lumacaftor-ivacaftor in the treatment of cystic fibrosis: design, development and place in therapy. *Drug Des. Devel. Ther.* 13, 2405–2412.

62. Hubert, D., Bui, S., Marguet, C., Colomb-Jung, V., Murriss-Espin, M., Corvol, H., and Munck, A. (2016). Nouvelles thérapeutiques de la mucoviscidose ciblant le gène ou la protéine CFTR. *Rev. Mal. Respir.* 33, 658–665.

63. Rafeeq, M.M., and Murad, H.A.S. (2017). Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches. *J. Transl. Med.* 15.

64. Vaincre la mucoviscidose : Symkevi®, nouveau traitement pour la mucoviscidose, obtient l’autorisation de mise sur le marché européenne. Mise à jour le 15 novembre 2018.

65. Le Figaro.fr actualités santé – Mucoviscidose : un nouveau traitement efficace vient d’être autorisé aux Etats-Unis. AFP agence, mise à jour le 1^{er} novembre 2019.

66. Middleton, P.G., Mall, M.A., Dřevínek, P., Lands, L.C., McKone, E.F., Polineni, D., Ramsey,

- B.W., Taylor-Cousar, J.L., Tullis, E., Vermeulen, F., et al. (2019). Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N. Engl. J. Med.* 381, 1809–1819.
67. Inserm – La science pour la santé : Thérapie génique, une recherche de longue haleine qui porte ses fruits. Dossier réalisé en collaboration avec Anne Galy, mise à jour le 1^{er} juin 2018.
68. Yan, Z., McCray Jr, P.B., and Engelhardt, J.F. (2019). Advances in gene therapy for cystic fibrosis lung disease. *Hum. Mol. Genet.* 28, R88–R94.
69. Organisation mondiale de la Santé – Thèmes de santé : Nutrition. Mise à jour en 2019.
70. Encyclopaedia Universalis France – Dictionnaire : Nutrition. Mise à jour en 2019.
71. Inserm – La science pour la santé : Nutrition et santé, La santé passe par l’assiette et l’activité physique. Dossier réalisé en collaboration avec Serge Hercberg, Mélanie Deschasaux et Mathilde Touvier, mise à jour le 29 octobre 2018.
72. Santé publique France – Nutrition et activité physique : les enjeux de santé. Mise à jour le 6 décembre 2019.
73. Mangerbouger.fr : Qu’est-ce que le PNNS ?
74. E-santé.fr : Publicité alimentaire sous contrôle. Mise à jour le 19 février 2007.
75. Agrobiosciences : Changement de régime ? A propos du 3^{ième} Programme national « Nutrition Santé ». Entretien original entre L. Gillot, Mission Agrobiosciences, et Serge Hercberg. Mise à jour le 13 décembre 2011.
76. Hercberg, S., Chat-Yung, S., and Chauliac, M. (2008). The French National Nutrition and Health Program: 2001–2006–2010. *Int. J. Public Health* 53, 68–77.
77. AGRA : Généralisé, le Nutri-Score pourrait réduire le décès par maladies chroniques. Mise à jour le 30 août 2019.
78. Mangerbouger.fr : Les recommandations.
79. Mangerbougerpro – Affiche : Recommandations alimentaires adultes.
80. Torres MJ, Salanave B, Verdote C, Deschamps V. (2019). Adéquation aux nouvelles recommandations alimentaires des adultes âgés de 18 à 54 ans vivant en France. *Etude Esteban 2014-2016. Volet Nutrition – Surveillance épidémiologique, Santé publique France.*
81. Mangerbougerpro – Les recommandations : En un coup d’œil.
82. Organisation mondiale de la Santé : Cancérogénicité de la consommation de viande rouge et de viande transformée. Mise à jour en octobre 2015.
83. Ministère des solidarités et de la santé : Programme national nutrition santé 2019-2023.
84. Anses – Dossier de presse : Repères alimentaires pour les populations spécifiques. Mise à

jour le 25 juin 2019.

