

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 3 mai 2023
Par Mme PUCHE Roxane**

**Les carences nutritionnelles chez les patients atteints de la mucoviscidose :
conséquences, traitements et prévention**

Membres du jury :

Président : Monsieur CARNOY Christophe, Professeur des Universités à la faculté de pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur CARNOY Christophe, Professeur des Universités à la faculté de pharmacie de Lille

Assesseur : Monsieur LE ROUZIC Olivier, Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier, CRCM Adulte, Service de Pneumologie et Immuno-Allergologie, CHRU de Lille

Membres extérieurs :

Monsieur CATTIAUX Jérôme, Docteur en Pharmacie, titulaire à Cambrai
Madame DENOYELLE Anne, Docteur en Pharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86

M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86

M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85

Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Élisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Économie pharmaceutique	86

Maitres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Économie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86

M.	PELLETIER	Franck	Droit et Économie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

//

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Je tiens à remercier chaque membre du jury :

Monsieur Christophe CARNOY, Professeur des Universités, en immunologie à la faculté de pharmacie de Lille, pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse et de présider le jury. Merci pour l'enseignement de cette pathologie en quatrième année, m'ayant donné un intérêt particulier pour la mucoviscidose et l'envie d'approfondir mes connaissances, qui a abouti par cette thèse. Merci pour le temps que vous m'avez consacré.

Monsieur Olivier LE ROUZIC, Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier, CRCM Adulte, Service de Pneumologie et Immuno-Allergologie, CHRU de Lille. Un grand merci pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

Monsieur Jérôme CATTIAUX, Docteur en Pharmacie, titulaire à Cambrai. Un immense merci pour votre collaboration pour mon jury de thèse et de m'accompagner aussi bien que vous le faites dans la fin de mes études en tant que maître de stage. Un grand merci également pour la confiance que vous m'accordez.

Madame Anne DENOYELLE, Docteur en Pharmacie, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de toujours être de bons conseils.

Je tiens à remercier également ma famille,

Mes parents en particulier. Merci d'avoir été un immense soutien durant toute la durée de mes études et de ne jamais avoir cessé de m'encourager durant ces sept longues années de fac. Merci de m'avoir permise de pouvoir exercer très bientôt le métier dont j'ai toujours rêvé. Merci pour tout.

Merci à **ma sœur, mon frère, toute ma famille** et en particulier à **mes grands-mères** qui ont toujours cru en moi. À **mes grands-pères**, qui j'espère de là-haut sont fiers de moi.

Merci également à Corentin,

Qui depuis bientôt six ans et donc durant quasiment l'intégralité de mes études de pharmacie, a cru en moi et a su m'apporter le soutien dont j'avais besoin. Merci également pour l'aide à la relecture. ♡

Un grand merci aussi à mes amis,

Et tout particulièrement à **Marie**, qui depuis 19 ans, a toujours été là pour moi. Merci d'avoir été un soutien inestimable durant toutes ces années. Un grand merci pour avoir participé à la relecture de ma thèse.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	16
PARTIE 1 : DESCRIPTION DE LA MALADIE ET SA PRISE EN CHARGE	17
I. Épidémiologie	17
II. Mutations génétiques.....	19
A. Le gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator).....	19
B. La protéine CFTR	22
C. Fonction de la protéine CFTR.....	23
D. Classification des mutations de CFTR.....	24
III. Physiopathologie	26
A. Manifestations cliniques pulmonaires	26
B. Manifestations cliniques extra-pulmonaires.....	29
a. Manifestations digestives	29
1. Atteinte gastro-intestinale.....	29
2. Atteinte pancréatique	30
3. Atteinte hépatobiliaire.....	32
b. Manifestations génitales.....	33
1. Hommes : atrésie des canaux déférents.....	33
2. Femmes : modification de la glaire cervicale	34
c. Manifestations osseuses	34
d. Manifestations ORL.....	35
e. Autres manifestations : insuffisance rénale, déshydratation aiguë hyponatrémique, dépression et anxiété	35
IV. Prise en charge de la maladie	36
A. Diagnostic.....	36
a. Diagnostic néonatal	36
1. Dosage TIR (Trypsine Immunoréactive)	37
2. Étude du gène CFTR	38
3. Test de la sueur	38
b. Diagnostic prénatal et préimplantatoire	39
B. Suivi	40
C. Traitements.....	42
a. Objectif des traitements.....	42
b. Traitement des affections pulmonaires	43
1. Kinésithérapie respiratoire	43
2. Fluidifiants bronchiques	44
3. Bronchodilatateurs	44
4. Anti-inflammatoires	45
5. Antibiothérapie	47
c. Thérapie génique visant le gène CFTR.....	47
d. Thérapie visant la protéine CFTR	48
1. Potentiators : Ivacaftor (VX-770 = Vertex 770) : KALYDECO®	48

2. Correcteur : Lumacaftor (VX-809), Tezacaftor (VX-661), Elexacaftor (VX-445).....	49
3. Les spécialités.....	50
e. Traitement des affections digestives	53
1. Traitement des affections pancréatiques	53
2. Traitement des atteintes hépato-biliaires	54
f. Vaccination.....	55
g. Transplantations	56

PARTIE 2 : LE STATUT NUTRITIONNEL : UN PILIER FONDAMENTAL DANS LA THERAPEUTIQUE 57

I. Les nutriments et la conséquence de leur carence	57
A. Les acides gras essentiels (AGE).....	57
a. Les omégas-3.....	58
b. Les omégas-6.....	59
B. Les vitamines liposolubles	60
a. La vitamine A (rétinol)	60
b. La vitamine D	63
c. La vitamine E (α -tocophérol)	66
d. La vitamine K.....	69
C. Les minéraux	71
a. Le sodium	71
b. Le calcium	72
D. Les oligoéléments	73
a. Le fer	73
b. Le zinc	75
c. Le sélénium	77
II. Les mécanismes responsables des carences nutritionnelles.....	79
A. La dénutrition, qu'est-ce que c'est ?	79
B. La réduction de l'ingesta.....	80
C. L'augmentation des pertes	81
D. L'augmentation de la dépense énergétique.....	82
E. L'influence de l'état nutritionnel sur l'évolution de la maladie	82
III. Dépistage et évaluation des carences en nutriments et de la dénutrition	83
IV. Traitement et prévention des carences en nutriments.....	86
A. Les recommandations	87
B. L'approche comportementale	89
C. Le régime alimentaire conseillé	89
a. Chez le nouveau-né / nourrisson	89
b. Chez l'enfant et l'adulte	92
1. L'alimentation dans la vie de tous les jours.....	92
2. L'alimentation chez le patient diabétique	95
3. L'alimentation chez le sportif.....	97
D. Les extraits pancréatiques (EP).....	99

E. Les compléments nutritionnels oraux (CNO).....	101
F. La nutrition entérale : sondes nasogastriques, gastrostomies.....	102
G. La nutrition parentérale.....	104
PARTIE 3 : LE ROLE DES PHARMACIENS D'OFFICINE DANS LA PREVENTION	
DES CARENCES EN NUTRIMENTS.....	105
I. Les conseils à l'officine.....	105
II. Éducation thérapeutique (ETP).....	109
CONCLUSION.....	112
ANNEXES.....	113

Liste des abréviations

ABPA : Aspergillose broncho-pulmonaire immunoallergique
ADN : Acide DésoxyriboNucléique
AFDPHE : Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant
AGE : Acides gras essentiels
AGPI : Acides gras polyinsaturés
AJR : Apports journaliers de référence
AJR : Apports journaliers de référence
ALA : Acide alpha-linolénique
AMM : Autorisation de mise sur le marché
AMPc : Adénosine Monophosphate Cyclique
ARA : Acide arachidonique
ARNm : Acide Ribonucléique messenger (ARN messenger)
ATP : Adénosine Triphosphate
AUDC : Acide ursodésoxycholique
AVK : Anti-vitamine K
BC : Burkholderia cepacia
BCG : Bacille de Calmette et Guérin
Canal ENac : Canal Epithelial sodium channel (= Canal sodique épithélial)
cDNA : ADN complémentaire
CFSPID : Cystic fibrosis screen positive inconclusive diagnosis (= Dépistage du diagnostic positif de la mucoviscidose non concluant)
CFTR : Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (= Régulateur de conductance transmembranaire de la fibrose kystique)
CNO : Complément nutritionnel oral
CRCM : Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose
CRDN : Centre régional de dépistage néonatal
CYP450 : Cytochromes P 450
DER : Dépense énergétique au repos
DHA : Acide docosahexaénoïque
DL50 : Dose létale où 50% de la population décède
DT1 : Diabète de type 1
DT2 : Diabète de type 2
ECBC : Examen cytobactériologique des crachats
EFSA : European food safety authority (= Autorité européenne de sécurité des aliments)
EI : Effets indésirables
EP : Extraits pancréatiques
EPA : Acide eicosapentanoïque
ETP : Éducation thérapeutique
FeNa : Excrétion fractionnée de sodium
HAS : Haute autorité de santé
HbA1c : Hémoglobine glyquée
HDL : High density lipoproteins (= lipoprotéine de haute densité)
HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale
HI : Haemophilus Influenzae
IL8 : Interleukine 8
IMC : Indice de masse corporelle
IPE : Insuffisance pancréatique exocrine
IRC : Insuffisance rénale chronique

IV : Intraveineuse
LA : Acide linoléique
LDL : Low density lipoprotein (= lipoprotéine de basse densité)
MSD1 / MSD2 : Membrane spanning domains (= Membrane couvrant des domaines)
NBD1 / NBD2 : Nucléotides binding domains 1 / Nucléotides binding domains 2 (= Domaines de liaison aux nucléotides)
NEDC : Nutrition entérale à débit constant
NGS : Séquençage nouvelle génération
NMD : Nonsense-mediated decay (= Dégradation des ARNm non-sens)
ORL : Otorhinolaryngologie
PA : Pseudomonas Aeruginosa
PCR : Polymerase chain reaction (= Réaction en chaîne par polymérase)
pH : potential hydrogène
PI : Poids idéal
PIVKA : Protéine induite par l'absence de vitamine K
PKA : Protéine Kinase A
PMA : Procréation médicalement assistée
PNN : Polynucléaires neutrophiles
RBP : Retinol binding protein (= protéine de liaison au rétinol)
RE : Réticulum Endoplasmique
RGO : Reflux gastro œsophagien
RhDNase : Désoxyribonucléase recombinante humaine
ROR : Rubéole-Oreillon-Rougeole
ROS : Reactive oxygen species (= espèces réactives à l'oxygène)
RT-PCR : Reverse transcriptase - polymerase chain reaction (= Transcriptase inverse - Réaction en chaîne par polymérase)
SA : Staphylococcus Aureus
SM : Stenotrophomonas maltophilia
SOID : Syndrome d'obstruction intestinal distal
SRO : Soluté de réhydratation orale
TIR : Trypsine immunoréactive
Transporteur ABC : ATP binding cassette transporter (= Transporteur à cassettes liant l'ATP)
TS : Test de la sueur
TTR : Protéine de transport de la thyroxine
UI : Unité internationale
UL : Unité de lipase
UVB : Ultra-violets B
VEGF : Vascular endothelial growth factor (= Facteur de croissance endothélial vasculaire)
VEMS : Volume Expiratoire Maximal en 1 seconde
VLDL : Very low density lipoprotein (= lipoprotéine de très basse densité)

INTRODUCTION

La mucoviscidose ou encore appelée fibrose kystique pancréatique ou *cystic fibrosis* pour la version anglaise est une maladie héréditaire liée à l'altération du gène CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). C'est la maladie grave la plus fréquente dans la population caucasienne. Depuis 2002, son diagnostic se réalise systématiquement dès la naissance.

La mucoviscidose est l'une des causes les plus fréquentes de maladies pulmonaires chroniques chez les enfants. Bien que l'affection pulmonaire soit la conséquence la plus connue par la population générale, elle touche en réalité beaucoup d'autres organes, notamment ceux qui interviennent dans la digestion comme le pancréas, le tube digestif et le foie. Les conséquences de ces atteintes sont donc nombreuses et peuvent entraîner d'importantes carences nutritionnelles voire une dénutrition qui ont un impact important sur la morbidité et la mortalité, pouvant également aggraver l'atteinte pulmonaire. Le maintien d'un bon état nutritionnel est donc un facteur primordial dans l'évolution de la maladie dont la prise en charge est indissociable des autres affections organiques. La prise en charge de la mucoviscidose doit donc se faire de manière pluridisciplinaire avec une bonne coordination entre les professionnels tant les affections sont variées. C'est dans cet objectif qu'ont été créés les CRCM (*Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose*).

Aujourd'hui, il me paraît important de rendre plus populaire l'aspect nutritionnel de la mucoviscidose, encore trop peu connu par la population générale et les professionnels de santé non spécialisés dans cette maladie, notamment les pharmaciens. Cet aspect est d'autant plus important que l'impact nutritionnel peut avoir de lourdes conséquences sur la santé et la qualité de vie du patient. C'est pour cela que j'ai eu l'envie de développer ce sujet. Pour ce faire, je parlerai dans un premier temps des généralités de la maladie et de sa prise en charge. Dans un second temps j'aborderai le statut nutritionnel en précisant certains nutriments, les plus à risque de carences dans la mucoviscidose et les mécanismes responsables de ces carences nutritionnelles. Enfin, dans un troisième temps je développerai le rôle que le pharmacien d'officine peut avoir dans la prise en charge et l'accompagnement des patients atteints de la mucoviscidose.

PARTIE 1 : DESCRIPTION DE LA MALADIE ET SA PRISE EN CHARGE

I. Épidémiologie

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques graves dans la population caucasienne avec plus de 70 000 individus atteints dans le monde [1]. Elle touche environ 1 personne sur 2 500 en Europe et en Amérique du Nord [2]. La fréquence des hétérozygotes (individus ayant une copie du gène défectueux et une copie saine) porteurs sains de la maladie concerne 4% [2] de la population générale occidentale. Cette maladie est beaucoup moins représentée en Afrique et en Asie.

On dénombre selon l'INSERM 6 000 malades en France [3] avec 1 naissance sur 4500 en France, soit 200 enfants naissent chaque année atteints de la mucoviscidose. [4] Cependant la prévalence de la mucoviscidose n'est pas égale partout en France, en effet elle varie beaucoup en fonction des régions, c'est la Bretagne qui détient la prévalence la plus élevée [5].

Une première zone de forte prévalence recouvre le nord-ouest de la France et une seconde zone avec des taux élevés s'étend sur la partie sud-est et centre-est du pays. Cette disparité se remarque également dans les DOM-TOM où parmi eux La Réunion est de loin la région la plus touchée. A l'opposé, les départements français d'Amérique comme la Guadeloupe, la Martinique, la Guyane ont des prévalences très faibles en raison de l'origine des populations, il en est de même pour Mayotte.

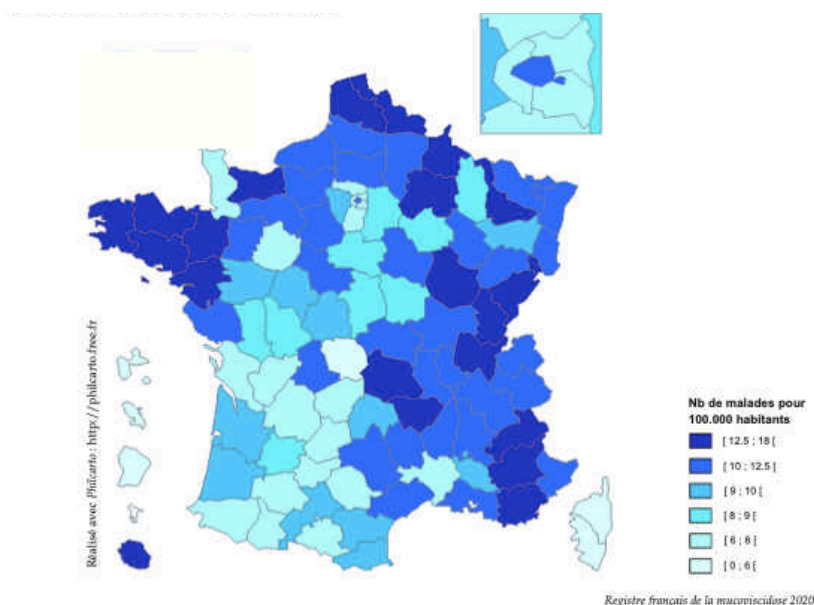


Figure 1 : Prévalence de la mucoviscidose par département de résidence (nombre de patients pour 100 000 habitants) [6]

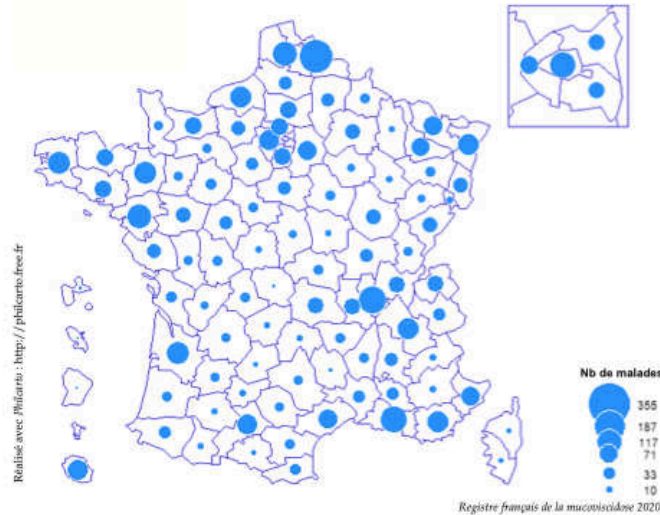


Figure 2 : Localisation des patients selon le département de résidence (effectifs absolus) [6]

On ne remarque pas de différence de prévalence déterminante entre le sexe féminin et masculin, cependant les femmes expriment une clinique plus sévère.

Aujourd’hui, grâce à la recherche et aux progrès thérapeutiques, l’amélioration de la prise en charge de cette maladie a permis d’augmenter l’espérance de vie moyenne des patients entre 40 et 50 ans alors qu’elle n’était que de 5 ans dans les années 1960 selon l’INSERM. Il est fort probable que les enfants malades nés ces dernières années voient leur espérance de vie encore améliorée grâce aux traitements en développement et qui pour certains commencent à être commercialisés.

Concernant les décès, il y en a eu 45 liés à la mucoviscidose en 2020, il y en avait eu 59 en 2010. Ce chiffre tend à diminuer avec les années mais cette évolution n’est pas constante d’année en année comme nous le montre la *figure 3*. Concernant l’âge moyen des décès, celui-ci s’est amélioré avec le temps. En effet il est 36,5 ans en 2020 contre 29,3 ans en 2010.