85. Santé publique France : Recommandations du PNNS pour les enfants et les adolescents.

86. EurekaSanté – Vidal : Les recommandations nutritionnelles pour les enfants. Mise à jour le 16 septembre 2019.

87. EurekaSanté – Vidal : Les recommandations nutritionnelles de 18 à 75 ans. Mise à jour le 13 septembre 2019.

88. Livre : La référence KB – Endocrinologie, diabétologie, nutrition. Chapitre 28 : Prévention primaire par la nutrition et modification thérapeutique du mode de vie chez l'enfant et l'adulte, page 371 : Rôle des calories. P. Fischer-Ghanassia, E. Ghanassia, MC Baraut. 8^e édition - 2016.

89. Mangerbouger.fr - Lexique nutrition santé : Glucides.

90. Société chimique de France : Amidon. Mise à jour en 2017.

91. Larousse, Éditions. Définitions : monosaccharide - Dictionnaire de français Larousse.

92. Lanutrition.fr : Les glucides. Mise à jour le 21 novembre 2017.

93. Livre : La référence KB – Endocrinologie, diabétologie, nutrition. Chapitre 28 : Prévention primaire par la nutrition et modification thérapeutique du mode de vie chez l'enfant et l'adulte, page 372 : Les glucides. P. Fischer-Ghanassia, E. Ghanassia, MC Baraut. 8^e édition - 2016.

94. Diabète Québec – Aliments et nutriments : Indice glycémique. Desjardins M. Mise à jour en août 2018.

95. EurekaSanté – Vidal : Tous les glucides sont-ils équivalents ? Mise à jour le 16 septembre 2019.

96. Anses : Les lipides. Mise à jour le 6 mars 2019.

97. Lanutrition.fr : Les lipides. Mise à jour le 21 novembre 2017.

98. Aflum.be : Les acides gras.

99. Livre : La référence KB – Endocrinologie, diabétologie, nutrition. Chapitre 28 : Prévention primaire par la nutrition et modification thérapeutique du mode de vie chez l'enfant et l'adulte, page 373 : Intérêt en prévention primaire (et secondaire) : les familles d'acides gras. P. Fischer-Ghanassia, E. Ghanassia, MC Baraut. 8^e édition - 2016.

100. Fédération française de Cardiologie : Distinguer les bons des mauvais gras.

101. Ooreka santé : Protéines.

102. Nestlé Nutri Pro – Nutrition générale : Les protéines et acides aminés. Mise à jour le 10

décembre 2012.

103. Anses : Les protéines, définition, rôle dans l'organisme, sources alimentaires. Mise à jour le 7 mars 2019.

104. Faculté de médecine de Sorbonne Université – Réserves énergétiques : Partie II – Régulation de la glycémie. Chapitre 5 – Mécanismes hyperglycémiant : la gluconéogénèse. Définition. Pr. A. Raisonnier. Mise à jour le 21 janvier 2004.

105. Lanutrition.fr : Les protéines. Mise à jour le 17 février 2017.

106. Académie des Sciences et Lettres de Montpellier : Les protéines végétales alternatives aux protéines animales. Comment accroître leur niveau de qualité ? JL Cuq. Mise à jour le 15 mars 2018.

107. La santé par la nutrition : Que faut-il savoir sur les protéines ? A. Berthou. Mise à jour le 13 septembre 2018.

108. Anses : Que sont les vitamines ? Présentation des vitamines. Mise à jour le 16 mars 2017.

109. Collège des Enseignants de Nutrition – Support de cours : Les vitamines. Université Médicale Virtuelle Francophone. Mise à jour en 2011.

110. Ooreka santé : Pellagre.

111. Le manuel MSD – Version pour professionnels de la santé : Vitamine D. LE Johnson. Mise à jour en mars 2018.

112. LeFigaro.fr – Actualités Santé : A quoi servent les vitamines ? E. Allier. Mise à jour le 27 août 2019.

113. Laboratoire Nutergia : Les vitamines, qu'est-ce que c'est ?

114. Pharmacomédicale.org : Inhibiteurs de la synthèse des facteurs vitamine K dépendants (AVK). Collège National de Pharmacologie Médicale. Mise à jour le 14 mai 2019.

115. Larousse encyclopédie : Vitamine.

116. Lanutrition.fr : L'essentiel sur les 13 vitamines. Mise à jour le 25 septembre 2018.

117. Cours de nutrition de 5^{ème} année de pharmacie (UPJV) : Les vitamines. C. Demailly. 2017.

118. EurekaSanté – Vidal : Les sels minéraux et les oligoéléments. Mise à jour le 16 septembre 2019.

119. Nutriting : Les vitamines & minéraux : à ne surtout pas négliger !

120. Nestlé Nutri Pro – Nutrition générale : Les minéraux et oligoéléments. Mise à jour le 26

mars 2013.

121. Nutrition expertise – Le site de ma nutrition santé : Les minéraux.

122. Anses : Les minéraux. Mise à jour le 16 mars 2017.

123. Le manuel MSD – Version pour professionnels de la santé : Revue générale des troubles de la concentration du potassium. JL Lewis. Mise à jour en mars 2018.

124. Collège des Enseignants de Nutrition – Les oligo-éléments. Université Médicale Virtuelle Francophone. 2010-2011.

125. Yuka – Les fondamentaux : Les oligo-éléments.

126. Medela – Le lait maternel : que contient-il ?

127. Garwolińska, D., Namieśnik, J., Kot-Wasik, A., and Hewelt-Belka, W. (2018). Chemistry of Human Breast Milk—A Comprehensive Review of the Composition and Role of Milk Metabolites in Child Development. *J. Agric. Food Chem.* *66*, 11881–11896.

128. Andreas, N.J., Kampmann, B., and Mehring Le-Doare, K. (2015). Human breast milk: A review on its composition and bioactivity. *Early Hum. Dev.* *91*, 629–635.

129. Le manuel MSD – Version pour professionnels de la santé : Allaitement. D. Consolini. Mise à jour en novembre 2016.

130. M. Tackoen. (2012). Le lait maternel : composition nutritionnelle et propriétés fonctionnelles.

131. Association des Lactariums de France : Composition du lait maternel. Mise à jour le 18 juillet 2016.

132. Cours de nutrition de 5^{ème} année de pharmacie (UPJV) : Nutrition du nouveau-né et du nourrisson. C. Demailly. 2017.

133. Martin, C.R., Ling, P.-R., and Blackburn, G.L. (2016). Review of Infant Feeding: Key Features of Breast Milk and Infant Formula. *Nutrients* *8*.

134. Thèse Université de Rouen – Les laits infantiles : analyse comparative et rôle du pharmacien. Soutenue le 13 octobre 2015 par C. Follain.

135. Pediatre-online – Laites infantiles : mode d'emploi (substituts du lait maternel), comment choisir ? A. Pfersdorff. Mise à jour le 12 mai 2017.