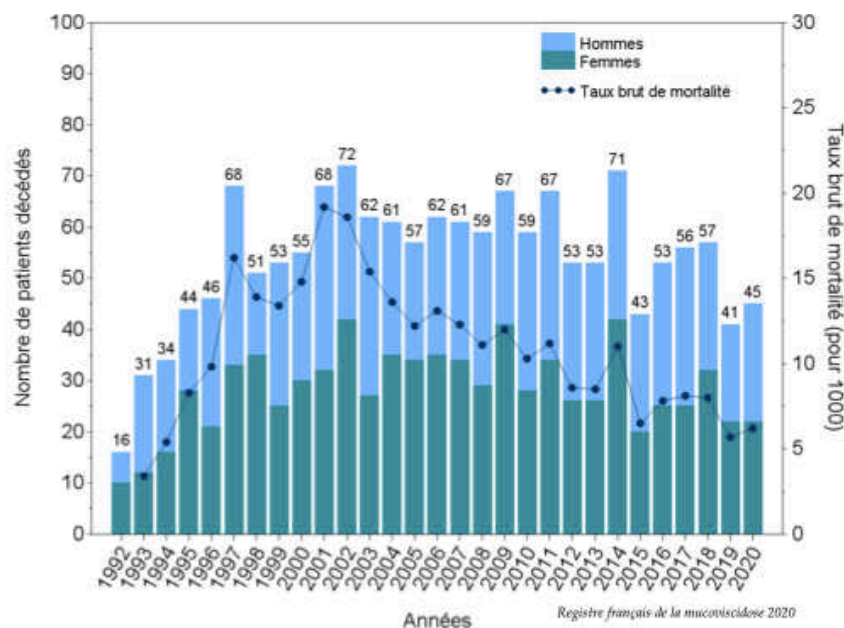


Figure 3 : Nombre de décès dans l’année, évolution depuis 1992 [6]

Tableau 1 : Caractéristiques des patients décédés [6]

Indicateurs	Années d'enquête											
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	
Nombre de décédés	59	67	53	53	71	43	53	56	57	41	45*	
- dont patients porteurs d'un transplant	32	33	27	29	41	22	37	33	36	21	25	
Taux brut de mortalité (pour 1000)	10.3	11.2	8.6	8.5	11.0	6.5	7.8	8.1	8.0	5.7	6.2	
Age moyen (années)	29.3	26.4	32.3	34.4	29.0	34.1	31.9	35.0	33.6	34.7	36.5	
Age médian (années)	27.6	24.9	27.8	30.7	27.1	31.8	28.0	33.8	31.0	34.0	32.8	
Age minimum (années)	0.2	1.9	2.2	1.1	0.1	9.0	1.6	5.9	7.3	0.4	0.3	
Age maximum (années)	68.9	55.5	88.4	82.5	71.2	83.2	76.0	74.3	80.9	65.9	85.8	

Registre français de la mucoviscidose 2020

* Parmi ces patients, 10 n'ont pas été vus en 2020.

II. Mutations génétiques

A. Le gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)

La mucoviscidose est une maladie génétique autosomique récessive due à la mutation du gène CFTR. C'est en 1989 que ce gène a été découvert au Canada par Lap Chee Tsui comme étant le gène responsable de la mucoviscidose. 4 ans auparavant, en 1985, une première étape avait déjà été franchie grâce à une étude de liaison génétique qui avait localisé un gène associé à la mucoviscidose sur le bras long du chromosome 7. [7]

Grâce à cette découverte, les scientifiques ont pu faire évoluer cette maladie presque exclusivement pédiatrique en une maladie devenue chronique de l'adulte avec un bouleversement dans la prise en charge thérapeutique des patients.

Le gène CFTR est situé sur le bras long du chromosome 7, en position 7q31. C'est un gène de grande taille, constitué de 180 kilobases et comprend 27 exons. Il code pour une protéine du même nom. [7]

La synthèse de la protéine CFTR est constituée de plusieurs étapes. La première consiste en la transcription de l'ADN situé sur le gène CFTR. Ensuite, l'ARNm, après l'épissage des introns se dirige vers le cytoplasme pour être traduit par le ribosome. Vient la deuxième étape, c'est la synthèse de la protéine au sein du réticulum endoplasmique (RE). Il y a ensuite la glycosylation dans le RE puis dans l'appareil de Golgi, et enfin la protéine CFTR est transférée vers la membrane apicale des cellules. Cependant, cette biogenèse n'est que très peu efficace car 80% de la protéine sauvage finie par être dégradée.[8]

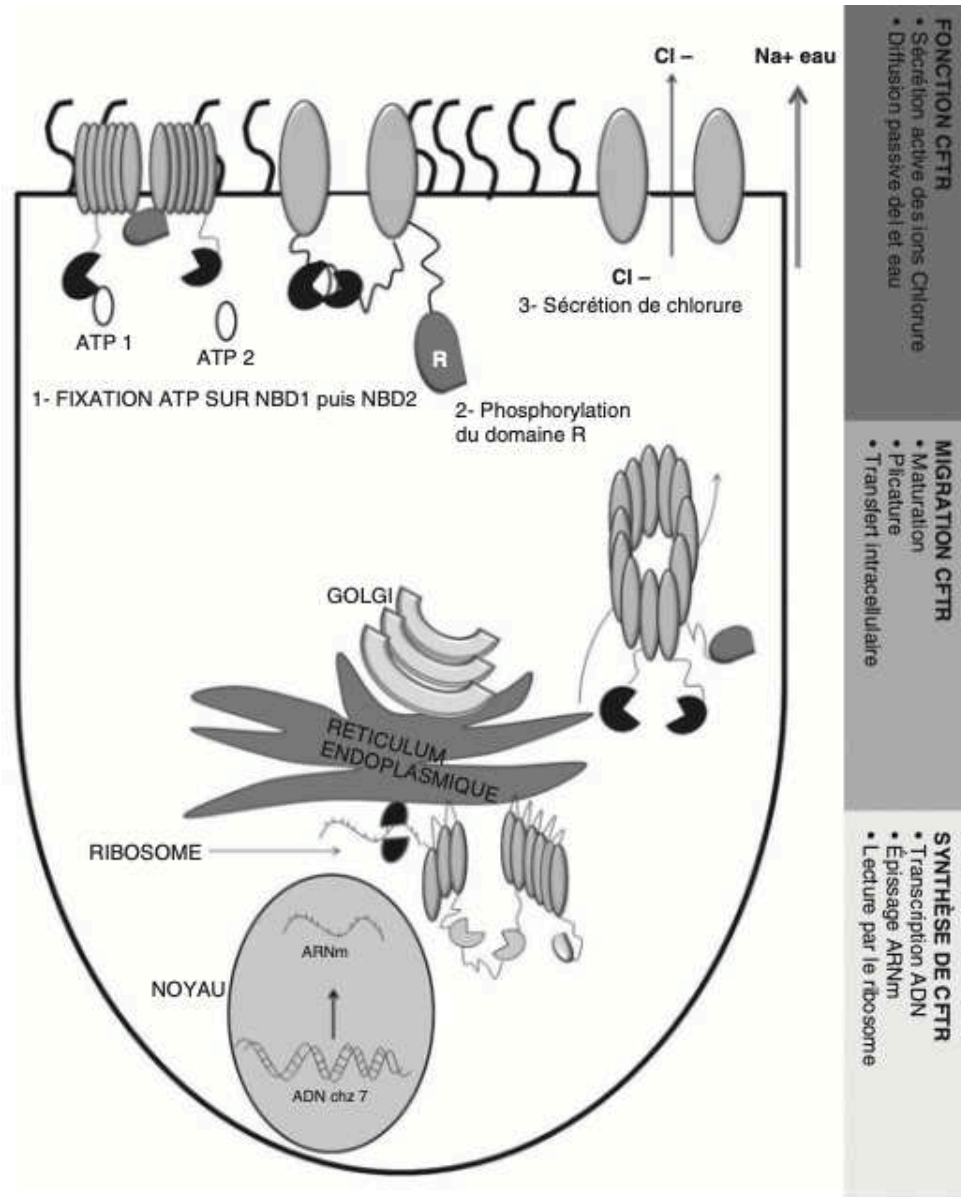


Figure 4 : Mécanismes physiologiques : synthèse, maturation / migration et fonction de la protéine CFTR [8]

La mucoviscidose est donc une maladie génétique autosomique récessive et nécessite que l'enfant malade soit porteur des 2 allèles mutés. Pour cette transmission, les deux parents doivent détenir au moins une mutation du gène. Ainsi, si les deux parents sont porteurs de la mutation du gène CFTR, le risque d'avoir un enfant malade est évalué à $\frac{1}{4}$.

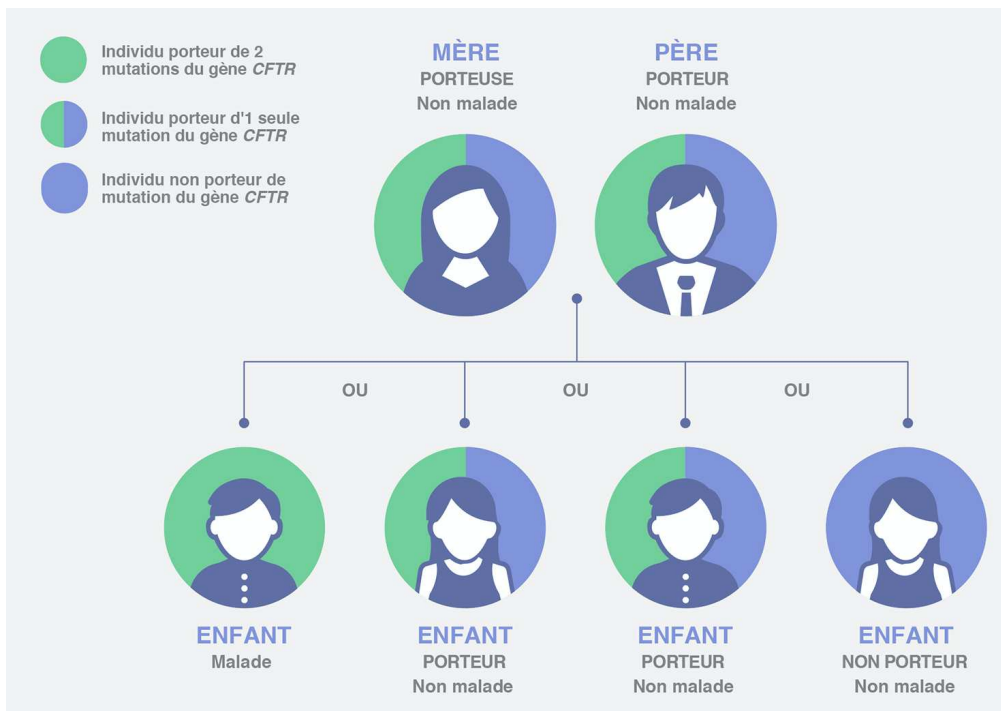


Figure 5 : Transmission génétique récessive de la mucoviscidose [8]

Plus de 2 000 mutations ont à ce jour été identifiées, dispersées au sein des 27 exons du gène. Parmi celles-ci, la plus fréquente à hauteur de plus de 80% en France est la mutation F508del. Il s'agit d'une délétion de 3 paires de bases et correspond à la perte d'une phénylalanine (F) en position 508 ($\Delta F508$) de la protéine. [7]

Tableau 2 : Proportion et âge des patients selon le génotype en France en 2021 [6]

Génotypes	Patients		Age (années)		
	Nombre	%	Moyen	Médian	Max
F508del / F508del	3025	40.8	23.3	22.4	67.1
F508del / Autre	3099	41.8	25.4	22.9	82.2
Autre / Autre	1154	15.6	25.1	22.0	82.9
Sous Total (génotypes renseignés)	7278	98.1	24.5	22.6	82.9
F508del / Non renseigné	37	0.5	39.8	38.1	86.6
Autre / Non renseigné	48	0.6	40.2	38.9	80.5
Non renseigné / Non renseigné	55	0.7	40.2	37.7	77.7
Sous Total (génotypes incomplets/non renseignés)	140	1.9	40.1	38.0	86.6
Total	7418	100			

Registre français de la mucoviscidose 2021

B. La protéine CFTR

Le gène CFTR code donc pour la protéine CFTR. C'est une protéine transmembranaire composée de 1 480 acides aminés, elle est régulée par l'AMP cyclique (*Adénosine MonoPhosphate cyclique*). Elle est constituée de 5 domaines :

- **2 domaines transmembranaires** qui forment le canal chlore : MSD1 et MSD2 (*Membrane spanning domains*)
- **2 domaines cytoplasmiques** qui lient les nucléotides (*Nucléotides-binding domains* : NBD1 et NBD2), domaine de fixation et d'hydrolyse de l'ATP responsable de l'ouverture du canal
- **1 domaine régulateur**, le domaine « R » qui initie l'ouverture du canal après phosphorylation par une protéine kinase dépendante de l'AMP cyclique.

Par son organisation, cette protéine fait partie de la famille des ATP-binding cassette transporter (Transporteur ABC). [7][10] Cependant, CFTR est le seul transporteur ABC qui fonctionne comme un canal sélectif Cl⁻ à faible conductance modulé par des cycles de liaison et d'hydrolyse de l'ATP à ses NBD et régulé étroitement par la phosphorylation de son domaine régulateur. [11]

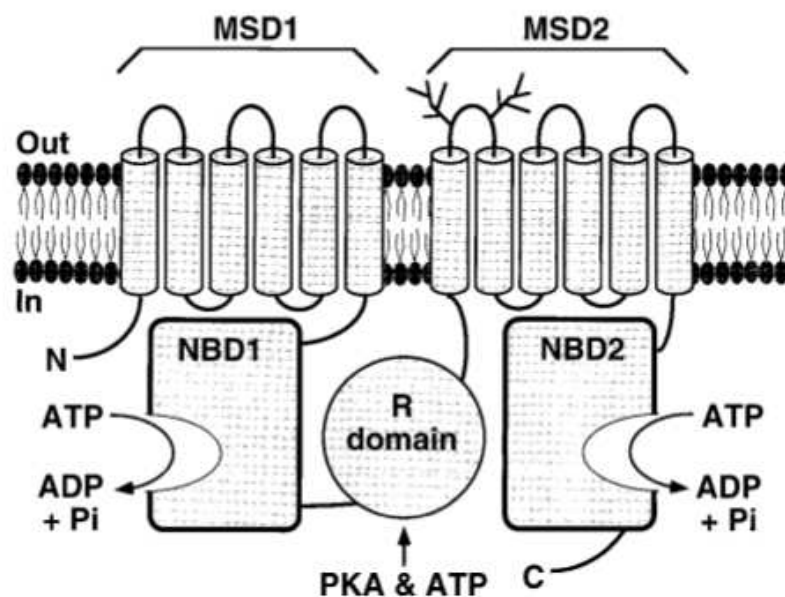


Figure 6 : Protéine CFTR [12]

La régulation de la protéine CFTR se fait suite à une cascade de signalisations, notamment grâce à sa phosphorylation au niveau du domaine R par la protéine kinase A, contrôlée par l'AMPc (AMP cyclique). La protéine CFTR, présente dans la membrane des cellules de différentes muqueuses, est un canal ionique de faible conductance, sélectif pour les anions (Br⁻ > Cl⁻ > I⁻) [13]. Elle permet principalement de faire sortir activement les ions chlorure de la cellule épithéliale ainsi qu'un passage

passif des ions sodium et d'eau. Elle régule également le passage des ions bicarbonate et d'autres canaux ioniques comme le canal ENac (*Epithelial sodium channel*).

A l'état basal, aucun courant de chlore n'est mesuré au travers du canal CFTR. Sous l'effet d'hormones comme le glucagon, l'adrénaline ou encore l'acétylcholine qui se fixent sur les récepteurs de l'adénylate cyclase, ces dernières produisent de l'AMPc dans la cellule, ce qui augmente sa concentration intracellulaire. Cette augmentation intracellulaire d'AMPc permet de phosphoryler la région régulatrice R par les protéines kinases A (PKA). Ainsi se crée une liaison entre deux molécules d'ATP au niveau des domaines NBD1 et NBD2 formant un dimère. Tout ceci permet de transmettre un signal à la région transmembranaire afin de créer un changement de conformation et ainsi ouvrir le canal. Cette ouverture est maintenue jusqu'à l'hydrolyse de l'ATP qui entraîne une coupure de la liaison entre NBD1 et NBD2, ce qui déclenche la fermeture du canal jusqu'à la formation d'un nouveau pool d'ATP. [8]

C. Fonction de la protéine CFTR

Cette protéine CFTR est localisée dans la région apicale de nombreux épithéliums comme les épithéliums respiratoires et intestinaux, l'épithélium des canaux pancréatiques et biliaires, des glandes salivaires et bronchiques. [14] C'est par cette multiple localisation de la protéine que la mucoviscidose est une maladie qui touche de nombreuses fonctions au sein de l'organisme des patients.

La fonction principale de la protéine CFTR est la régulation du transport des ions chlorure (Cl^-) au niveau de la membrane cellulaire entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule. Sa fonction de canal va donc permettre sous stimulation hormonale le conduit des ions chlorure (Cl^-) et des ions bicarbonate (HCO_3^-) à travers la membrane afin de réguler le volume liquidien périciliaire qui recouvre entre autres la surface des voies aériennes, permettant l'hydratation et la viscosité du mucus par osmolarité, ainsi que réguler sa concentration en sel et son pH. [10]

Dans la mucoviscidose, du fait des mutations du gène CFTR, la protéine devient absente ou anormale. Par conséquent, le chlore ne peut pas traverser correctement les membranes des cellules. Cette altération peut se traduire notamment par une diminution de l'excrétion de l'eau au niveau des muqueuses ce qui provoque une inflammation et un épaissement du mucus qui la recouvre. Ce phénomène entraîne l'apparition des symptômes classiques de la mucoviscidose.

Il existe 6 classifications des mutations de CFTR fondées sur les altérations de la protéines CFTR.

D. Classification des mutations de CFTR

La description de ces multiples mutations au niveau du gène CFTR explique partiellement l'hétérogénéité de la maladie et permet d'analyser les relations entre la structure et l'activité de la protéine CFTR. Ces mutations sont à l'origine d'anomalies quantitatives ou qualitatives de la protéine CFTR et ont comme conséquences principales des troubles de la sécrétion des ions chlorure et sodium.

- **Les mutations de classe 1** : défaut de production de CFTR (protéine tronquée ou absence totale de protéine CFTR). Ce sont des mutations non-sens, faux-sens avec des décalages du cadre de lecture, délétions / insertions, grandes délétions (plus rarement) conduisant prématurément à un codon stop aboutissant à un ARN messager instable, dégradé par NMD (*nonsense-mediated decay*), donc à une absence de la synthèse de la protéine CFTR.
- **Les mutations de classe 2** : défaut de maturation intracellulaire de la protéine CFTR avec une circulation intracellulaire insuffisante ou un mauvais positionnement de la protéine à la partie apicale de la cellule épithéliale, ce qui conduit sa dégradation précoce dans le protéasome. C'est dans cette catégorie qu'est classée la mutation $\Delta F508$ (Phe508del), présente chez 70 à 75% des patients.[15] Elle comprend une délétion de trois paires de bases sur le chromosome 7, responsable de la perte de phénylalanine (Phe ou F) en position 508 de la protéine CFTR, localisée dans le domaine NBD1 (codé par l'exon 10). Cette mutation perturbe le repliement du domaine NBD1 et empêche la maturation complète de la protéine qui sera donc dégradée dans le RE par le protéasome.