136. Organisation mondiale de la Santé : Alimentation du nourrisson et du jeune enfant. Mise à jour le 16 février 2018.

137. Lansinoh : Les bienfaits de l'allaitement. M. Panard. Mise à jour le 5 octobre 2017.

138. Livre : La référence KB – Endocrinologie, diabétologie, nutrition. Chapitre 30 :

- Alimentation et besoins nutritionnels du nourrisson et de l'enfant, page 392 : Besoins quantitatifs. P. Fischer-Ghanassia, E. Ghanassia, MC Baraut. 8^e édition - 2016.
139. Association Française de Formation Médicale Continue en Hépatogastro-entérologie : La mucoviscidose. Post'U 21-28. D. Turck. Mise à jour en 2013.
140. Hepatoweb : Où se situe le pancréas dans l'organisme ? D. Mennequier. Mise à jour le 28 octobre 2017.
141. Santé sur le net : Pancréatite. Isabelle V.
142. Ghaye A. (2015). Identification et caractérisation des progéniteurs pancréatiques et des précurseurs endocrines durant l'embryogenèse chez le poisson-zèbre. Thèse. Sciences de la vie, Liège.
143. Hepatoweb : Quel est le rôle du pancréas dans l'organisme ? D. Mennequier. Mise à jour le 28 octobre 2017.
144. Snfge : Les fondamentaux de la pathologie digestive – Chapitre 7 : Pancréas. CDU-HGE/Editions Elsevier-Masson. Mise à jour en octobre 2014.
145. Jun, I., Lee, M.G., and Muallem, S. (2017). Molecular Mechanisms of Pancreatic Bicarbonate Secretion. Pancreapedia.
146. Syndicat des jeunes biologistes médicaux : Cahier de formation – Biologie médicale. Le pancréas. Rédigé sous la direction de F. Trivin. Mise à jour en 2009.
147. Gelfond, D., and Borowitz, D. (2013). Gastrointestinal Complications of Cystic Fibrosis. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 11, 333–342.
148. Bouhamdan, M., Youming, X., and Sun, F. (2018). Structure-Function Relationships of CFTR in Health and Disease: The Pancreas Story. Pancreapedia.
149. Hart, P., and Conwell, D. (2017). Secretion of the Human Exocrine Pancreas in Health and Disease. Pancreapedia.
150. Vivre avec la fibrose kystique : Muco ou fibrose kystique du pancréas ? M. Ruel.
151. Rigaud, D. (2004). Mucoviscidose : aspects nutritionnels. La Lettre du Pneumologue. Vol. VII. N°3, 111-117.
152. Anorexie-et-boulimie.fr : Association Autrement. Troubles alimentaires chez l'enfant atteint de mucoviscidose. F. Huet, L. Bonnet, D. Rigaud. Mise à jour en 2010.
153. Gehl B. (2012). Inflammation et mucoviscidose : intérêt d'une prise en charge nutritionnelle. Thèse. Sciences pharmaceutiques, Nancy.
154. Livre : La mucoviscidose de l'enfant à l'adulte. La nutrition entérale à débit continu au

cours de la mucoviscidose, pages 97-105. J. Derelle, D. Hubert, P. Scheid. Ed John Libbey Eurotext.

155. Li, L., and Somerset, S. (2014). Digestive system dysfunction in cystic fibrosis : Challenges for nutrition therapy. *Digestive and Liver Disease.* 46, 865-874.

156. Whitcomb, D.C., and Lowe, M.E. (2007). Human Pancreatic Digestive Enzymes. *Dig. Dis. Sci.* 52, 1–17.

157. Alkaade, S., and Vareedayah, A.A. (2017). A primer on exocrine pancreatic insufficiency fat malabsorption, and fatty acid abnormalities. *Am J Manag Care.* 23, 203-209.

158. Peretti, N., Marcil, V., Drouin, E., and Levy, E. (2005). Mechanisms of lipid malabsorption in Cystic Fibrosis : the impact of essential fatty acids deficiency. *Nutr Metab.* 2, N°11.

159. Sapiejka, E., Krzyżanowska, P., Walkowiak, D., Wenska-Chyży, E., et al. (2017). Vitamin A status and its determinants in patients with cystic fibrosis. *Acta Sci. Pol. Technol. Aliment.* 16, 345–354.

160. Norsa, L., Zazzeron, L., Cuomo, M., Claut, L., Bulfamante, A.M.C., Biffi, A., and Colombo, C. (2019). Night Blindness in Cystic Fibrosis: The Key Role of Vitamin A in the Digestive System. *Nutrients* 11.

161. Harrison, E.H. (2012). Mechanisms involved in the intestinal absorption of dietary vitamin A and provitamin A carotenoids. *Biochim. Biophys. Acta* 1821, 70–77.

162. De Vries, J.J., Chang, A.B., Bonifant, C.M., Shevill, E., and Marchant, J.M. (2018). Vitamin A and beta (β)-carotene supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018.

163. Dodge, J.A., and Turck, D. (2006). Cystic fibrosis: Nutritional consequences and management. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 20, 531–546.

164. Rivas-Crespo, M.F., Jiménez, D.G., Acuña Quirós, M.D., Aguirre, A.S., González, S.H., Díaz Martín, J.J., Garagorri Otero, J.M., Almarza, A.L., and Bousoño-García, C. (2013). High Serum Retinol and Lung Function in Young Patients With Cystic Fibrosis: *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 56, 657–662.

165. Greer, R.M., Buntain, H.M., Lewindon, P.J., Wainwright, C.E., Potter, J.M., Wong, J.C., Francis, P.W., Batch, J.A., and Bell, S.C. (2004). Vitamin A levels in patients with CF are influenced by the inflammatory response. *J. Cyst. Fibros.* 3, 143–149.

166. Le manuel MSD – Version pour professionnels de la santé : Kératomalacie. M.I. Roat. Mise à jour en août 2018.

167. Daley, T., Hughan, K., Rayas, M., Kelly, A., and Tangpricha, V. (2019). Vitamin D deficiency and its treatment in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* *18*, S66–S73.
168. Hall, W.B., Sparks, A.A., and Aris, R.M. (2010). Vitamin D Deficiency in Cystic Fibrosis (Hindawi).
169. Okebukola, P.O., Kansra, S., and Barrett, J. (2017). Vitamin E supplementation in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* *2017*.
170. Biomnis : Vitamine E. Mise à jour en 2013.
171. Sapiejka, E., Krzyżanowska-Jankowska, P., Wenska-Chyży, E., Szczepanik, M., Walkowiak, D., Cofta, S., Pogorzelski, A., Skorupa, W., and Walkowiak, J. (2018). Vitamin E status and its determinants in patients with cystic fibrosis. *Adv. Med. Sci.* *63*, 341–346.
172. Krzyżanowska, P., Pogorzelski, A., Skorupa, W., Moczko, J., Grebowiec, P., and Walkowiak, J. (2015). Exogenous and endogenous determinants of vitamin K status in cystic fibrosis. *Sci. Rep.* *5*.
173. Hatziparasides, G., Loukou, I., Moustaki, M., and Douros, K. (2019). Vitamin K and cystic fibrosis: A gordian knot that deserves our attention. *Respir. Med.* *155*, 36–42.
174. Jagannath, V.A., Thaker, V., Chang, A.B., and Price, A.I. (2017). Vitamin K supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* *2017*.
175. Li, L., and Somerset, S. (2016). Dietary intake and nutritional status of micronutrients in adults with cystic fibrosis in relation to current recommendations. *Clin. Nutr.* *35*, 775–782.
176. Scurati-Manzoni, E., Fossali, E.F., Agostoni, C., Riva, E., Simonetti, G.D., Zanolari-Calderari, M., Bianchetti, M.G., and Lava, S.A.G. (2014). Electrolyte abnormalities in cystic fibrosis: systematic review of the literature. *Pediatr. Nephrol.* *29*, 1015–1023.
177. Aris, R.M., Lester, G.E., Dingman, S., and Ontjes, D.A. (1999). Altered Calcium Homeostasis in Adults with Cystic Fibrosis. *Osteoporos. Int.* *10*, 102–108.
178. Gettle, L.S., Harden, A., Bridges, M., and Albon, D. (2020). Prevalence and Risk Factors for Iron Deficiency in Adults With Cystic Fibrosis: Clinical Research. *Nutr. Clin. Pract.*
179. Lorcerie, B., Audia, S., Samson, M., Millière, A., Falvo, N., Leguy-Seguin, V., Berthier, S., and Bonnotte, B. (2015). Démarche diagnostique devant une hyperferritinémie. *Rev. Médecine Interne* *36*, 522–529.
180. Turck, D., Braegger, C.P., Colombo, C., Declercq, D., Morton, A., Pancheva, R., Robberecht, E., Stern, M., Strandvik, B., Wolfe, S., et al. (2016). ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin. Nutr.* *35*,

557–577.