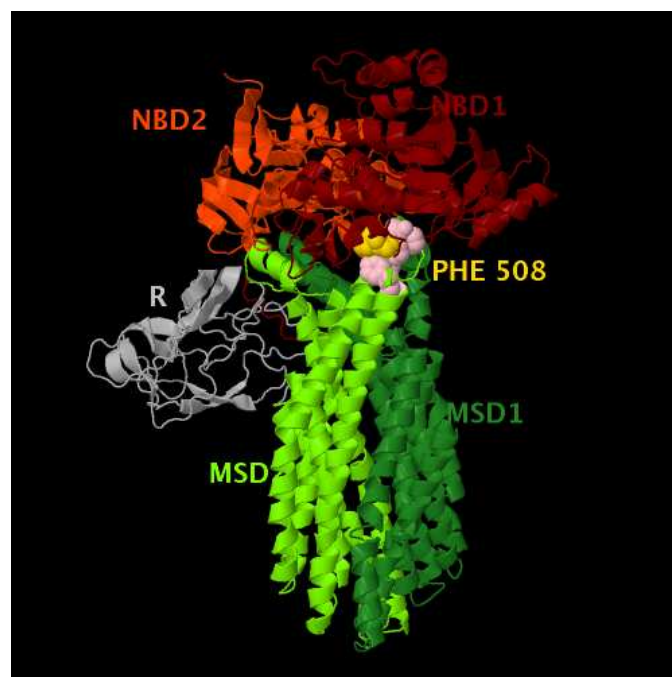
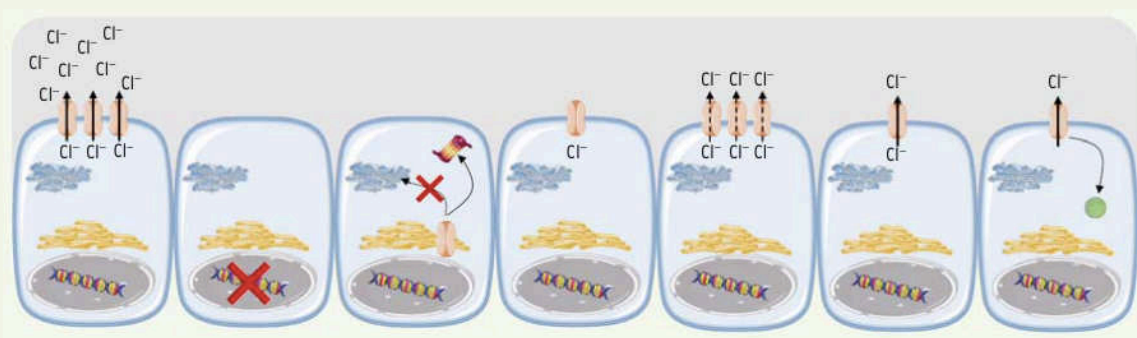


Figure 7 : Localisation de la phénylalanine en position 508 (en jaune) sur la protéine CFTR [16]

- **Les mutations de classe 3** : Défaut de la régulation du canal chlore avec une activation de ce canal diminuée ou absente. Ce sont souvent des mutations faux-sens. Ces mutations sont situées au niveau des domaines NBD où se lie l'ATP et elles engendrent une insensibilité des canaux à l'activation de la PKA, entraînant une absence de courant chlorure. La mutation la plus fréquente de cette classe est la mutation G551D (Gly551Asp)
- **Les mutations de classe 4** : Défaut de conductance du canal chlore avec une diminution de l'activité de CFTR. Cela est dû à des mutations faux-sens ou des substitutions d'acides aminés qui affectent la partie transmembranaire et la conductance du canal CFTR.
- **Les mutations de classe 5** : Réduction de la synthèse de CFTR fonctionnelle. Ce sont des mutations faux-sens ou des substitutions d'acides aminés qui ont des conséquences au niveau de l'expression de l'ARN messager (ARNm). Il y a en effet un défaut de la transcription de l'ARNm générant en majorité un ARNm mutant non fonctionnel ce qui provoque une réduction de la quantité de CFTR disponibles à la surface de la cellule.
- **Les mutations de classe 6** : Instabilité de CFTR fonctionnelle. Ce sont des mutations faux-sens ou des décalages du cadre de lecture, ce qui tronque souvent la partie C-terminale de CFTR, diminue la stabilité de la protéine et augmente son endocytose. [7], [8], [14], [17]

Les mutations des classes 1, 2 et 3 ont un impact majeur sur la fonction de la protéine. Elles entraînent un taux de moins de 1% de protéines CFTR fonctionnelles [8] et sont qualifiées comme étant sévères. Tandis que les mutations des classes 4, 5 et 6 ont un effet modéré et permettent souvent de conserver une activité résiduelle de la protéine.

Tableau 3 : Représentation des 6 classes de mutations décrites dans le gène CFTR [7]



CFTR sauvage	Classe 1	Classe 2	Classe 3	Classe 4	Classe 5	Classe 6
Type de défauts	∅ protéine	∅ trafic	∅ fonction	Diminution de la fonction	Moins de protéines	Moins stable
Exemples de mutations	p.Gly542* p.Arg553* p.Trp1282*	p.Gly85Glu p.Ile507del p.Phe508del p.Asn1303Lys	p.Val520Phe p.Ser549Arg p.Gly551Asp	p.Arg117His p.Arg334Trp P;Ser1235Arg	p.Arg455Glu c.1680-886A>G c.2657+5G>A	Résiduel p.Phe508del p.Gln1412*
Approches requises	Restaurer la synthèse protéique	Corriger le repliement de la protéine	Restaurer la conductance du canal	Restaurer la conductance du canal	Maturation/ Correction de l'épissage	Favoriser la stabilité protéique

III. Physiopathologie

La mucoviscidose peut se manifester dès la naissance ou n'apparaître que plus tard dans la vie. L'expression clinique de la maladie est très hétérogène d'un individu à un autre. Ceci peut principalement s'expliquer par les très nombreuses mutations possibles du gène CFTR. Les mutations sur ce gène provoquent un dysfonctionnement de la protéine CFTR engendrant principalement une déshydratation des muqueuses, en particulier au niveau broncho-pulmonaire et digestif, mais pas seulement, c'est ce que nous allons développer par la suite.

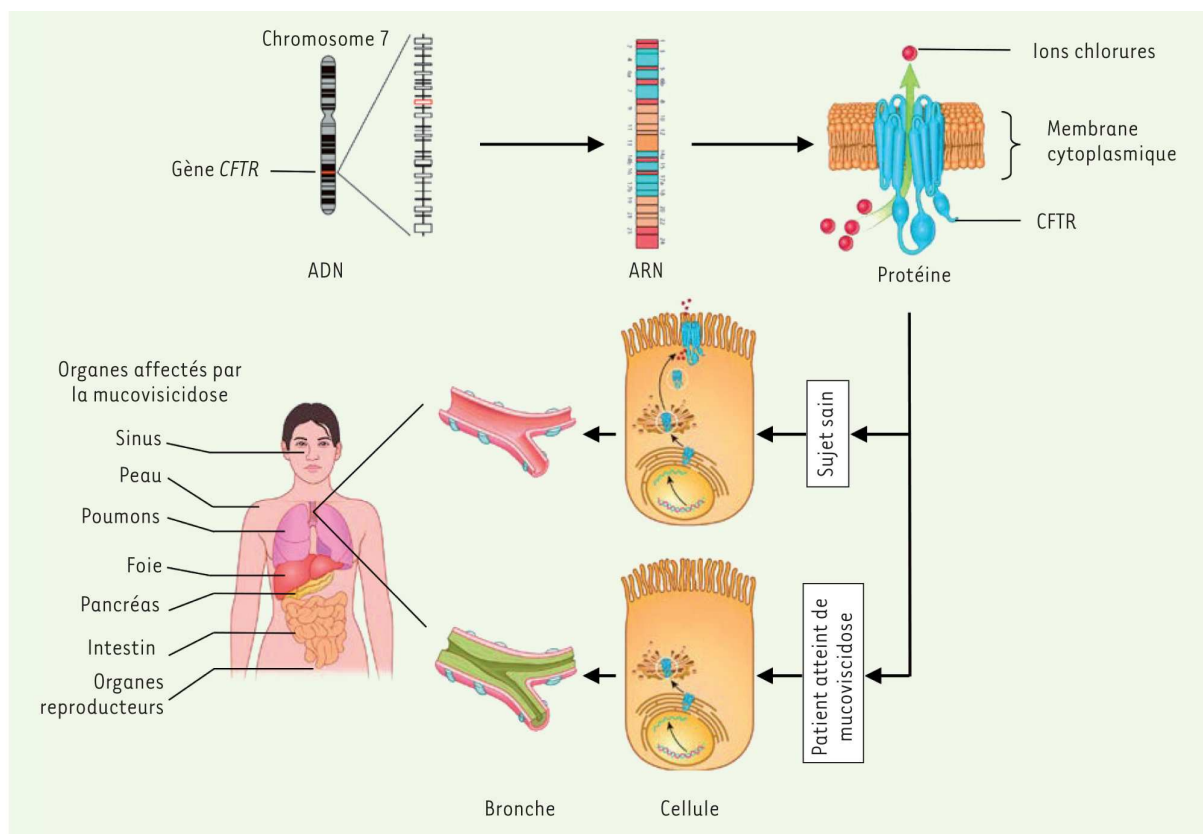


Figure 8 : La protéine CFTR, du gène à son expression tissulaire [18]

A. Manifestations cliniques pulmonaires

L'atteinte broncho-pulmonaire est le problème majeur de la mucoviscidose, c'est elle qui conditionne le pronostic vital de cette pathologie. Le dysfonctionnement de la protéine CFTR est responsable de la sécrétion d'un mucus déshydraté, visqueux et d'une altération du mouvement muco-ciliaire conduisant à une accumulation de mucus favorisant des phénomènes inflammatoires et des surinfections. Les patients naissent avec des poumons sains mais ils ne le restent pas très longtemps. En effet, dès les premiers mois de vie [19], une atteinte pulmonaire apparaît en raison de l'inflammation qui est un facteur physiopathologique central de la dégradation des voies aériennes

au cours de la mucoviscidose, même en dehors des exacerbations. L'infection augmente nettement la réponse inflammatoire, mais il existe une inflammation continue, intrinsèque des voies aériennes même en l'absence de toute infection. Différents types cellulaires participent au développement de cette réponse inflammatoire dont les macrophages alvéolaires, les cellules épithéliales bronchiques et particulièrement les polynucléaires neutrophiles (PNN) dont l'afflux est très abondant dans les voies aériennes. Cette abondance est due à de nombreux facteurs chemoattractants retrouvés dans les sécrétions bronchiques des patients atteints de la mucoviscidose et en première ligne l'interleukine-8 (IL-8). Les PNN vont notamment être responsables de la libération en grande quantité de protéases qui vont participer à la dégradation des voies aériennes. [19]

L'inflammation, mais aussi l'obstruction des bronches favorisent des surinfections en particulier par *Staphylococcus aureus* (SA) et *Pseudomonas aeruginosa* (PA) [15]. PA est responsable en grande partie de l'aggravation de l'infection. Cependant d'autres germes sont également retrouvés avec une fréquence plus variable : *Haemophilus influenzae* (HI), *Burkholderia cepacia* (BC), *Stenotrophomonas maltophilia* (SM). [20]

***Haemophilus Influenzae* (HI)** est une bactérie bacille à Gram négatif, c'est l'un des agents pathogènes les plus fréquemment rencontrés chez les enfants les plus jeunes. Son rôle néfaste sur l'épithélium respiratoire en lui-même ou par l'inflammation qu'il provoque est moindre en comparaison à celui de SA et surtout PA. Il est rarement responsable d'une colonisation chronique chez les patients. [20]

***Staphylococcus aureus* (SA)** est une bactérie à gram positive et catalase positive, c'est actuellement le deuxième germe le plus fréquent chez les enfants âgés de moins de 10 ans. Sa virulence est liée à sa capacité d'adhérer à l'épithélium respiratoire et à échapper au système immunitaire de l'organisme. Il peut provoquer une infection chronique. Habituellement, la colonisation à SA précède celle à PA. En effet, SA favorise l'adhésion du PA en démasquant des récepteurs épithéliaux. Certains patients peuvent cependant se retrouver colonisés par PA et SA en même temps. [20]

***Pseudomonas aeruginosa* (PA)** est une bactérie bacille à gram négative. Il intervient en moyenne entre 8 et 10 ans mais peut tout de même être fréquemment retrouvé dès les premiers mois de vie. PA se développe sous forme de micro-colonies entourées d'exopolysaccharides (alginates), formant une large matrice unissant les bactéries entre elles et aux tissus contaminés. Certaines souches produisent assez d'exopolysaccharides pour être dites « mucoïdes ». L'incidence de ces souches mucoïdes augmente avec l'âge et l'évolutivité de l'affection respiratoire. La production d'alginate peut atteindre deux à trois fois le poids de la bactérie, ce qui contribue à la viscosité des sécrétions bronchiques. [20]

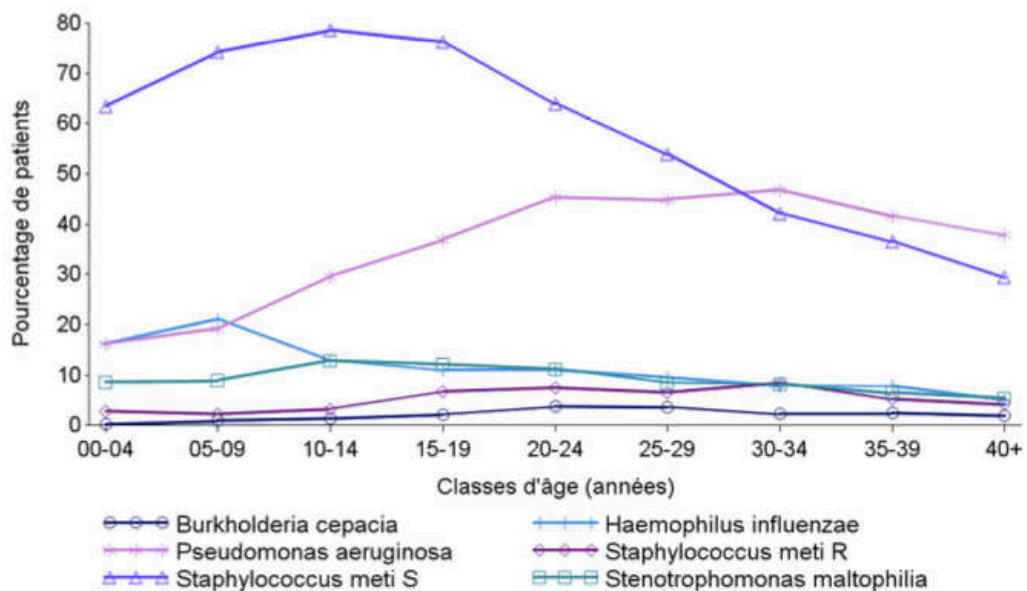


Figure 9 : Bactéries cliniquement importantes dans la mucoviscidose par classe d'âge en France [21]

Ces surinfections et l'inflammation avec la dilatation des bronches ont pour conséquence d'engendrer plusieurs risques de complications respiratoires comme :

- **Une exacerbation respiratoire** qui peut être définie comme étant une détérioration de l'état respiratoire avec majoration de l'encombrement bronchique. Mais aussi une augmentation de la quantité et de la purulence des expectorations, une majoration de la dyspnée, une baisse du volume respiratoire maximal en une seconde (VEMS), et des signes généraux inconstants comme de l'asthénie, de la fièvre, une anorexie.
- **Une hémoptysie**, c'est une expectoration de sang provenant des voies aériennes à la suite d'un effort de toux. L'hémoptysie est une complication fréquente et récidivante de la mucoviscidose avec un risque de survenue qui augmente avec l'âge et l'altération de la fonction respiratoire. Elle est liée à une hypertrophie associée à une hypervascularisation des artères bronchiques induites notamment par l'hypersécrétion épithéliale bronchique de *vascular endothelial growth factor* (VEGF) en réponse à l'infection bactérienne.
- **Un pneumothorax partiel ou complet**, c'est une présence anormale d'air dans la cavité pleurale qui peut être d'origine spontanée ou traumatique. Cette complication est observée chez 10 à 20% des adultes [14] et peut potentiellement être grave. Le risque de survenue d'un pneumothorax est d'autant plus élevé que l'atteinte respiratoire est sévère (en particulier en cas de VEMS < 30%). Le diagnostic est confirmé par une radiographie du thorax et éventuellement complété par un scanner thoracique. [22]

Sur le plan respiratoire, par l'inflammation, les surinfections, la dilatation des bronches et les complications respiratoires, la mucoviscidose tend à provoquer chez les patients un déclin progressif de la fonction respiratoire pour finir par une approche de l'insuffisance respiratoire chronique.

B. Manifestations cliniques extra-pulmonaires

a. Manifestations digestives

1. Atteinte gastro-intestinale

▪ **Iléus méconial**

Chez le nouveau-né, cela se traduit par un retard de l'expulsion des premières selles ou un arrêt du transit intestinal dû à l'obstruction par un méconium plus épais que la normale. Très rarement, l'échographie prénatale peut montrer, à partir de la 20^{ème} semaine de gestation, une dilatation de l'intestin due à son obstruction par le méconium. [4]

▪ **RGO (reflux gastro-œsophagien)**

Le RGO est plus fréquemment observé chez les patients atteints de mucoviscidose que dans la population générale. [23] Il peut contribuer à l'inflammation et à l'hyperactivité bronchique. Il est présent chez 40% [24] des nourrissons et chez l'enfant plus grand et est d'autant plus fréquent que la bronchopneumopathie est évoluée. Il est lié à la distension pulmonaire et aux modifications du gradient de pression abdominothoracique induites par la toux ou la kinésithérapie, à une relaxation inappropriée du sphincter inférieur de l'œsophage, parfois à un retard de vidange gastrique. Le RGO peut contribuer à la diminution des ingestas et à la dégradation de l'état nutritionnel, ainsi qu'à aggraver la fonction respiratoire. Sa recherche doit être systématique lorsque l'état respiratoire se dégrade de façon inexplicable.

▪ **Diarrhée grasseuse avec douleurs abdominales**

Elle est causée par la stéatorrhée qui sera développée plus bas dans la partie sur l'insuffisance pancréatique exocrine (IPE).

▪ **Constipation +/- syndrome d'obstruction intestinal distal (SOID)**

Cela peut s'expliquer par un épaississement des sécrétions intestinales et est aggravé par un manque d'hydratation des selles. La constipation peut aller jusqu'à un arrêt

complet des selles provoquant un syndrome d'obstruction intestinal et des douleurs abdominales plus ou moins intenses peuvent être ressenties. En prévention, il est utile d'enrichir le régime en fibres et d'augmenter l'apport hydrique. Le traitement de la constipation est identique à celui des patients sains.

- **Prolapsus rectal**

Le prolapsus rectal est caractérisé par une extériorisation du rectum. La constipation, la diarrhée, les efforts de toux et la malnutrition sont des facteurs favorisants. Une optimisation de la posologie des enzymes pancréatiques (EP) peut contribuer à une amélioration. Une indication chirurgicale peut se discuter pour des cas exceptionnels en cas de douleurs invalidantes à la défécation ou d'épisodes d'incontinence associés aux épisodes de prolapsus. [23]

2. Atteinte pancréatique

- **Atteinte du pancréas (fibrose kystique)**

Le pancréas est atteint dans plus de 85% des cas [4], surtout quand l'expression de la maladie commence tôt dans la vie. Cette atteinte s'installe petit à petit à cause de l'épaississement des sécrétions engendrant une obstruction des petits canaux où s'écoulent les EP engendrant à terme une détérioration progressive de la fonction pancréatique exocrine et endocrine.

- **Insuffisance pancréatique exocrine (IPE)**

L'IPE est la complication extra-pulmonaire la plus fréquente, avec une prévalence pouvant atteindre plus de 90% chez les patients adultes [1] (80,2% de la population totale des patients atteints de la mucoviscidose en 2021). Elle ne s'exprime cliniquement que lorsque plus de 90% du pancréas est détruit. [25] Sur le plan physiopathologique, cela se traduit par une obstruction, des bouchons muqueux dans les canaux excréteurs dus à une infiltration graisseuse, une atrophie et une fibrose du pancréas, secondaire à la précipitation des sécrétions pancréatiques visqueuses. Tout cela a pour conséquence de provoquer un défaut de production d'enzymes pancréatiques comme la lipase, la trypsine et la chemotrypsine. Par conséquent, il apparaîtra une maldigestion lipido-protéique, une malabsorption, une carence en vitamines A, D, E, K, en acides gras essentiels (AGE) et en oligoéléments entraînant une symptomatologie du type perte de poids, stéatorrhée, diarrhée, ballonnement, douleurs abdominales et donc un effet délétère sur l'état nutritionnel.

La stéatorrhée étant une diarrhée chronique avec des selles pâteuses, graisseuses et nauséabondes, entraînée par une maldigestion des graisses. Si elle n'est pas

compensée, elle a pour conséquence un retard pondéral puis statural et une dénutrition. Afin d'établir ce diagnostic, on réalise un dosage de l'élastase fécale qui est une enzyme produite par le pancréas et qui a pour but d'évaluer le fonctionnement exocrine du pancréas (< 200 µg/g de selle → insuffisance pancréatique).

- **Insuffisance pancréatique endocrine = diabète de la mucoviscidose**

Rare avant l'âge de 10 ans, le diabète est une complication fréquente chez les patients atteints de la mucoviscidose, il peut toucher 1 patient sur 3 à partir de l'âge de 30 ans. [26] Le diabète de la mucoviscidose partage certaines spécificités physiopathologiques avec les deux grandes formes de diabètes à savoir le diabète de type 1 (DT1) et de type 2 (DT2). Cependant, il possède également ses caractéristiques propres, raison pour laquelle il faut bien parler de « diabète de la mucoviscidose ». Comme dans le DT1, il y a une destruction des îlots de Langerhans engendrant une insulinopénie, en revanche cette destruction n'est pas d'origine auto-immune. Comme dans le DT2, l'apparition du diabète est précédée par une période d'intolérance au glucose qui se traduit par une augmentation anormale de la glycémie après un repas, sans atteindre le stade de diabète. Cependant, dans le diabète de la mucoviscidose, contrairement au DT2, la sensibilité à l'insuline est peu ou pas altérée en dehors des situations aiguës qui peuvent s'accompagner d'insulinorésistance telles que les épisodes infectieux ou la corticothérapie.

Lors d'une altération du pancréas, quand cela touche la partie endocrine et plus particulièrement les cellules β des îlots de Langerhans, ces derniers se fragmentent à cause de la fibrose ou d'une dégénérescence graisseuse. Les conséquences sont leur dysfonction et/ou leur destruction ainsi qu'une insuffisance de sécrétion insulinique ajoutée à une diminution de la sensibilité à l'insuline (secondaire à la corticothérapie, l'infection et l'inflammation chronique). A cela s'ajoute une augmentation de la sécrétion de glucagon qui mène à l'apparition d'un diabète insulino-dépendant.

Le diabète est la 3^{ème} complication la plus fréquente de la mucoviscidose après l'atteinte respiratoire et l'IPE. [1] Sa fréquence augmente avec l'âge (rare dans l'enfance). Il peut en phase initiale, rester asymptomatique ou se manifester par une soif intense, une fatigue, une perte de poids ou une augmentation des épisodes infectieux. Le diabète peut engendrer de nombreuses complications, en effet, il participe à l'aggravation de la mucoviscidose et peut présenter des complications qui lui sont propres comme une intolérance au glucose, micro et macro-angiopathies ou d'autres complications dégénératives. Le diabète et l'intolérance au glucose ont un impact négatif sur l'état nutritionnel et la fonction respiratoire.

Le dépistage du diabète dans la mucoviscidose est systématique à partir de 10 ans, soit tous les 2 ans à partir de 10 ans et tous les ans à partir de l'âge de 15 ans selon les recommandations de la HAS. Il peut également être réalisé avant 10 ans s'il y a des manifestations cliniques telles qu'une cassure de la courbe staturo-pondérale.

Le dépistage se fait par une exploration par hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO). Une mesure de la glycémie sera alors faite avant et 2 heures après la prise des 75 grammes de glucose. Selon les résultats obtenus, le dépistage de l'intolérance au glucose ou le diabète pourront éventuellement être posés.

	Glycémie à H 0	Glycémie à H 2h
Intolérance au glucose	≥ 6 mmol/L < 7,2 mmol/L	≥ 7,8 mmol/L < 11,1 mmol/L
Diabète	≥ 7,2 mmol/L	> 11,1 mmol/L

Un dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) ou une glycémie « au hasard » peuvent également révéler un diabète. [27], [28]

Pourcentages par rapport à l'effectif de chaque classe d'âge.

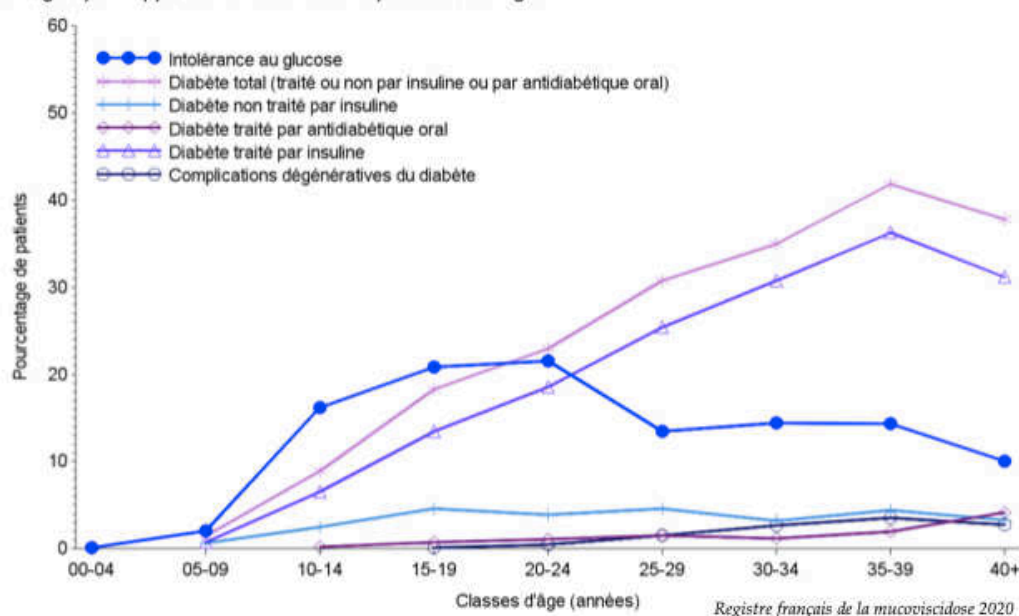


Figure 10 : Diabète et complications dégénératives du diabète [21]

3. Atteinte hépatobiliaire

L'anomalie d'expression de la protéine CFTR dans les cellules épithéliales biliaires peut provoquer une augmentation de la viscosité de la bile et une obstruction des canalicules biliaires. Un ictère cholestatique transitoire peut révéler la mucoviscidose chez le nouveau-né.

- L'atteinte hépatobiliaire peut se traduire par une **stéatose hépatique**, c'est un excès de graisse dans le foie et peut rester asymptomatique.
- La **lithiase biliaire** est aussi rencontrée dans la mucoviscidose. C'est la présence, au sein de la vésicule biliaire, de petits dépôts pierreux allant de la

taille d'un grain de sable à celle d'un petit caillou. Ils sont composés d'éléments de la bile, ce sont des calculs biliaires.

- L'évolution de ces complications hépatobiliaires s'oriente souvent vers une **cirrhose biliaire**. L'obstruction des canaux biliaires conduisent à une altération de la structure du foie provoquant une altération importante de sa fonction. Ces lésions initialement en foyers (cirrhose biliaire focale) progressent pour aboutir en une **cirrhose multilobulaire** qui représente la 3^{ème} cause de mortalité au cours de la mucoviscidose. [29] Par ailleurs, ces modifications de la structure du foie peuvent évoluer vers une altération de la circulation du vaisseau principal du foie, la veine porte, et donc engendrer une hypertension portale et plus rarement une insuffisance hépatocellulaire.

Les recommandations actuelles préconisent un dépistage d'atteinte hépatique chez tout enfant atteint de mucoviscidose. Celui-ci doit être réalisé une fois par an par un examen clinique, des tests biologiques et une échographie hépatique.

Tableau 4 : Répartition des pathologies digestives et hépatiques en fonction des âges en 2021 [30]

	Classes d'âge (années)									Total	%
	00-04	05-09	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40+		
Effectif total	618	758	875	932	868	763	782	604	1218	7418	
Fonction pancréatique exocrine anormale	499	589	699	738	741	653	665	513	850	5947	80.2%
Reflux gastro-oesophagien traité	98	88	121	162	273	291	310	260	495	2098	28.3%
Maladie hépatique	38	77	165	228	206	168	160	118	165	1325	17.9%
- Sans cirrhose	33	70	128	161	138	120	112	85	121	968	13.0%
- Cirrhose avec hypertension	.	3	14	33	31	22	17	9	13	142	1.9%
- Cirrhose sans hypertension	1	1	12	25	26	18	27	19	25	154	2.1%
Hémorragie digestive	1	.	2	.	.	.	1	.	2	6	0.1%
Calculs biliaires	3	11	14	20	23	35	37	44	65	252	3.4%
Obstruction intestinale	13	15	17	20	35	22	24	20	31	197	2.7%
Pancréatite aiguë	.	5	7	7	10	7	7	12	25	80	1.1%

Registre français de la mucoviscidose 2021

b. Manifestations génitales

1. Hommes : atrésie des canaux déférents

La stérilité masculine est présente dans 98% des cas. [4] Elle est due à une obstruction provoquée par une inexistence ou une atrésie bilatérale des canaux déférents systématique chez le garçon. Le diagnostic se fait par un examen clinique et l'analyse du spermogramme. La fonction sexuelle incluant le désir sexuel, l'érection restent

normale tout comme la production des spermatozoïdes. Un retard pubère est aussi constaté.

2. Femmes : modification de la glaire cervicale

Chez la femme, la stérilité est rare mais l'infertilité peut survenir. Ceci est dû à un épaissement de la glaire cervicale qui rend la montée des spermatozoïdes vers l'utérus difficile voire impossible dans certains cas.

Il n'y a pas de problème particulier à la grossesse, elle n'aggrave pas la mucoviscidose si l'état respiratoire et nutritionnel de la femme sont bons avant la grossesse. Cependant, dans le cas contraire, la grossesse peut présenter un risque pour la femme enceinte. Dans tous les cas, il est très important de parler d'un éventuel désir de grossesse avec un médecin spécialiste avant de commencer la conception.

c. Manifestations osseuses

▪ Ostéopénie, ostéoporose

Les troubles de la densité osseuse sont fréquemment retrouvés chez les patients atteints de la mucoviscidose avec une prévalence évaluée à 38% pour l'ostéopénie et 23% pour l'ostéoporose. [1] Cette prévalence a tendance à augmenter avec l'âge. On retrouve de nombreux facteurs favorisant la déminéralisation osseuse chez ces patients comme l'insuffisance pancréatique, l'atteinte pulmonaire sévère, les infections pulmonaires, la dénutrition, le retard pubertaire, la corticothérapie systémique, l'hypogonadisme (synthèse insuffisante des hormones sexuelles), l'hypovitaminose D et K et l'hypocalcémie auxquels on peut rajouter les facteurs physiologiques liés au vieillissement comme l'âge et la ménopause.

Il est recommandé de réaliser une ostéodensitométrie régulièrement chez les patients atteints de la mucoviscidose à partir de 8 ans afin de dépister une éventuelle déminéralisation osseuse. C'est un examen à réaliser tous les 1 à 5 ans en fonction des résultats précédents.

▪ Les arthralgies

Elles peuvent être de simples arthralgies inflammatoires, souvent associées aux périodes d'exacerbation bronchiques, à des poussées de polyarthrites souvent symétriques, touchant de façon prépondérante les genoux, les chevilles et les poignets. Ces manifestations rhumatologiques sont fréquentes.

d. Manifestations ORL

- **Sinusite maxillaire**

Elle est constante, c'est une inflammation des cavités des fosses nasales qui peut se traduire par des céphalées persistantes.

- **Polypose nasale**

Des polypes nasaux peuvent survenir, ils se traduisent par une formation charnue de la muqueuse du nez ou des sinus. Ils peuvent provoquer une sensation de nez bouché, des épistaxis et des symptômes de sinusite comme des céphalées principalement. Ils sont souvent récidivants, parfois très invalidants et retrouvés chez plus de 10% des enfants de plus de 5 ans. [24] Une exploration peut être faite par rhinoscopie et un examen tomodensitométrique.

e. Autres manifestations : insuffisance rénale, déshydratation aiguë hyponatrémique, dépression et anxiété

- **Insuffisance rénale**

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est une complication de plus en plus fréquente chez les patients mucoviscidiques et en particulier chez ceux présentant un diabète (microangiopathie, néphropathie diabétique) et/ou une exposition répétée aux aminosides (effets indésirables connus).

- **Déshydratation aiguë hyponatrémique**

La déshydratation aiguë hyponatrémique est une complication classique et fréquemment retrouvée chez ces patients, due aux troubles hydro-électriques. Elle est secondaire à une perte de sel par une excrétion sudorale excessive via les glandes sudoripares de chlorure de sodium (NaCl). Cela se traduit par des concentrations sudorales en sodium et en chlorure plus de 3 fois supérieures chez les patients atteints de la mucoviscidose par rapport à un sujet sain. [22] Il existe des facteurs favorisant une déshydratation aiguë comme lors d'une exposition à la chaleur et un temps sec, lors d'efforts physiques et/ou de fièvre. Cette déshydratation aiguë peut évoluer vers un état de choc hypovolémique, une insuffisance rénale aiguë voire le décès en cas de non prise en charge rapide.

Ces patients déshydratés de façon aiguë doivent être hospitalisés afin de recevoir une surveillance renforcée et une réhydratation intraveineuse (IV) par du sérum salé isotonique. La prévention reste importante et repose sur l'augmentation des apports hydriques et sodés en cas d'exercice physique ou de fortes chaleurs.

▪ La dépression et l'anxiété

On sait aujourd'hui qu'une maladie telle que la mucoviscidose est loin de n'avoir que des affections physiques. En effet, de nombreuses études se sont penchées sur cette question de la santé mentale des patients atteints de la mucoviscidose et les conclusions ont démontré une forte prévalence des symptômes d'anxiété et de dépression chez les patients et leur entourage, que ce soit la famille ou l'équipe soignante.[1] Outre ces effets psychiques, la dépression et l'anxiété ont un impact néfaste sur la maladie en elle-même. Cela entraîne une aggravation de la fonction respiratoire, une dénutrition, une qualité de vie médiocre, des hospitalisations plus fréquentes, une mauvaise compliance concernant les soins et la thérapeutique. Pour pallier au mieux à cela, des recommandations internationales ont depuis été publiées et préconisent un dépistage annuel des symptômes d'anxiété et de dépression chez les patients de 12 ans et plus. En cas de symptômes, ils seront adressés à un psychiatre qui pourra mettre en place une prise en charge psychothérapeutique, comportementale et évaluera l'intérêt d'un traitement médicamenteux.

IV. Prise en charge de la maladie

A. Diagnostic

a. Diagnostic néonatal

Le dépistage néonatal permet un diagnostic précoce de la mucoviscidose avec la prise en charge de nourrissons pour la plupart peu ou pré-symptomatiques, améliorant ainsi le pronostic à long terme. Une généralisation de ce dépistage néonatal a été mise en place dans toutes les maternités de France depuis 2002. Seuls quelques rares cas de mucoviscidose modérée ne seront identifiés qu'à un âge avancé.

Pourtant la mucoviscidose ne répond pas totalement aux critères requis pour une maladie candidate à ce type de prévention, critères définis dès 1968 par Wilson et Junger. [31] En effet, elle présente bien quelques critères comme une maladie fréquente, grave, dépistable mais il lui manque un critère essentiel. Ce critère manquant est le fait qu'elle doit être bénéficiaire d'un traitement efficace qui génère pour le malade dépisté un bénéfice individuel immédiat. Malgré ce manquement, le diagnostic de cette maladie a été généralisé grâce aux arguments suivants :

- Le diagnostic clinique de la mucoviscidose, en dehors du cas caricatural de l'iléus mécomial, reste difficile,
- Les bénéfices à court et moyen terme d'une prise en charge dans les premières semaines de vie sont démontrés.

L'intérêt de ce dépistage réside donc dans la prise en charge précoce des manifestations pulmonaires et digestives de la mucoviscidose, semblant ralentir l'évolution de la maladie et améliorer son pronostic.

Le diagnostic néonatal est très encadré, un algorithme de décision unique a été établi (en Métropole et à La Réunion puis progressivement dans les autres Départements d'Outre-Mer) pour encadrer et structurer au mieux l'ensemble des étapes du dépistage en fonction des résultats précédents.