181. Escobedo Monge, M.F., Barrado, E., Alonso Vicente, C., Redondo del Río, M.P., and Manuel Marugán de Miguelsanz, J. (2019). Zinc Nutritional Status in Patients with Cystic Fibrosis. *Nutrients* 11.

182. Société Française de Pédiatrie : Conférence de consensus. (2002). Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose (observance, nutrition, gastro-entérologie et métabolisme).

183. Calder, P.C. (2013). Feeding the immune system. *Proc. Nutr. Soc.* 72, 299–309.

184. Melchior, J.-C., and Hanachi, M. (2011). Dénutrition et malnutrition de l'adulte. *EMC - Endocrinol. - Nutr.* 8, 1–13.

185. Dray, X., and Marteau, P. (2005). Immunité et dénutrition : les enjeux d'un bon état nutritionnel au cours de la mucoviscidose. *Rev. Mal. Respir.* 22, 529–530.

186. Steinkamp, G., and Wiedemann, B. (2002). Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project. *Thorax* 57, 596–601.

187. Anthony, H., Paxton, S., Catto-Smith, A., and Phelan, P. (1999). Physiological and psychosocial contributors to malnutrition in children with cystic fibrosis: review. *Clin. Nutr.* 18, 327–335.

188. Lusman, S., and Sullivan, J. (2016). Nutrition and Growth in Cystic Fibrosis. *Pediatr. Clin. North Am.* 63, 661–678.

189. (2010). Le guide d'utilisation des nouvelles courbes de croissance de l'OMS à l'intention du professionnel de la santé. *Paediatr. Child Health* 15, 91–98.

190. <https://www.cff.org>

191. Brownell, J.N., Bashaw, H., and Stallings, V.A. (2019). Growth and Nutrition in Cystic Fibrosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 40, 775–791.

192. Culhane, S., George, C., Pearo, B., and Spode, E. (2013). Malnutrition in Cystic Fibrosis: A Review. *Nutr. Clin. Pract.* 28, 676–683.

193. Colomb, V. (2010). Programme National Nutrition Santé : Dénutrition, une pathologie méconnue en société d'abondance – Diagnostiquer la dénutrition ou le risque de dénutrition, chez l'enfant. 19–35.

194. Schindler, T., Michel, S., and Wilson, A.W.M. (2015). Nutrition Management of Cystic Fibrosis in the 21st Century. *Nutr. Clin. Pract.* 30, 488–500.

195. Collège des Enseignants de Nutrition – Support de cours : Item 110 : Besoins

- nutritionnels. Université Médicale Virtuelle Francophone. Mise à jour en 2011.
196. Anses – Actualisation des repères du PNNS : élaboration des références nutritionnelles. Rapports d'expertise collective. Mise à jour en décembre 2016.
197. Solidarités-santé.gouv.fr : Consommation alimentaire et état nutritionnel de la population vivant en France.
198. Sinaasappel, M., Stern, M., Littlewood, J., Wolfe, S., Steinkamp, G., Heijerman, H.G.M., Robberecht, E., and Döring, G. (2002). Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J. Cyst. Fibros.* *1*, 51–75.
199. Somaraju, U.R., and Solis-Moya, A. (2016). Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* *2016*.
200. Sermet-Gaudelus, I., Mayell, S.J., and Southern, K.W. (2010). Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. *J. Cyst. Fibros.* *9*, 323–329.
201. Borowitz, D.S., Grand, R.J., and Durie, P.R. (1995). Use of pancreatic enzyme supplements for patients with cystic fibrosis in the context of fibrosing colonopathy. *J. Pediatr.* *127*, 681–684.
202. Smyth, R.L., and Rayner, O. (2017). Oral calorie supplements for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* *2017*.
203. Shimmin, D., Lowdon, J., and Remington, T. (2019). Enteral tube feeding for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.*
204. Ecole de la dénutrition – Dénutrition chez l'enfant atteint de mucoviscidose : Quelle prise en charge ? Mise à jour en 2016.
205. Faculté de médecine de Toulouse : Le pancréas endocrine.
206. Auxiliaires Médicaux en Anesthésie Réanimation : Cours, Les glandes endocrines. Mise à jour le 29 février 2020.
207. BCcampus – Chapter 17. The Endocrine System : The endocrine pancreas.
208. Pharmacorama – Connaissance des médicaments : Insuline – Effets. P. Allain.
209. Mann, E. and D. Bellin, M. (2016). Secretion of Insulin in Response to Diet and Hormones. *Pancreapedia*.
210. Alila Medical Media : Effect of Insulin on Glucose Uptake.
211. Encyclopaedia Universalis France – Dictionnaire : Polypeptide pancréatique (PP). J-L. Schlienger.

212. Kessler, L., and Abély, M. (2016). Atteinte pancréatique exocrine et endocrine dans la mucoviscidose. *Arch. Pédiatrie* 23, 12S21-12S32.
213. Le diabète de la mucoviscidose, ses spécificités. F. Bouilloud. Mise à jour le 20 octobre 2017.
214. Bouhamdan, M., Youming, X., Sun, F. (2018). Structure-Function Relationships of CFTR in Health and Disease: The Pancreas Story. *Pancreapedia*.
215. Vantghem, M.-C., Moussaïd-Guennoun, R., Perimenis, P., Marcelli-Tourvieille, S., Perez, T., and Wallaert, B. (2005). Le diabète de la mucoviscidose chez l'adulte. *Annales d'Endocrinologie* 66 (4), 347-354.
216. Freeman, A.J., and Ooi, C.Y. (2017). Pancreatitis and pancreatic cystosis in Cystic Fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 16, S79–S86.
217. Sogni, P., Hubert, D., and Chryssostalis, A. (2008). Atteinte hépatique de la mucoviscidose. *Gastroentérol* 29, N°12, 1207-1210.
218. Debray, D. (2012). L'atteinte hépatique de la mucoviscidose. *Arch. Pédiatrie* 19, S23–S26.
219. Regard, L., Lafoeste, H., Martin, C., Chassagnon, G., and Burgel, P.-R. (2018). Vieillir avec la mucoviscidose : comorbidités classiques et émergentes chez l'adulte mucoviscidosique. *Rev. Pneumol. Clin.* 74, 279–291.
220. Sakiani, S., Kleiner, D.E., Heller, T., and Koh, C. (2019). Hepatic Manifestations of Cystic Fibrosis. *Clin. Liver Dis.* 23, 263–277.
221. Debray, D., Kelly, D., Houwen, R., Strandvik, B., and Colombo, C. (2011). Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J. Cyst. Fibros.* 10, S29–S36.
222. Doctissimo – La cirrhose du foie : causes, symptômes, traitement. J. Rossant-Lumbroso et L. Rossant. Mise à jour le 17 décembre 2019.
223. Le manuel MSD : Hypertension portale. S.K. Herrine. Mise à jour en mai 2018.
224. Centre Hépatobiliaire Paul Brousse : Les fonctions du foie. C. Mony et J-C. Duclos-Vallée. Mise à jour le 6 octobre 2014.
225. Hepatoweb : FibroScan®. D. Mennequier. Mise à jour le 1^{er} juin 2020.
226. Le manuel MSD : Ascite. S.K. Herrine. Mise à jour en mai 2018.
227. Association Française de Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie : Traitement du RGO : indications de la chirurgie. Post'U 63-76. T. Perniceni. Mise à jour en

2013.