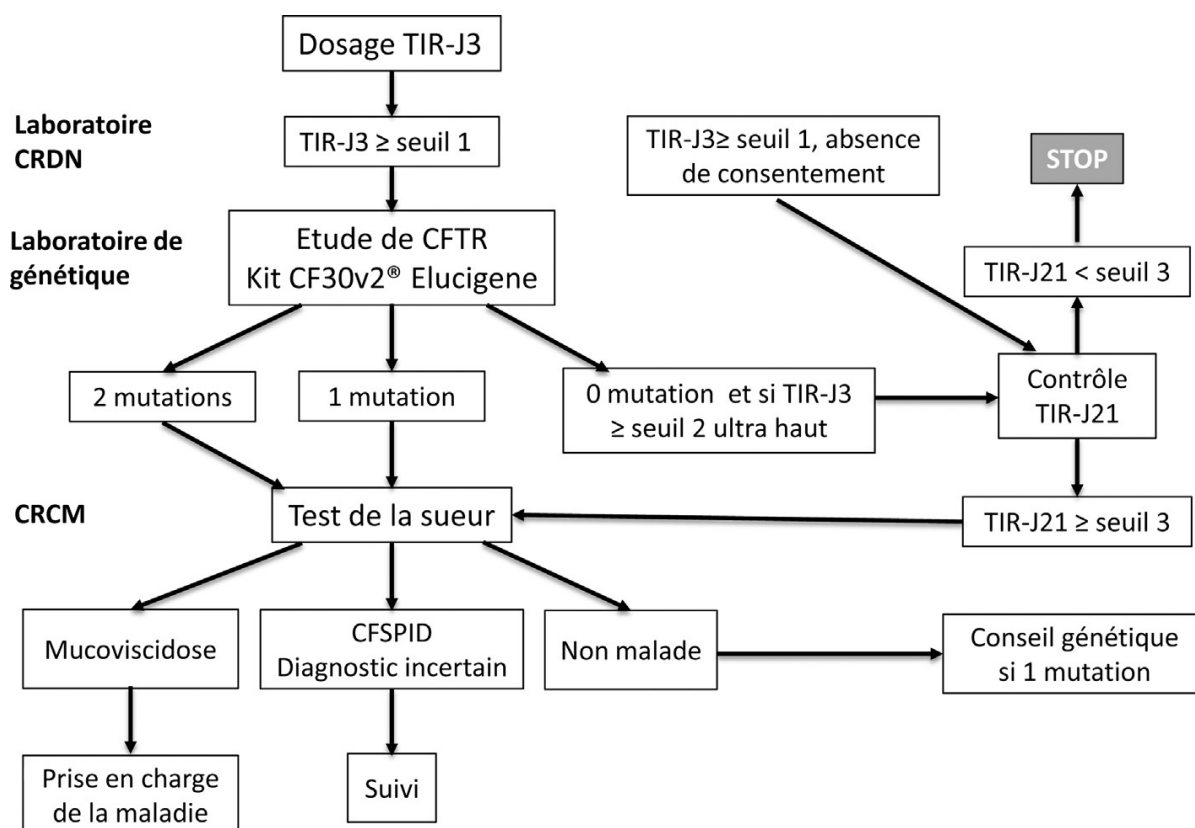


Figure 11 : Algorithme actuel du diagnostic de la mucoviscidose en France [32]

CRDN : Centre de Régional de Dépistage Néonatal

CRCM : Centre de Ressources et de Compétence de la Mucoviscidose

TIR-J3 : Trypsine Immunoréactive, dosée à 3 jours (J3)

TIR-J21 : Trypsine Immunoréactive dosée à 3 semaines (21j) de vie (J21)

TS : Test de la Sueur

Kit CF30v2® Elucigene : kit sur lequel l'analyse génétique est basée (kit de 29 mutations suite à la suppression de la mutation R117H en 2015 pour des raisons d'excès cas de diagnostics non conclus [33])

CFSPID : Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive diagnosis

1. Dosage TIR (Trypsine Immunoréactive)

Ce dosage consiste en un dosage de la trypsine immunoréactive (TIR) au 3^{ème} jour de vie (J3) via une goutte de sang circulant prélevée par une piqûre au talon et déposée sur un carton-buvard (test de Guthrie). La TIR est une enzyme pancréatique dont un taux élevé dans le sang reflète une souffrance pancréatique, le reflet d'une obstruction

provoquée par le mucus des voies pancréatiques, par lesquelles le trypsinogène, précurseur de la trypsine, ne peut plus passer pour atteindre l'intestin grêle. La trypsine joue un rôle protéolytique, dégradant les protéines alimentaires pour que leurs constituants puissent être absorbés par l'intestin. Ce dosage est réalisé par une technique de radio-immunologie ou d'immunofluorimétrie.

Si la TIR est supérieure au seuil de positivité de 65 µg/L, un test génétique sera réalisé sur ce même échantillon. En accord avec la législation française, un consentement parental écrit au dos du carton est demandé en amont pour tout nouveau-né et permettra de réaliser l'analyse des mutations du gène CFTR si la valeur TIR est au-dessus du seuil.

Si aucune mutation n'est identifiée ou le consentement parental n'a pas été recueilli, un contrôle de la TIR à 21 jours de vie (J21) est réalisé. Si la valeur dépasse le seuil de 100 µg/L, l'enfant est adressé au CRCM pour la réalisation d'un test de la sueur.

2. Étude du gène CFTR

L'étude du gène CFTR chez un patient permet de confirmer le diagnostic, d'apporter des éléments de pronostic pour une prise en charge adaptée, d'envisager un traitement pharmacologique en fonction des mutations portées et de proposer un conseil génétique aux parents, au patient et à sa famille.

Cette recherche permet de détecter au moins 80% [24] des mutations de la population vivant en France. Les résultats sont transmis à l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE) qui contacte le médecin du CRCM.

Une analyse génétique par PCR (*Polymerase Chain Reaction*) est d'abord utilisée pour rechercher une trentaine de mutations parmi les plus fréquentes. Si aucune mutation n'est identifiée par cette méthode, un séquençage nouvelle génération (NGS) est réalisé.

Le malade atteint de la mucoviscidose est soit homozygote pour la même mutation, soit hétérozygote composite, c'est-à-dire porteur de 2 mutations différentes.

3. Test de la sueur

Le test de la sueur est l'examen de confirmation diagnostique de référence.

La mucoviscidose est due à des mutations du gène CFTR à l'origine de la dysfonction de la protéine CFTR dont la principale fonction est d'être un canal perméable à l'ion chlorure (Cl⁻). Au niveau de la glande sudoripare, cela se traduit par un syndrome de

perte de sel et cette anomalie est à la base du principe même du principal examen biologique permettant le diagnostic de la mucoviscidose, c'est le test de la sueur. Ce test est réalisé depuis 1953 et est effectué au sein d'un CRCM (47 centres en France).

C'est un examen délicat qui comporte 3 phases : [34]

- **La phase de stimulation** (5-10 minutes). La stimulation des glandes sudoripares est effectuée grâce à la pose de 2 électrodes fixées au bras ou à la cuisse par une technique appelée la iontophorèse à la pilocarpine, un agent cholinomimétique utilisé ici pour provoquer une sudation. La iontophorèse consiste à faire passer pendant 5-10 minutes un courant de faible intensité au travers des gels imprégnés de pilocarpine. L'enfant peut ressentir des petits picotements mais ce test est sans danger et sans douleur.
- **La collecte de la sueur** (30 minutes). La sueur produite est recueillie pendant 30 minutes environ, grâce à un collecteur (comme un papier buvard) fixé à l'aide d'un bracelet sur la zone stimulée. La quantité de sueur recueillie doit être supérieure à 100 mg.
- **Le dosage du chlore.** La sueur recueillie peut alors être analysée. Il s'agit d'un dosage la journée même de la concentration des ions chlorure présents dans la sueur. Il faut ensuite procéder à l'interprétation. Un deuxième rendez-vous peut être fixé si le résultat du premier n'est pas concluant.

Tableau 5 : Interprétation du test de la sueur [35]

Âge du patient	Ions chlorures dans la sueur (mmol/L)	Interprétation	
Nourrisson Patient > 2 ans	< 30 < 40	Normal	Le patient n'est pas atteint de mucoviscidose
Nourrisson Patient > 2 ans	30-60 40-60	Intermédiaire	Si aucune (ou 1 seule mutation) n'a été détectée, une analyse exhaustive du gène <i>CFTR</i> est réalisée et le test de la sueur est contrôlé
Quel que soit l'âge	> 60	Pathologique	Le patient est atteint de mucoviscidose

b. Diagnostic prénatal et préimplantatoire

Le **diagnostic prénatal** est réservé aux familles à risque d'avoir un enfant atteint de la mucoviscidose en raison du statut de porteur de gène(s) à risque des parents. Les couples chez qui il existe une personne atteinte de la mucoviscidose et ceux qui ont déjà un enfant atteint bénéficient d'un conseil génétique.

Cela permet de confirmer la présence de mutations et ainsi le diagnostic de la mucoviscidose. Ces rendez-vous sont également l'occasion de proposer une enquête génétique familiale afin d'identifier les porteurs sains de la famille. Si les deux parents sont concernés, ils pourront bénéficier, s'ils le souhaitent d'un diagnostic prénatal ou d'une procréation médicalement assistée (PMA) avec diagnostic préimplantatoire dans la perspective d'une prochaine grossesse.

Lors du suivi génétique des femmes enceintes, l'observation d'un intestin hyperéchogène peut être le signe d'un bouchon muqueux intestinal provoqué par le mucus, bien connu dans cette maladie. Dans ce cas, une analyse génétique est réalisée chez les parents afin de rechercher des éventuelles mutations du gène CFTR. S'ils en sont porteurs, l'analyse par amniocentèse sera réalisée chez le fœtus.

Lorsque les mutations parentales ont été préalablement identifiées, un diagnostic prénatal direct peut alors être réalisé sur l'ADN d'origine fœtale extrait d'un prélèvement de villosités choriales (constituant du trophoblaste qui proviennent uniquement du fœtus) après biopsie de trophoblaste (le tissu embryonnaire à l'origine du placenta) à 12 semaines d'aménorrhée. [4], [36], [31] Cet examen peut entraîner une fausse couche dans environ 1% des cas. [4]

Le diagnostic préimplantatoire va encore plus loin dans la prévention de survenue de la maladie et peut être proposé aux couples hétérozygotes dans deux circonstances :

- En cas de nécessité de recourir à une aide médicale à la procréation pour une cause de couple infertile, en particulier dans les cas de mucoviscidose masculine ;
- En cas d'échec ou de refus du diagnostic prénatal.

B. Suivi

La mucoviscidose est une maladie chronique qui nécessite un suivi médical régulier. Du fait de l'atteinte de multiples organes, le suivi des patients doit être pluridisciplinaire et est facilité par la présence des Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM).

Il existe 45 CRCM en France [37], créés en 2002 et répartis sur tout le territoire. Ils sont situés en milieu hospitalier et ont plusieurs missions :

- Confirmer et expliquer le diagnostic pour les nouveaux dépistés,
- Définir la stratégie thérapeutique,
- Coordonner les soins,
- Réaliser des examens,
- Avoir une activité de recherche.

Parmi ces 45 CRCM, 2 ont été labellisé « Centre de Référence » dans le cadre du premier Plan National des Maladies Rares en 2006. Il s'agit de celui de Nantes et de Lyon. Ces deux derniers ont pour objectif d'assurer un niveau national d'expertise, et ainsi de contribuer à optimiser la prise en charge de la maladie sur l'ensemble du territoire. [38]

L'équipe multidisciplinaire se compose d'une infirmière coordinatrice, kinésithérapeute, diététicien, psychologue, assistant social, pédiatre ou pneumologue, gastro-entérologue, otorhinolaryngologue, diabétologue, gynécologue, radiologue, bactériologiste, chirurgien etc. Parmi ces acteurs, le coordinateur et le médecin référent ont tous deux un rôle fondamental dans le suivi. En effet, le coordinateur, souvent une infirmière, organise les consultations, les hospitalisations, les cure I.V. (intraveineuses) à domicile etc. Le médecin référent est indispensable pour avoir une vision globale du patient à l'inverse de chaque médecin spécialiste.

Le suivi des patients a plusieurs objectifs, comme prévenir et détecter précocement une aggravation, surveiller l'efficacité, la tolérance et l'observance des traitements prescrits, poursuivre l'éducation thérapeutique du patient et/ou de la famille.

Le rythme des visites au CRCM varie en fonction de l'âge, de l'ancienneté du diagnostic et de l'état du patient. Elles ont lieu 1 fois par mois jusqu'à l'âge de 6 mois, puis au moins tous les 2 mois jusqu'à 1 an. Après la première année de vie, elles ont lieu tous les 2 à 3 mois avec un minimum de 4 visites par an et des visites additionnelles sont possibles s'il y a l'apparition d'évènements particuliers ou des complications. Chez certains patients présentant une forme modérée de mucoviscidose, moins de 4 visites par an est possible en maintenant au minimum un bilan complet par an. Le suivi peut se faire en consultation, en hospitalisation de jour ou en hospitalisation programmée de courte durée et certains examens complémentaires peuvent être réalisés en ville de façon ponctuelle.

A chaque visite, il y a un interrogatoire et un examen clinique afin d'évaluer l'état général du patient, son activité physique, son stade pubertaire, son état nutritionnel et respiratoire, des manifestations digestives, les fonctions de reproduction (à partir de 15 ans) et la fonction rénale. Outre l'aspect médical, doivent être aussi évalués l'observance des traitements, le régime alimentaire, le mode de vie, l'activité scolaire ou professionnelle, sportive, les relations sociales.

Une spirométrie et un ECBC (examen cytobactériologique des crachats) (avec étude mycologique également) sont systématiquement réalisés. Le kinésithérapeute intervient également pour désencombrer le patient si besoin, faire le prélèvement de l'expectoration, pour éduquer le patient et vérifier les techniques de kinésithérapie et de respiration. Il peut aussi évaluer l'état musculo-squelettique et respiratoire ainsi que l'accompagner dans une ou plusieurs activités physiques et sportives. Il vérifie également la bonne technique de nébulisation et les mesures d'hygiène liées à cela. L'infirmier(ère) coordinateur(rice) organise et coordonne les soins et participe à la préparation et à l'animation des séances d'éducation thérapeutique (ETP).

En plus de tout cela, au moins une fois par an le patient est reçu par un(e) diététicien(ne) pour faire un bilan nutritionnel complet, vérifier la bonne utilisation des doses d'extraits pancréatiques, vérifier l'observance des suppléments nutritionnels prescrits et leur adéquation en fonction de l'état clinique et du bilan biologique. C'est également l'occasion de réévaluer et adapter le régime alimentaire en fonction des besoins identifiés ainsi que de réaliser une éducation du patient et/ou de ses aidants en termes de nutrition.

Une consultation avec le psychologue, l'assistante sociale est également préconisée. L'avis de spécialistes d'organes selon l'âge et la présence de complications peut être demandé. Des séances d'éducation thérapeutique (ETP) peuvent être proposées, elles sont même recommandées.

C. Traitements

a. Objectif des traitements

Il n'existe pas de traitement curatif pour la mucoviscidose à l'heure actuelle mais l'approche thérapeutique qui se doit d'être pluridisciplinaire étant donné la physiopathologie de cette maladie prévoit plusieurs objectifs :

- Éduquer le patient et/ou les parents,
- Identifier et traiter précocement les colonisations et infections broncho-pulmonaires,
- Maintenir un état nutritionnel optimal,
- Améliorer la fonction respiratoire ou ralentir sa dégradation, prévenir et traiter les exacerbations,
- Améliorer la fonction de la protéine CFTR (nouvelles thérapeutiques),
- Prévenir, dépister et traiter précocement les complications hépatiques, intestinales, pancréatiques, ORL...,
- Assurer la prise en charge psychologique,
- Améliorer la qualité de vie.

La prise en charge de la mucoviscidose est coordonnée par les CRCM et repose sur deux piliers : la nutrition et la fonction respiratoire.

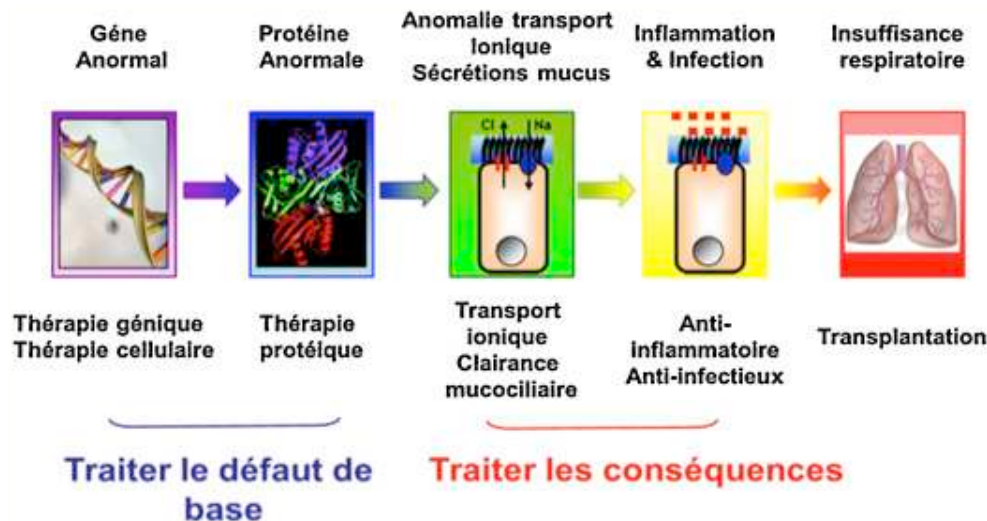


Figure 12 : L'évolution physiopathologique de la mucoviscidose et ses perspectives thérapeutiques [34]

b. Traitement des affections pulmonaires

Le traitement des affections pulmonaire doit impérativement être associé à des règles d'hygiène afin d'améliorer la qualité de l'environnement respiratoire du patient. Notamment, une hygiène domestique doit être réalisée régulièrement afin de limiter les gîtes bactériens et éviter la consommation et l'exposition au tabac. De plus, chez le nourrisson, des mesures de garde de l'enfant doivent être mises en place pour éviter au maximum toute virose respiratoire pendant la première année de vie, comme éviter la mise à la crèche pour limiter le contact avec d'autres enfants par exemple. En outre, une activité physique adaptée notamment par rapport à la capacité respiratoire est vivement recommandée.

1. Kinésithérapie respiratoire

La kinésithérapie respiratoire est une thérapeutique majeure dans la prise en charge des patients, elle est prescrite très tôt, dès le dépistage [40] et comprend 5 objectifs : évaluer, soigner, éduquer, prévenir, anticiper. [41]

La mucoviscidose est caractérisée par une atteinte précoce des petites voies aériennes et un encombrement bronchique par altération de la clairance muco-ciliaire. Le mot d'ordre dans la prise en charge de la mucoviscidose est la prévention des infections respiratoires. Pour cela, il faut aider les poumons à évacuer leurs sécrétions visqueuses et infectées qui sont la conséquence mais également la source d'inflammation, d'obstruction, de destruction et d'exacerbation bronchique. Cette évacuation est réalisée à l'aide de la kinésithérapie respiratoire qui cible essentiellement la mobilisation du mucus pour le rendre moins visqueux, le drainage bronchique, la ventilation et le recrutement des surfaces d'échanges gazeux. Afin de

faciliter le drainage bronchique, une séance de nébulisation d'aérosols de sérum salé hypertonique ou de fluidifiants RhDNase (*désoxyribonucléase recombinante humaine* - Pulmozyme®) peut être réalisée avant la séance de kinésithérapie respiratoire afin d'augmenter l'hydratation des mucosités et donc permettre une plus grande mobilisation de celles-ci.

Elle est très importante et doit être pratiquée quotidiennement, parfois 2 fois par jours, même lorsqu'il n'y a pas de symptômes respiratoires. [4] Elle est réalisée par un kinésithérapeute, mais les parents préalablement formés peuvent également la pratiquer jusqu'à ce que l'enfant puisse se prendre en charge lui-même afin d'acquérir une certaine autonomie. Il va apprendre à travailler son diaphragme, à contrôler sa toux et à expectorer, cela deviendra à terme un acte ordinaire de la vie du patient.