228. Vidal – Constipation : Forlilib (macrogol), nouveau laxatif osmotique. D. Paitraud. Mise à jour le 4 janvier 2017.

229. HAS : Commission de la Transparence – Avis. Gastrographine 370 mg d'iode/ml, solution buvable ou rectale. Mise à jour le 15 mai 2013.

230. Campus de Pédiatrie – Collège national des pédiatres universitaires : Douleurs abdomino-pelviennes et lombaires, Invagination intestinale aiguë. Université médicale virtuelle francophone, mise à jour le 1^{er} décembre 2014.

231. Lafoeste, H., Regard, L., Martin, C., Chassagnon, G., and Burgel, P.-R. (2018). Complications aiguës respiratoires et non respiratoires chez l'adulte mucoviscidosique. *Rev. Pneumol. Clin.* 74, 267–278.

232. Debray, D., Mas, E., Munck, A., Gérardin, M., and Clouzeau, H. (2016). Atteinte hépatique, digestive, prise en charge nutritionnelle et troubles de l'oralité chez l'enfant atteint de mucoviscidose. *Arch. Pédiatrie* 23, 12S15-12S20.

233. Larousse encyclopédie : Invagination intestinale. Extrait de "Larousse Médical".

234. Le manuel MSD : Prolapsus rectal. P. Ansari. Mise à jour en août 2018.

235. Légifrance : Code de la santé publique – Article L5125-1-1 A. Loi modifiée le 24 juillet 2019.

236. HAS : Education thérapeutique du patient (ETP). Mise à jour le 13 novembre 2007.

237. Education thérapeutique du patient – Propositions pour une mise en œuvre rapide et pérenne. Assemblée Nationale, rapport au Premier Ministre. D. Jacquat. Mise à jour en juin 2010.

238. Le Moniteur des pharmacies : 41 applis à conseiller à vos patients. Page 31, Mon patient souffre de mucoviscidose – Mukk. Mise à jour le 22 septembre 2018.

MUCOVISCIDOSE ET NUTRITION

Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en pharmacie

Université de Picardie Jules Verne – Année 2020

MOTS CLÉS : mucoviscidose – génétique – CFTR – mucus – nutrition – insuffisance pancréatique – fibrose – dénutrition – multidisciplinaire.

RÉSUMÉ : La mucoviscidose est une pathologie rare, de transmission autosomique récessive, due à la mutation du gène CFTR qui est localisé sur le chromosome 7. Le gène code pour la protéine CFTR, un canal permettant le transport des ions chlorures au niveau de la membrane apicale des cellules de différents organes. Il en résulte alors une hypersécrétion de mucus épais. De multiples organes sont atteints, comme les poumons, mais également l'appareil digestif, ce qui a pour conséquence l'apparition d'une malabsorption pouvant être suivie par une dénutrition. La prise en charge nutritionnelle est donc une part importante des soins prodigués au patient atteint de cette maladie.

SUMMARY : Cystic fibrosis is a rare autosomal recessive disease due to a mutation in the CFTR gene located on chromosome 7. The gene codes for the CFTR protein, a channel for the transport of chloride ions to the apical membrane of cells in different organs. This results in hypersecretion of thick mucus. Multiple organs are affected, such as the lungs, but also the digestive tract, resulting in malabsorption that can be followed by undernutrition. Nutritional management is therefore an important part of the care provided to the patient with this disease.

JURY : Président : M. Laurent Metzinger, Professeur des universités

Membres : Mme Valérie Metzinger-Le Meuth, Maître de conférences des universités

Mme Hélène Poret, Pharmacien

Mme Faustine Dietrich, Pharmacien