2. Fluidifiants bronchiques

<p>Le sérum salé hypertonique (Nébulisation)</p>	<p>Souvent utilisé et plutôt bien toléré par les patients, il permet de restaurer transitoirement la fonction muco-ciliaire en améliorant sa clairance par diminution de la viscosité et de l'élasticité anormales des sécrétions. A usage chronique, cette inhalation permet d'améliorer la fonction pulmonaire ainsi que de lutter contre les exacerbations. [42]</p>
<p>Le mannitol (Poudre sèche)</p>	<p>Le mannitol est un monosaccharide polyalcool qui crée un gradient osmotique. Après son inhalation, il induit un afflux de liquide dans les sécrétions des voies aériennes, augmente ainsi l'hydratation de la couche de liquide périciliaire. Cela permet d'augmenter la viscoélasticité et la clairance du mucus. [43]</p>
<p>Mucolytique : RhDNase ▪ Pulmozyme® (Nébulisation)</p>	<p>Il sert à fluidifier les sécrétions bronchiques. La RhDNase (<i>désoxyribonucléase recombinante humaine / dornase alpha</i>) est la copie d'une enzyme naturelle humaine, obtenue par génie-génétique. Cette enzyme permet de réduire la viscosité des sécrétions bronchiques en clivant par hydrolyse l'ADN extracellulaire présent en concentration élevée dans le mucus bronchique des patients atteints de la mucoviscidose. [44]</p>

3. Bronchodilatateurs

<p>β2-mimétiques de courte et longue durée d'action</p>	<p>L'intérêt des bronchodilatateurs dans la mucoviscidose est assez controversé et possède peu de preuves de leurs</p>
--	--

(Inhalation ou nébulisation)	<p>bénéfices. Leur prescription systématique n'est donc pas recommandée.</p> <p>3 situations peuvent justifier l'utilisation des β_2-mimétiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les périodes d'exacerbation pour accélérer le retour à la fonction respiratoire de base, ▪ Les β_2-mimétiques au long cours en période stable, l'indication est clinique en fonction de la gêne respiratoire, ▪ Avant le début de la séance de kinésithérapie pour aider le drainage bronchique. [45] <p>Dans les formes plus sévères, l'emploi de bronchodilatateurs en cas d'aggravation doit rester prudent en raison du risque de collapsus bronchique et de désaturation en oxygène.</p> <p>Les agents anti-cholinergiques ne sont pas recommandés dans la prise en charge de la mucoviscidose car pourraient avoir des effets néfastes sur la clairance muco-ciliaire en épaississant les sécrétions bronchiques, en diminuant la toux et la fréquence des battements ciliaires. [46]</p>
------------------------------	---

4. Anti-inflammatoires

<p>Les corticoïdes Oraux / inhalés / IV</p>	<p><u>La corticothérapie orale</u> possède une activité anti-inflammatoire démontrée dans la mucoviscidose dans le cadre d'une aspergillose broncho-pulmonaire immunoallergique (ABPA) et au cours des exacerbations bronchiques sur une courte période. Elle permet une nette amélioration de la fonction respiratoire et une réduction de la fréquence des exacerbations. Attention cependant aux nombreux effets indésirables (<i>EI</i>) qui ne permettent pas une utilisation au long cours (troubles de la croissance, ostéoporose, diabète insulino-dépendant...)</p> <p><u>La corticothérapie inhalée</u> a pour avantage d'avoir des effets secondaires très limités en comparaison à la forme orale. Cependant, elle n'aurait pas forcément d'effet bénéfique sur l'inflammation et sur la fonction respiratoire. Les effets seraient plutôt une diminution de l'hyperréactivité bronchique et une diminution des recours aux antibiotiques. Cette fréquente utilisation des corticoïdes inhalés dans la mucoviscidose proviendrait d'une extrapolation des pratiques</p>
--	---

	<p>du traitement de l'asthme mais elle n'est pas recommandée dans la prise en charge de la mucoviscidose. [47]</p>
<p>Les AINS</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ibuprofène 	<p>De fortes doses d'ibuprofène ont été associées à un ralentissement du déclin du VEMS, principalement chez des enfants ayant une atteinte modérée. [48]</p> <p>Attention, à faible dose, il semblerait que l'ibuprofène provoque l'effet inverse en augmentant les marqueurs inflammatoires bronchiques. [47]</p> <p>Mais les EI gastriques et rénaux fréquents sont souvent la cause de l'abandon ou du non-recours à cette thérapeutique.</p>
<p>Azythromycine (macrolide)</p>	<p>L'azythromycine est un macrolide utilisé pour son action antibactérienne contre les germes intracellulaires. Il est également prescrit à doses prophylactiques pour ses propriétés antiinflammatoires. [48]</p> <p>Plusieurs mécanismes sont envisagés :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Une inhibition du chimiotactisme des PNN, ▪ Une diminution de la libération de l'élastase (sécritée par les neutrophiles pendant l'inflammation et détruit les bactéries et les tissus de l'hôte) par les neutrophiles, ▪ Une diminution de la production des cytokines pro-inflammatoires IL-1β, IL-6, IL-8, IL-α. <p>Il semblerait également que l'azythromycine réduit la viscosité du mucus et l'adhérence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (PA), et augmenterait la destruction des souches mucoïdes, par un mécanisme de rupture de l'intégrité du biofilm et de frein à la transformation des souches non-mucoïdes en souches mucoïdes non-virulentes. [47]</p> <p>Les EI sont tout de même à surveiller afin de dépister l'apparition d'éventuelles résistances bactériennes, des troubles digestifs, hépatiques et cardiaques (allongement QT). L'azythromycine est également un inhibiteur enzymatique et interfère dans le métabolisme de nombreux médicaments.</p>

5. Antibiothérapie

L'antibiothérapie doit être débutée très précocement, dès les premiers signes d'apparition d'une infection et/ou exacerbation pulmonaire. Un ECBC doit systématiquement être réalisé afin d'isoler les germes et de réaliser un antibiogramme pour ainsi mettre en place une antibiothérapie ciblée. La posologie des antibiotiques et la durée du traitement doivent être adaptés à la sensibilité des germes aux antibiotiques et aux caractéristiques pharmacocinétiques des patients. L'antibiothérapie peut être sous la forme orale, inhalée ou intraveineuse.

Il a été démontré qu'une prise en charge précoce permet d'éradiquer le pathogène de l'organisme et ainsi de retarder la colonisation chronique. [48] Si toutefois, une colonisation chronique est présente, les exacerbations seront traitées par voie veineuse.

c. Thérapie génique visant le gène CFTR

La thérapie génique a été envisagée dès l'identification du gène de la mucoviscidose en 1989. Son principal intérêt en comparaison à la thérapie protéique est que cette thérapie génique fonctionne en totale indépendance du type de mutation sur le gène CFTR contrairement à la thérapie visant la protéine qui diffère en fonction du type de mutation. Ainsi, cette technique à elle seule pourrait traiter toutes les mutations responsables de la mucoviscidose.

Le principe de cette thérapie est d'insérer du *complementary DNA* (cDNA – ADN complémentaire), produit par RT-PCR (*Reverse transcriptase PCR*) à partir d'ARNm de CFTR sain, dans le génome épithélial bronchique pour compenser la production déficiente de protéines CFTR efficaces. Pour ce faire, des vecteurs sont nécessaires. Des études utilisant des vecteurs viraux (adénovirus, rétrovirus) se sont révélées non concluantes, pour cette raison, d'autres études ont été menées et tentent une approche avec un vecteur liposomal et révèlent des résultats modestes mais statistiquement significatifs sur un an (*The UK Cystic Fibrosis Gene Therapy Consortium – un consortium britannique – publication juillet 2015*). [49][50]

Cependant des limites compliquent son utilisation. En effet, l'épithélium des voies respiratoires est constitué en surface de cellules quiescentes différenciées, progressivement remplacées par de nouvelles cellules issues des divisions de cellules souches situées en profondeur de l'épithélium respiratoire. Ainsi, pour obtenir un résultat durable, il est donc nécessaire de répéter les modifications des cellules différenciées ou de modifier les cellules souches qui sont en revanche moins accessibles car se trouvent plus en profondeur. De plus, de nombreuses barrières physiques comme le mucus et immunitaires s'opposent à l'intégration des vecteurs au niveau de leurs cibles. [42]

D'autres enjeux importants se portent également sur les codons-stop. Ce sont des signaux qui se situent normalement à la fin du gène pour marquer la fin du processus de fabrication de la protéine. Cependant, certaines mutations du gène CFTR conduisent à l'apparition de codons-stop au milieu du gène provoquant ainsi l'arrêt de la synthèse de la protéine CFTR. Des études sont en cours pour élaborer une thérapie fondamentale pour les patients atteints de ces mutations. [51]

Cette méthode de la thérapie génique a connu de nombreux échecs mais est très prometteuse pour la suite. Pour le moment certaines thérapies révolutionnaires pour la qualité de vie et le pronostic vital des patients sont disponibles pour des patients atteints de certaines classes de mutations, c'est la thérapie visant la protéine CFTR.

d. Thérapie visant la protéine CFTR

Contrairement à la thérapie génique, la thérapie visant la protéine CFTR doit prendre en compte chaque mutation existante dans la mucoviscidose. Cette méthode repose sur l'utilisation de molécules qui ciblent l'anomalie structurelle de la protéine en fonction de la classe de la mutation en restaurant ou en améliorant le fonctionnement de la protéine CFTR. Il existe 2 groupes de molécules : les potentiateurs et les correcteurs.

C'est une très grande avancée dans la prise en charge de la mucoviscidose et cela permet un grand changement dans la prise en charge des patients ainsi que pour leur pronostic vital et leur qualité de vie.

1. Potentiateurs : Ivacaftor (VX-770 = Vertex 770) : KALYDECO®

L'ivacaftor est un potentiateur de la protéine CFTR. C'est une molécule qui cible directement le canal CFTR mutant afin d'améliorer son ouverture et sa conductance. Il améliore son fonctionnement lorsque cette protéine est présente mais inactive.

Cette thérapie a bien prouvé son efficacité et permet chez les patients une récupération d'environ 30 à 40% de protéines CFTR normales. Grâce à ce potentialisateur, pour la première fois, des études multicentriques ont observé une réversibilité du cours de la maladie avec une réduction significative de la concentration en ions chlorures lors du test de la sueur (-48 à -53 mmol de chlorures/L), une amélioration très significative du VEMS (+ 10% de la valeur théorique), de l'état nutritionnel des patients, une diminution des exacerbations, des hospitalisations, des colonisations bactériennes et des lésions structurelles pulmonaires au scanner. Ces résultats ont également pu être observés et confirmés auprès des patients au long cours et dans leur vie quotidienne. [49], [50], [51]

2. Correcteur : Lumacaftor (VX-809), Tezacaftor (VX-661), Elexacaftor (VX-445)

Les molécules Lumacaftor, Tezacaftor et Elexacaftor appartiennent à la classe des correcteurs de la protéine CFTR. Ils interagissent avec la protéine CFTR pour lui permettre de s'intégrer dans la membrane apicale. En effet, par exemple, pour la mutation *F508del* (mutation de classe II), la protéine CFTR est détruite lors de son transfert à la membrane apicale. Les correcteurs permettent de diminuer voire d'empêcher la rétention de CFTR au niveau du RE et sa dégradation pour ainsi favoriser son expression à la membrane apicale.

Cependant, le lumacaftor en monothérapie n'a pas démontré d'efficacité clinique chez les patients homozygotes *F508del*, d'où les associations aux potentiateurs (ex ORKAMBI®) qui ont montré une amélioration modeste mais significative du VEMS, une diminution de la fréquence des exacerbations et des hospitalisations avec une continuité des bénéfices dans la vie réelle des patients. [49], [50]

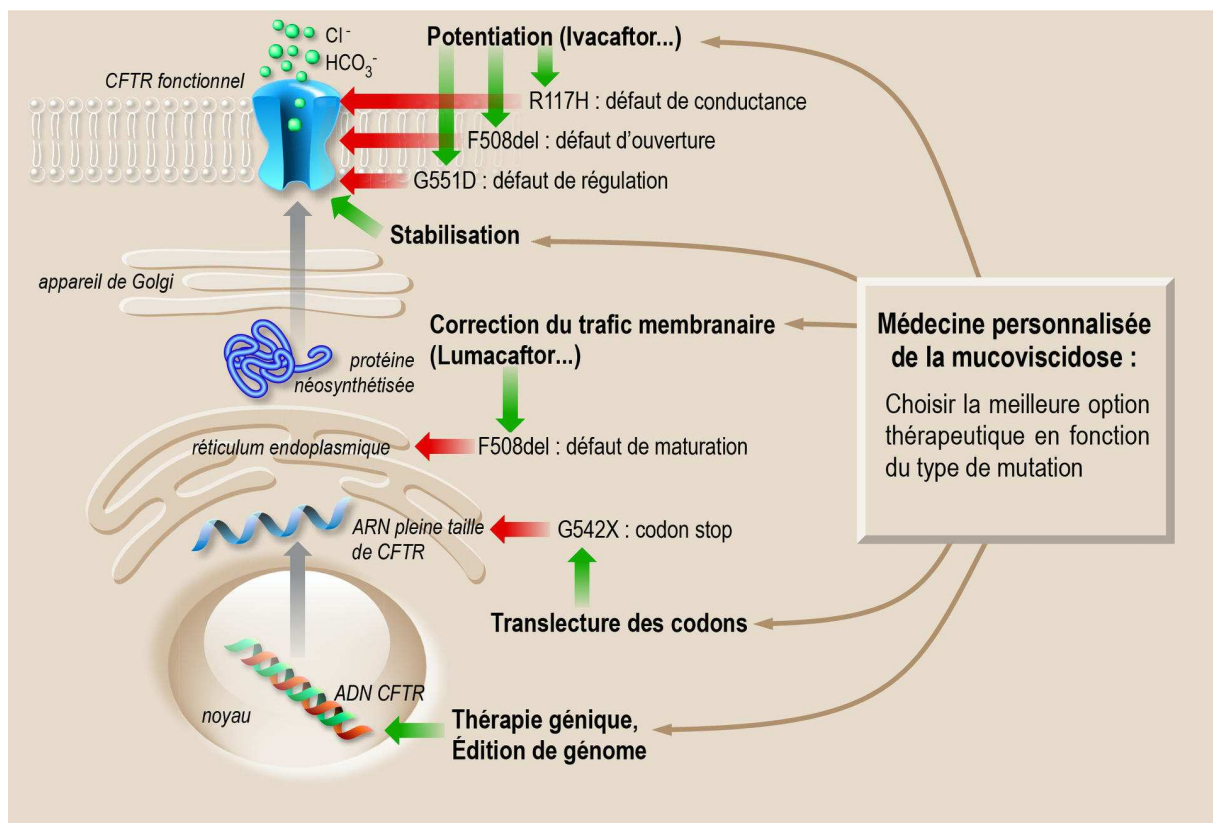


Figure 13 : Les différents modulateurs de la protéine CFTR selon le type de mutation [52]

3. Les spécialités

<p>Ivacaftor = KALYDECO® [53]</p>	<p><u>Indication</u> : en monothérapie, chez les adultes, adolescents et enfants à partir de 6 ans et pesant 25 kg et plus, atteints de mucoviscidose et porteurs d'une mutation R117H du gène CFTR ou de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : <i>G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N</i> ou <i>S549R</i></p> <p><u>Posologie</u> : 1 comprimé de 150mg matin et soir</p> <p><u>Modalité de prise</u> : Les 2 prises doivent être à environ 12 heures d'intervalle avec un repas riche en graisses. Attention à l'administration concomitante avec les inhibiteurs du CYP3A (rifampicine, antifongiques azolés, immunosuppresseurs... → la dose doit être réduite)</p> <p><u>Année AMM en France</u> : 2012 (+ 1 extension d'AMM en 2015)</p>
<p>Lumacaftor + Ivacaftor = ORKAMBI® [54]</p>	<p><u>Indication</u> : Traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR</p> <p><u>Posologie</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - De 6 à 11 ans : 2 comprimés de lumacaftor 100mg/ivacaftor 125mg toutes les 12h - ≥ 12 ans : 2 comprimés de lumacaftor 200mg/ivacaftor 125mg toutes les 12h <p><u>Modalité de prise</u> : Ce médicament doit être pris avec des aliments contenant des graisses (avant ou après un repas ou une collation). Aucune adaptation de posologie nécessaire en cas d'instauration d'un traitement par inhibiteurs de CYAP3A chez les patients en cours de traitement par ORKAMBI®. En cas d'instauration du traitement chez des patients traités par des inhibiteurs puissants du CYP3A, la posologie doit être réduite à 1 comprimé par jour pendant la première semaine de traitement afin que l'effet d'induction de lumacaftor atteigne son état d'équilibre. Après cette période, le traitement sera poursuivi à la dose quotidienne recommandée.</p> <p><u>Année AMM en France</u> : 2015</p>

<p>Tezacaftor + Ivacaftor = SYMKEVI® [55]</p>	<p><u>Indication</u> : En association avec l'ivacaftor dans le traitement des patients atteints de la mucoviscidose âgés de 6 ans et plus homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> ou hétérozygote pour la mutation <i>F508del</i> et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène CFTR : <i>P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G</i> et <i>3849 + 10kbC→T</i>.</p> <p>La principale innovation est qu'elle concerne des patients hétérozygotes porteurs d'une mutation <i>F508del</i> et d'une deuxième mutation dite a activité CFTR résiduelle (une partie de leur fonction est conservée) qui n'avaient pas accès aux traitements déjà commercialisés par manque d'efficacité. Pour les patients homozygotes <i>F508del</i>, les études montrent un gain de VEMS comparable à celui obtenu avec ORKAMBI®. [56]</p> <p><u>Posologie</u> : En association avec Ivacaftor (KALYDECO®)</p> <table border="1" data-bbox="568 920 1394 1261"> <thead> <tr> <th>Age</th> <th>Matin (1 comprimé)</th> <th>Soir (1 comprimé)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6 à < 12 ans, poids < 30kg</td> <td>Tezacaftor 50mg / ivacaftor 75mg</td> <td>Ivacaftor 75mg</td> </tr> <tr> <td>6 à < 12 ans, poids ≥ 30kg</td> <td>Tezacaftor 100mg / ivacaftor 150mg</td> <td>Ivacaftor 150mg</td> </tr> <tr> <td>≥ 12 ans</td> <td>Tezacaftor 100mg / ivacaftor 150mg</td> <td>Ivacaftor 150mg</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Modalité de prise</u> : Les doses du matin et du soir doivent être prises en respectant un intervalle d'environ 12 heures, avec un repas riche en graisses. Des adaptations de posologie sont nécessaires en cas de prise d'inhibiteurs du CYP3A et chez les insuffisants hépatiques.</p> <p><u>Année AMM en France</u> : 2018</p>	Age	Matin (1 comprimé)	Soir (1 comprimé)	6 à < 12 ans, poids < 30kg	Tezacaftor 50mg / ivacaftor 75mg	Ivacaftor 75mg	6 à < 12 ans, poids ≥ 30kg	Tezacaftor 100mg / ivacaftor 150mg	Ivacaftor 150mg	≥ 12 ans	Tezacaftor 100mg / ivacaftor 150mg	Ivacaftor 150mg
Age	Matin (1 comprimé)	Soir (1 comprimé)											
6 à < 12 ans, poids < 30kg	Tezacaftor 50mg / ivacaftor 75mg	Ivacaftor 75mg											
6 à < 12 ans, poids ≥ 30kg	Tezacaftor 100mg / ivacaftor 150mg	Ivacaftor 150mg											
≥ 12 ans	Tezacaftor 100mg / ivacaftor 150mg	Ivacaftor 150mg											
<p>Elexacaftor + Ivacaftor + Tezacaftor = KAFTRIO® [57]</p>	<p><u>Indication</u> : En association avec l'ivacaftor dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus porteurs d'au moins une mutation <i>F508del</i> du gène CFTR</p> <p>Elexacaftor et tezacaftor se lient à des sites différents sur la protéine CFTR et ont un effet additif pour faciliter la maturation et le trafic intracellulaire de la protéine <i>F508del</i>-CFTR afin d'augmenter la quantité de protéines CFTR amenées à la surface cellulaire.</p>												

Posologie : En association avec Ivacaftor (KALYDECO®)		
Age	Matin	Soir
6 à < 12 ans, poids < 30kg	2 comprimés d'ivacaftor 37,5mg / tezacaftor 25mg / elexacaftor 50mg	1 comprimé ivacaftor 75mg
6 à < 12 ans, poids ≥ 30kg	2 comprimés d'ivacaftor 75mg / tezacaftor 50mg / elexacaftor 100mg	1 comprimé ivacaftor 150mg
≥ 12 ans	2 comprimés d'ivacaftor 75mg / tezacaftor 50mg / elexacaftor 100mg	1 comprimé ivacaftor 150mg

Modalité de prise : Les doses du matin et du soir doivent être prises en respectant un intervalle d'environ 12 heures, avec un repas riche en graisses.
Des adaptations de posologie sont nécessaires en cas de prise d'inhibiteurs du CYP3A et chez les insuffisants hépatiques.

Année AMM en France: 2020

Pour résumer, voici les différentes spécialités disponibles en France en fonction des types de mutations et de l'âge des patients en date du 20 décembre 2022.

Tableau 6 : Accès aux modulateurs de CFTR en France en date du 20/12/2022 [58]

Classe d'âge/ Profil génétique	homozygote F508del/F508del	F508del/fonction résiduelle ¹	F508del/fonction minimale ²	F508del/gating ³	sans F508del avec une gating ³	sans F508del ni gating ³
12 ans et plus	Kaftrio® Symkevi® Orkambi®	Kaftrio® Symkevi®	Kaftrio®	Kaftrio® Kalydeco®	Kalydeco® Kaftrio® <i>accès compassionnel selon critères⁴</i>	Kaftrio® <i>accès compassionnel selon critères⁴</i>
6 à 11 ans	Kaftrio® Symkevi® Orkambi®	Kaftrio® Symkevi®	Kaftrio®	Kaftrio® Kalydeco®	Kalydeco®	aucun modulateur
2 à 5 ans	Orkambi®	aucun modulateur	aucun modulateur	Kalydeco®	Kalydeco®	aucun modulateur
4 mois (et > 5kg) à 1 an	aucun modulateur	aucun modulateur	aucun modulateur	Kalydeco®	Kalydeco®	aucun modulateur

¹ Mutation résiduelle : La protéine CFTR est produite, mais est en faible quantité ou ne fonctionne que partiellement

² Mutation minimale : La protéine CFTR n'est pas produite ou n'est pas fonctionnelle

³ Mutations gating : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R

⁴ patient sans F508del présentant une atteinte respiratoire sévère et âgé d'au moins 12 ans



L'accès aux modulateurs pour les patients transplantés pulmonaires n'est pas recommandé mais peut faire l'objet d'une discussion avec l'équipe médicale.

Tableau 7 : Nombre de prescriptions de chaque type des modulateurs visant la protéine CFTR en fonction des âges des patients en 2021 [30]

	Classes d'âge (années)									Total	%
	00-04	05-09	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40+		
Effectif total	618	758	875	932	868	763	782	604	1218	7418	
Ivacaftor	12	12	30	26	27	16	16	15	36	190	2.6%
Lumacaftor-ivacaftor	156	268	166	52	33	16	13	7	6	717	9.7%
Tezacaftor-ivacaftor / ivacaftor	.	.	5	19	18	13	18	16	85	174	2.3%
Tezacaftor-elexacaftor-ivacaftor / ivacaftor	.	7	294	478	436	319	275	168	219	2196	29.6%

Registre français de la mucoviscidose 2021

Dans le cas où deux modulateurs ont été prescrits dans l'année, seul le dernier a été pris en compte dans ce tableau.

e. Traitement des affections digestives

1. Traitement des affections pancréatiques

▪ Atteinte pancréatique exocrine

L'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) affecte 80 à 90% (80,2% en 2021) des patients atteints de la mucoviscidose. Elle engendre une malabsorption des nutriments, en particulier les vitamines liposolubles, ainsi qu'une maldigestion.

Pour pallier cela, la thérapeutique consiste à supplémenter les patients en concentrés enzymatiques gastro-résistants afin d'apporter un support aux fonctions pancréatiques exocrines qui n'effectuent pas correctement leurs fonctions. Les gélules doivent être ingérées pendant ou immédiatement après les repas.

Spécialités :

- CREON® pancréatine 5000U ; 10000U ; 25000U ; 35000U
- EUROBIOL® pancréatine 12500U ; 25000U ; 40000U

La posologie optimale doit être recherchée et modulée au cours du temps, en fonction de la sévérité de l'atteinte pancréatique, du contenu en graisses du régime alimentaire, du nombre de selles et de la stéatorrhée.

Il y aura également une supplémentation quotidienne en vitamines liposolubles qui, dans cette pathologie ne sont pas bien absorbées, ce sont les vitamines A, D, E et K. Les vitamines A, D et E sont prescrites dès le diagnostic pour éviter d'éventuelles carences et doivent également être prises au cours des repas. La vitamine K n'est quant à elle prescrite que lors d'une carence avérée.

▪ **Atteinte pancréatique endocrine = le diabète de la mucoviscidose**

Chez les patients intolérants au glucose, la stratégie est la mise en place de conseils nutritionnels et une auto-surveillance glycémique.

Cependant, les recommandations nutritionnelles données habituellement aux patients diabétiques (DT1 et DT2) ne sont pas adaptées aux patients atteints de mucoviscidose. Dans le cadre d'une intolérance au glucose ou d'un diabète dans un contexte de mucoviscidose, ce sont les aliments glucidiques à index glycémiques faibles qui doivent être privilégiés mais la consommation de graisses reste à encourager.

Chez les diabétiques de la mucoviscidose l'insulinothérapie est privilégiée en raison de sa probable implication dans l'amélioration des paramètres nutritionnels, respiratoires et du risque infectieux chez les patients. Cette thérapeutique est d'autant plus appliquée chez les patients symptomatiques, avec une mauvaise prise de poids, un retard statural et pubertaire ainsi qu'une dégradation de la fonction pulmonaire inexplicée. Le choix de l'insuline et son schéma d'administration doivent être déterminés et adaptés au patient, à son mode de vie et à son profil glycémique. Le schéma de choix reste celui du basal/bolus car c'est celui qui permet le meilleur contrôle de la glycémie postprandiale. [59]

Les antidiabétiques oraux ne sont pas privilégiés mais peuvent être envisagés dans les formes débutantes de diabète et en cas de refus de l'insulinothérapie. Dans ce cas, seuls les insulinosécréteurs sont utilisables mais n'ont une AMM que chez l'adulte.

- Le glimépiride est utilisable à dose initiale de 1mg/j, jusqu'à une dose de 6 mg/j et ne nécessite qu'une seule prise par jour mais comporte un risque hypoglycémique non négligeable.
- Le répaglinide a une posologie initiale de 2 mg avant chacun des 3 repas et agit surtout sur le pic glycémique post prandial car possède une courte durée d'action, son risque hypoglycémique est donc plus faible.

Les diabètes transitoires secondaires à une corticothérapie ou à une surinfection peuvent recourir à une insulinothérapie temporaire. [28]

2. Traitement des atteintes hépato-biliaires

L'acide ursodésoxycholique (AUDC) est un acide biliaire qui augmente la sécrétion biliaire. Il protège également l'hépatocyte contre la toxicité des acides biliaires endogènes détergents accumulés. Il permet une diminution du risque de cirrhose biliaire secondaire et de ses complications. Les recommandations préconisent la prescription précoce de l'AUDC dans toute présomption d'atteinte hépatite chronique et le traitement doit être poursuivi indéfiniment. Sa posologie est de 20 à 30 mg/kg par jour en 2 ou 3 prises par voie orale. Posologie maximale 30mg/kg par jour.

Spécialités :

- Ursolvan® 200 mg
- Delursan® 250 mg
- Cholurso® 250 mg et 500 mg

La **taurine** aurait un intérêt potentiel dans l'augmentation du pool d'acides biliaires tauroconjugués hydrophiles non cytotoxiques. [28]

En outre, les atteintes gastro-intestinales et les complications des cirrhoses sont prises en charge selon les symptômes.

Tableau 8 : Thérapeutiques à visées hépatiques, digestives et nutritionnelles (≥ 3 mois) en fonction des âges, en 2021 [30]

	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>	618	758	875	932	868	763	782	604	1218	7418	
Acide ursodésoxycolique	40	88	189	260	266	195	190	135	225	1588	21.4%
Anti-acides	137	179	228	307	408	383	384	290	654	2970	40.0%
Extraits pancréatiques	497	589	701	737	738	655	669	515	835	5936	80.0%
Nutrition entérale	32	52	37	56	30	24	21	10	18	280	3.8%
Supplémentation orale	146	224	291	263	276	219	199	150	275	2043	27.5%
Vitamines liposolubles	564	689	817	858	770	646	613	449	935	6341	85.5%

Registre français de la mucoviscidose 2021

f. Vaccination

Le respect du calendrier vaccinal est très important. Tous les vaccins courants sont recommandés, notamment ceux dirigés contre les maladies respiratoires comme le BCG (*Bacille de Calmette et Guérin* – vaccin contre la tuberculose) et le ROR (*Rubéole, Oreillons, Rougeole* – la rougeole se manifeste en outre par des signes respiratoires).

Les vaccinations ciblées sont également essentielles pour les patients atteints de la mucoviscidose. Les enfants atteints doivent notamment être vaccinés contre la grippe chaque année dès l'âge de 6 mois, l'hépatite A et éventuellement la varicelle après 1an en l'absence d'antécédent clinique.

La vaccination contre le pneumocoque polysidique non conjuguée 23-valente n'est habituellement pas réalisée hors situations d'immunosuppression dans un contexte de transplantation mais reste conseillée.

g. Transplantations

La transplantation pulmonaire de l'adulte ou pédiatrique, est la seule solution thérapeutique pour prolonger la vie de patients atteints de mucoviscidose dont l'état respiratoire s'est irrémédiablement dégradé avec une insuffisance respiratoire terminale non réversible mettant en jeu le pronostic vital à court terme.[60]

La première greffe monopolmonaire dans le monde remonte à 1963 aux États-Unis et en France à 1980. Depuis les années 2000, on remarque une nette croissance des transplantations pulmonaire, avec cependant une chute de celles-ci en 2020 et 2021 à cause de la pandémie de covid-19, pouvant entraîner une perte de chances pour les patients qui auraient dû ou pu être transplantés.

Dans le cadre de la mucoviscidose, les greffes concernent en très large majorité les poumons (monopolmonaire, bi-lobaire, cœur-poumon) mais des greffes d'autres organes sont également réalisées comme le cœur, le pancréas, le foie selon leurs atteintes.

Tableau 9 : Répartition des transplantations, évolution depuis 2008 [30]

Greffes	Années													
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Pulmonaires*	71	73	81	98	102	102	86	82	100	91	78	86	43	17
Autres organes	5	4	4	1	5	11	10	9	5	9	9	15	10	14

Registre français de la mucoviscidose 2021

* monopolmonaire, bi-lobaire, bipulmonaire, cœur-poumon, en greffes simples ou combinées.

PARTIE 2 : LE STATUT NUTRITIONNEL : UN PILIER FONDAMENTAL DANS LA THERAPEUTIQUE

I. Les nutriments et la conséquence de leur carence

Les patients atteints de la mucoviscidose nécessitent une alimentation adaptée à chacun d'eux. Elle doit en effet être adaptée en fonction de leur état pathologique, de leurs besoins qui peuvent être augmentés pour certains nutriments, de leur état nutritionnel et d'autres facteurs individuels qui peuvent également être pris en compte. Ce type de prise en charge nécessite des professionnels de santé formés à cette pathologie. En effet, la prévention des carences est fondamentale afin d'éviter ou de limiter les retards de croissance mais également d'améliorer les paramètres nutritionnels très souvent en lien avec certaines fonctions organiques notamment pulmonaire. Dans cette pathologie, les carences peuvent toucher un très grand nombre de nutriments.

A. Les acides gras essentiels (AGE)

Les carences en AGE se manifestent très fréquemment chez les patients atteints de la mucoviscidose, dès les premiers mois de vie. Cela peut être causé par différents mécanismes comme une malabsorption, une mauvaise gestion des lipides alimentaires par l'organisme ou encore une insuffisance pondérale avec un équilibre énergétique négatif. Ce déficit peut entraîner une augmentation de la β -oxydation des acides gras polyinsaturés (AGPI) pour la production d'énergie.

On retrouve en particulier des faibles teneurs en AGPI oméga-3 tels que l'acide eicosapentanoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA). On observe également fréquemment un déficit en acide linoléique (LA), le chef de file des oméga-6. En revanche, concernant l'acide arachidonique (ARA), les données sont assez controversées montrant des taux normaux, diminués voire augmentés. [25], [61]

Les AGPI sont des constituants des phospholipides faisant partie intégrante des membranes biologiques. Ils permettent une modulation de leur fluidité et de l'activité des enzymes, récepteurs et transporteurs. Un déficit en acides gras entraîne une altération des lipides membranaires et donc des fonctions membranaires bronchiques, rénales et hépatiques notamment. Une diminution de la synthèse de surfactant et une diminution de la fonction immunitaire sera aussi engendrée. L'intégralité des effets néfastes de ces carences en AGE ainsi que le bénéfice de leurs apports ne sont pas encore tout à fait élucidées.

a. Les omégas-3

Les omégas 3, notés aussi n-3 sont des AGPI. Parmi eux, on retrouve l'acide α -linoléique (ALA), l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA). L'ALA est indispensable pour notre organisme car il ne peut pas le fabriquer, il ne peut donc être apporté que par notre alimentation. Il permet de synthétiser l'ensemble des acides gras omégas-3 grâce à certaines modulations comme des élongations et désaturations successives. Cependant les conversions ALA \rightarrow EPA et surtout ALA \rightarrow DHA semblent peu efficaces, DHA est donc lui aussi considéré comme indispensable.

Ces acides gras n-3 sont indispensables car ils interviennent dans des fonctions biologiques importantes de notre organisme comme dans la neurotransmission et également dans la transmission de l'influx nerveux rétinien. Mais aussi dans le métabolisme des lipides et des lipoprotéines en régulant l'expression de certains gènes, EPA et DHA ont des effets hypotriglycéridémiants. L'EPA participe à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire, possède un rôle dans l'immunité, a une action anti-inflammatoire et intervient aussi dans la croissance et la différenciation cellulaire. Le DHA a un effet neuroprotecteur et anti-inflammatoire au niveau du cerveau. Globalement, les omégas-3 sont donc anti-inflammatoires.

Certains effets préventifs apportés par les omégas-3 sont aujourd'hui officiellement reconnus et présentent des allégations autorisées par la EFSA (*European Food Safety Authority – Autorité européenne de sécurité des aliments*) :

- « ALA aide à maintenir une cholestérolémie normale (son intérêt réside surtout lorsqu'il est en remplacement des acides gras saturés dans l'alimentation),
- DHA joue un rôle dans le fonctionnement normal du cerveau et dans le maintien d'une vision normale (quand les denrées contiennent au moins 40 g de DHA pour 100 g ou 100 kcal),
- EPA et DHA contribuent à une fonction cardiaque normale (l'effet bénéfique est obtenu pour une consommation quotidienne de 250 mg de DHA ou EPA) »

Pour obtenir des effets sur la triglycéridémie ou sur la pression artérielle, les experts de la EFSA considèrent qu'il faut consommer entre 2 et 4 g/j d'EPA et DHA.

On peut retrouver ces omégas-3 dans notre alimentation. Notamment dans certaines huiles végétales comme l'huile de lin, de colza, de noix, de germe de blé, de soja. Elles font partie des denrées les plus riches en ALA. Il est recommandé d'en consommer 2 cuillères à soupe par jour. On peut également les retrouver dans la consommation de certains animaux si eux même consomment des végétaux qui en sont riches. On en retrouve donc dans les graisses de volaille comme le poulet ou l'oie mais aussi dans l'huile de poisson ou bien certains poissons gras comme le maquereau, la sardine, le thon, le hareng ou encore le saumon. En pratique, il est recommandé de consommer une fois par semaine un de ces poissons gras, peu importe la forme (frais, fumé, cru, mariné ou en conserve).

Dans la mucoviscidose, les omégas-3 semblent avoir également un intérêt dans le combat des phénomènes d'oxydation qui sont provoqués par l'inflammation chronique des bronches ainsi que pour limiter cette inflammation en elle-même. Cependant, les données restent assez confuses concernant les effets bénéfiques spécifiques des omégas-3 dans cette pathologie. Certaines études montrent que la consommation régulière d'omégas-3 pourrait entraîner une amélioration clinique avec une augmentation du VEMS et de la capacité vitale forcée (quantité maximale d'air expiré), une diminution du volume des expectorations bronchiques ainsi que de la durée de l'antibiothérapie. Cependant, d'autres études ne montrent aucune amélioration clinique. [63]

b. Les omégas-6

Les omégas-6 (n-6) sont des acides gras essentiels à notre organisme qui ne peut également pas les produire. L'acide linoléique (LA) est le précurseur du groupe des omégas-6. En effet, à partir de LA, notre organisme peut par élongations et désaturations successives synthétiser les autres acides gras du groupe des omégas-6 notamment l'acide arachidonique (ARA).

L'ARA a des fonctions pro-inflammatoires par la formation de leucotriènes. Il agit dans l'agrégation plaquettaire en l'activant ou en l'inhibant ainsi que dans la vasoconstriction ou la vasodilatation. Le LA a lui un effet hypocholestérolémiant. Les omégas-6 contribuent ainsi au fonctionnement du système immunitaire. Ils interviennent sur les fonctions de reproduction, préviennent les risques cardiovasculaires grâce à leurs effets sur le cholestérol, enfin, ils améliorent l'aspect de la peau et préviennent le vieillissement cutané.

Une allégation pour les omégas-6 a été autorisée par l'EFSA. « L'acide linoléique aide à maintenir une cholestérolémie normale (son intérêt réside quand il est utilisé en remplacement des acides gras saturés dans l'alimentation). » L'effet est revendiqué pour une consommation de 10 g/j de LA.

Les aliments riches en omégas-6 sont les huiles végétales comme les huiles de tournesol, de maïs, de carthame, de pépins de raisin, de sésame, de soja, de bourrache, d'onagre, de chanvre ou de germe de blé. On les retrouve également dans les graines de pignons de pin, de noix, de courge, de sésame, d'arachide, de pavot, de tournesol, de pistaches. Mais aussi dans les graisses de poulet et de dinde.

Il existe cependant une compétition pour les enzymes qui métabolisent des acides gras omégas-3 et omégas-6. Ainsi, un excès d'omégas-6 pourrait entraîner une altération du métabolisme des omégas-3 pourtant indispensables. Il faut donc respecter un équilibre nutritionnel entre les omégas-3 (anti-inflammatoires) et les oméga-6 (pro-inflammatoires). Le rapport omégas-6/oméga-3 inférieur à 5.

[61], [62], [64]

B. Les vitamines liposolubles

Les carences en vitamines liposolubles sont très fréquentes chez les individus atteints de cette pathologie. En effet, les lipides sont mal absorbés à cause de l'IPE. Or ces vitamines suivent le flux et se solubilisent avec les lipides et sont donc co-absorbées avec ces derniers. Cependant, l'absorption lipidique étant donc limitée, cela entraîne naturellement un déficit dans l'absorption vitaminique. Certains patients suffisants pancréatiques peuvent tout de même présenter un risque de déficience en ces vitamines.

Ainsi, la plupart des patients doivent prendre une complémentation en vitamines liposolubles. Si nécessaire, le médecin prescrit une dose précise de suppléments, devant être déterminée à la suite d'un bilan sanguin réalisé au minimum une fois par an.

Ces vitamines doivent toujours être prises en même temps que les extraits pancréatiques (Créon®). Elles ne peuvent sinon pas, ou pas complètement être assimilées par l'organisme et leur intérêt sera donc amoindri.

a. La vitamine A (rétinol)

La vitamine A est une vitamine liposoluble indispensable à notre organisme et cela pour des personnes de tout âge. Elle est apportée par l'alimentation d'origine animale sous forme d'ester de rétinol ainsi que par les végétaux (légumes et fruits) sous forme de caroténoïdes pro-vitaminiques A. Il est recommandé que les apports soient répartis à 60% sous forme de caroténoïdes et 40% sous forme de rétinol. Cependant, l'absorption intestinale est meilleure pour le rétinol (80 à 90%) que pour les caroténoïdes (50 à 60%). [66]

Après ingestion, les caroténoïdes seront transformés en rétinol au niveau de la muqueuse intestinale. Ils seront ensuite transportés jusqu'au foie par les chylomicrons. La vitamine A est stockée principalement dans le foie sous forme d'ester de rétinol, d'une part dans les hépatocytes et pour la majorité dans les cellules étoilées du foie qui sont des gouttelettes lipidiques. Cela peut représenter une réserve de plusieurs mois voire une à deux années.

En cas de besoin, la vitamine A pourra être libérée sous forme de rétinol libre et transportée dans le sang par son transporteur le RBP (*retinol binding protein*). Ce dernier circule en très grande majorité sous forme de complexe avec la protéine de transport de la thyroxine (TTR) ou pré-albumine pour atteindre les tissus périphériques cibles afin d'être convertis en rétinoïdes (rétinal et acide rétinoïque). Ces rétinoïdes modulent l'expression de certains gènes par leur inhibition ou leur surexpression.

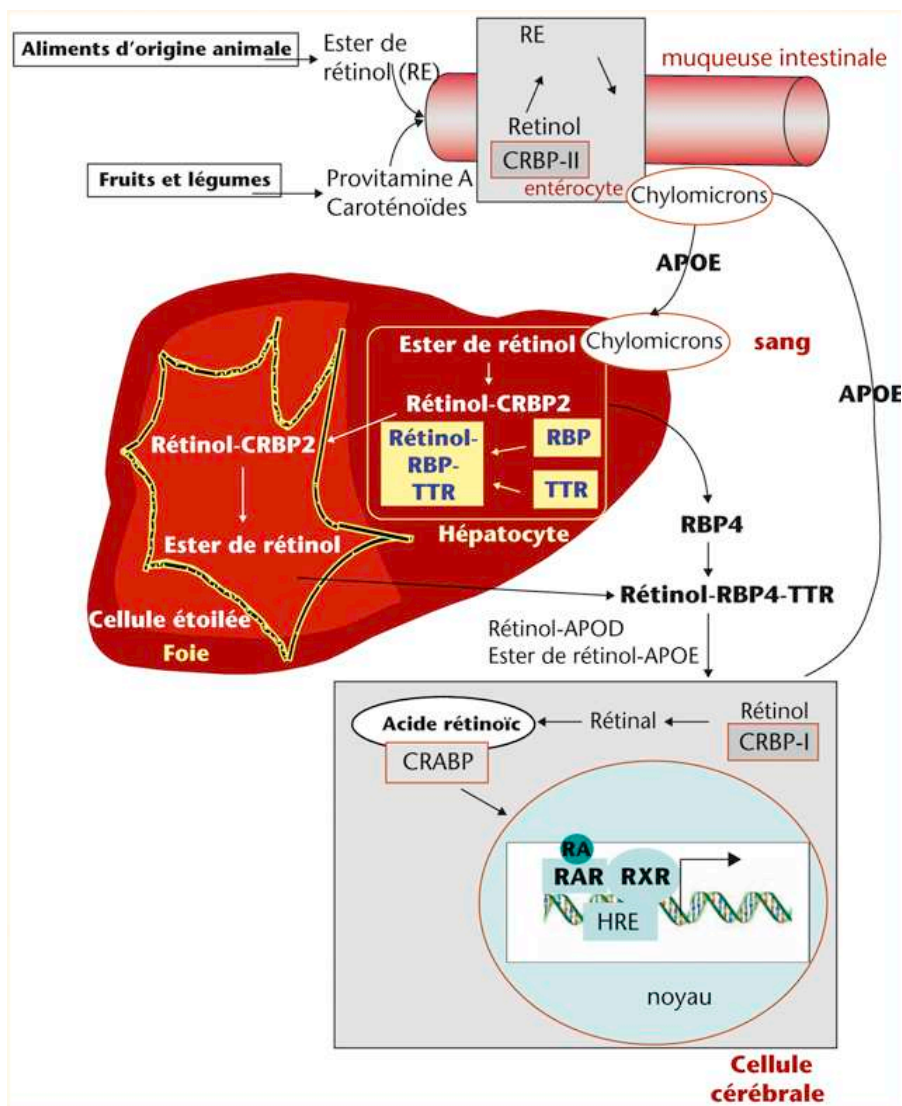


Figure 14 : Métabolisme et action cellulaire de la vitamine A [66]

La vitamine A est présente dans tous nos tissus et notamment dans le foie, le rein et l'épithélium pigmenté de la rétine. Elle a une fonction dans la vision pour permettre à l'œil de s'adapter dans l'obscurité et de percevoir les couleurs, mais également au niveau de la peau et des muqueuses en favorisant le renouvellement cutané et la cicatrisation. La vitamine A est aussi reconnue pour ses fonctions dans l'inflammation et l'immunité en régulant la production de cytokines pro-inflammatoires (INF- γ , TNF- α , NF κ B et IL-12). Elle intervient également dans le maintien des fonctions de reproduction en agissant sur la spermatogénèse, dans le développement et la croissance fœtale. Elle joue aussi un rôle clé dans le développement du système nerveux, de l'apprentissage et de la mémoire.

L'EFSA a autorisé des allégations santé pour les produits contenant de la vitamine A dosée au minimum à 120 μ g de rétinol (15% des AJR) pour 100 g, 100 ml ou par portion (en cas d'emballage unitaire) :

- « La vitamine A contribue
- Au métabolisme normal du fer,

- Au maintien des muqueuses et de la peau,
- Au maintien de la vision,
- Aux fonctions normales du système immunitaire,
- À la différenciation cellulaire. »

On retrouve fréquemment la vitamine A dans notre alimentation. Dans les denrées d'origine animale, elle apparaît sous forme d'ester de rétinol. On en retrouve principalement dans le foie de veau, le beurre, la crème fraîche, l'emmental, le lait ou les œufs. Dans les fruits et légumes elle est présente sous forme de caroténoïdes comme les β -carotènes, α -carotènes et β -cryptoxanthine. Au niveau intestinal 1 mg de rétinol est formé à partir 6 mg de β -carotène ou de 12 mg des deux autres caroténoïdes. 1 mg d'équivalent rétinol correspond à 3300 UI (*Unité Internationale*).

Le déficit en vitamine A est assez rare dans la population générale mais est fréquent chez les patients atteints de la mucoviscidose. En effet, il est retrouvé chez près de la moitié des malades. [67] Il peut apparaître quel que soit l'âge, l'état nutritionnel, la gravité de la maladie, du génotype et de la fonction pancréatique exocrine. Cela peut être causé par une carence d'apport, aggravée par une carence en zinc notamment dans certains régimes ou secondaire à un déficit en RBP dont la concentration peut facilement diminuer en cas de dénutrition ou dans les états inflammatoires. Une diminution de l'absorption de la vitamine peut aussi engendrer ou amplifier cette carence. Cela peut même se retrouver chez des patients traités par EP ou insuffisants pancréatiques. Une maladie hépatique peut également en être la cause.

La carence en vitamine A représente la première cause de cécité dans le monde. Un déficit sévère peut par ailleurs accroître le risque de morbidité ou de mortalité en cas d'infection, d'autant plus chez les patients atteints de la mucoviscidose qui sont déjà fragiles face aux infections. Pour ces patients, des concentrations basses en vitamine A peuvent être associées à un état clinique assez fragile, à une altération de la fonction pulmonaire ainsi qu'à une augmentation des exacerbations pulmonaires. On remarque bien ici l'impact de la vitamine A sur l'immunité et l'inflammation.

La carence en vitamine A s'exprime par une baisse de l'acuité visuelle, principalement la nuit, une xérophtalmie (sécheresse de la conjonctive) puis une ulcération cornéenne pouvant aller jusqu'à la cécité. Des signes au niveau de la peau et des muqueuses peuvent également être ressentis comme une hyperkératose ou des desquamations. Il peut aussi y avoir une ulcération de la muqueuse digestive entraînant des diarrhées, ou encore des défauts de l'ossification ainsi qu'une augmentation de la sensibilité aux infections.

En cas de carence, les recommandations prônent une supplémentation en vitamine A pour atteindre les taux normaux, les mêmes que chez des personnes saines, tout en tenant compte des apports par l'alimentation. Il est nécessaire d'ajuster les doses en fonction des taux sériques du patient. En cas de maladie hépatique sévère et/ou un taux de RBP faible, la supplémentation devra se faire à plus petite dose afin de ne pas entraîner une hypervitaminose qui pourrait être dangereuse.

Une surveillance du taux de vitamine A doit se faire chaque année ainsi que 3 à 6 mois après un changement de dose en cas de supplémentation.

Tableau 10 : Recommandations pour les supplémentations en vitamine A chez les patients atteints de la mucoviscidose insuffisants pancréatiques [68]

Supplémentation
Rétinol (forme active) : <ul style="list-style-type: none">- Commencer à faible dose- Puis d'adapter aux concentrations sériques pour atteindre le taux normal de référence (le même que chez une personne saine)
β-carotène (pro-vitamine A) : <ul style="list-style-type: none">- 1 mg/kg/jour (maximum 50 mg/jour) pendant 12 semaines- Poursuivre avec la dose d'entretien (maximum 10 mg/jour)

Une hypervitaminose peut en effet être dangereuse. Celle-ci peut être causée uniquement par un excès de rétinol, pas de carotène car ce composé possède un système de rétrocontrôle quant à sa transformation en vitamine A. Cette hypervitaminose peut se traduire par des céphalées et vomissements, une hypertension intracrânienne, une fibrose hépatique et une densité minérale affaiblie. Il peut également y avoir des vertiges, une somnolence, une irritabilité et au niveau cutané une sécheresse et une desquamation abondante.

Dans une situation de grossesse, une attention particulière à la vitamine A doit être apportée. En effet, une hypo ou hypervitaminose peut être délétère pour la mère et son fœtus. En cas d'hypovitaminose, un rapport bénéfice/risque à la supplémentation doit être absolument examiné car le rétinol est tératogène et donc contre-indiqué durant la grossesse. La femme enceinte doit donc porter attention à ne pas consommer de façon régulière des produits riches en rétinol. En revanche, cela ne pose pas de problème avec les caroténoïdes présents dans les végétaux qui sont sans danger durant la grossesse.

[64], [66], [68], [69], [70]

b. La vitamine D

La vitamine D, est une vitamine liposoluble que l'on peut qualifier d'hormone stéroïde par sa structure chimique et ses modalités d'action. Contrairement aux autres vitamines qui sont entièrement fournies de manière exogène par l'alimentation, celle-ci possède également une synthèse endogène au niveau de l'épiderme. La vitamine D que l'on trouve dans notre alimentation se trouve sous deux formes différentes. On

retrouve la vitamine D₂ ou ergocalciférol produite majoritairement par les végétaux et les champignons ainsi que la vitamine D₃ ou cholécalciférol d'origine animale.

Concernant les sources exogènes, on retrouve de la vitamine D₃ principalement dans l'huile de foie de morue, dans les poissons gras tels que le saumon, le hareng ou encore les anchois, les sardines, le maquereau, le thon. Il y en a aussi dans le foie de veau, le jaune d'œuf, les laitages enrichis et le beurre (liste allant du plus concentré en vitamine D₃ au moins concentré).

Le métabolisme des vitamines D₂ et D₃ est sensiblement le même, il dépend des mêmes complexes enzymatiques.

La synthèse endogène de vitamine D₃ s'effectue à partir d'un dérivé du cholestérol, le 7-dihydrocholestérol ou encore appelé provitamine D₃. Il est présent en grande quantité dans notre épiderme. Sous les rayons ultra-violet B (UVB) lors d'une exposition au soleil, ce dernier s'isomérisse par un processus thermique pour former le cholécalciférol (vitamine D₃). Cette conversion en cholécalciférol est donc directement liée à la durée et la surface corporelle exposée au soleil, ainsi qu'à la disponibilité de la lumière du soleil. Cela est dépendant de la latitude géographique et de la période de l'année. Environ 70% des besoins en vitamine D sont couverts par la synthèse cutanée et 30% par les apports alimentaires. [64]

Après son transport dans la circulation sanguine, l'activation du cholécalciférol est catalysée par des enzymes de la famille des cytochromes P450 (CYP450) apportant deux hydroxylations successives. Tout d'abord dans le foie, en position 25 pour former la 25-hydroxyvitamine D₃ (25(OH)D₃) ou calcidiol, qui représente une réserve de la vitamine D₃ et dont la demi-vie est relativement longue (3 à 4 semaines). La deuxième hydroxylation se réalise dans le rein en position 1 pour conduire à la 1,25-dihydroxyvitamine D₃ (1,25(OH)₂D₃) ou calcitriol qui est la forme active de la vitamine D. Sa demi-vie est très courte (environ 4h). [71]

La vitamine D est stockée majoritairement dans le foie et les tissus adipeux. C'est donc eux qui redistribueront la vitamine D en cas de besoin de l'organisme. Le composé actif est bien le calcitriol (1,25(OH)₂D₃) mais le reflet du statut vitaminique D de l'organisme se traduit avec le taux plasmatique du calcidiol (25(OH)D₃). Sa concentration plasmatique moyenne est comprise entre 20 et 50 ng/ml (25 à 125 nmol/L).

La fonction principale de la vitamine D est de favoriser l'absorption intestinale du calcium et du phosphore dans le but de permettre une minéralisation optimale des os, du cartilage et des dents.

En tant qu'hormone hypercalcémiant, elle joue un rôle dans le maintien des concentrations plasmatiques du calcium et du phosphore. Elle intervient au niveau intestinal, osseux et rénal. Au niveau intestinal, elle permet donc une absorption importante du calcium alimentaire ainsi que du phosphore. Au niveau osseux, en cas

d'hypocalcémie, la vitamine D entraîne une résorption osseuse. Enfin, au niveau rénal, le rôle hormonal de la vitamine D permet une augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium entraînant également une réabsorption tubulaire des phosphates. [72] Ce calcitriol va à distance favoriser l'absorption active du calcium au niveau de la cellule intestinale.

La vitamine D prévient le rachitisme, l'ostéomalacie et l'ostéoporose. Le maintien d'un taux de calcium suffisant dans le sang permet d'avoir un effet neuroprotecteur, une bonne contraction musculaire et une coagulation optimale.

La vitamine D intervient aussi dans le système immunitaire en favorisant une immunomodulation et une augmentation de la production de substances antimicrobiennes. Elle intervient également dans la reproduction, dans la différenciation cellulaire et pourrait avoir un impact sur la dépression. [73]

En outre, un déficit en vitamine D représente en début de grossesse, un risque plus important de pré-éclampsie et de diabète gestationnel, chez toutes les femmes. Globalement, une carence en vitamine D représente une mortalité plus précoce. [73]

La carence en vitamine D est très fréquemment retrouvée chez les patients atteints de la mucoviscidose. Elle a été détectée dès la naissance, lors du dépistage néonatal chez 22% des nourrissons. [68] Ce déficit mène majoritairement à une diminution de la densité osseuse et donc à une ostéopénie. A terme, cela peut conduire à une ostéoporose, en particulier chez les adolescentes et les femmes.

En cas de carence, on recommande systématiquement une supplémentation, de façon à obtenir et à maintenir une concentration minimale en 25(OH)vitamineD de 20 ng/ml (50 nmol/L). La dose qu'apporte ce supplément doit tenir compte des apports alimentaires du patient ainsi que de son exposition au soleil. Concernant les femmes enceintes, il leur est recommandé de se supplémenter chaque jour de 600 UI (15 µg) de vitamine D. Pour chaque patient, une surveillance biologique doit être réalisée au minimum une fois par an. Elle est à faire de préférence après les mois peu ensoleillés, période à risque de carence plus élevé. Elle doit aussi être réalisée 3 à 6 mois après un changement de dosage pour le supplément apporté.

Des études ont montré qu'une seule dose par voie orale de cholécalciférol (vitamine D3), associée à des petites doses d'entretien peuvent garantir un taux en 25(OH)vitamineD sécuritaire évalué supérieur à 75 ng/ml. [68]

Cependant, des taux non suffisants ont été rencontrés chroniquement chez des patients, montrant la gravité des conséquences d'un déficit en vitamine D. Ces faibles concentrations peuvent être dues à la maldigestion et la malabsorption, très fréquemment rencontrées chez les patients atteints de la mucoviscidose. Les conséquences observées démontraient un impact négatif sur la force musculaire et respiratoire, une altération de la structure et de la fonction pulmonaire, un

affaiblissement face à la lutte contre les infections ainsi qu'une diminution de la sécrétion d'insuline. [68]

L'alimentation participe à l'éviction des carences en vitamine D. L'EFSA a autorisé des allégations pour les aliments et les compléments alimentaires enrichis en vitamine D. Les formules « source de vitamine D » doivent contenir 15% AJR soit 0,75µg/ 100g et « enrichi en vitamine D » 30% des AJR. Les AJR de la population générale étant estimés à 5 µg par jour.

Pour obtenir les allégations suivantes, ils doivent contenir au moins 0,75µg (15% des AJR) pour 100 g, 100 ml ou par portion (en cas d'emballage unitaire) :

« La vitamine D contribue

- À l'absorption /utilisation normale du calcium et du phosphore,
- À des niveaux normaux de calcium dans le sang,
- Au maintien normal des os et dents,
- À l'entretien normal de la fonction musculaire,
- À la fonction normale du système immunitaire,
- Joue un rôle dans le processus de division cellulaire,
- Est nécessaire à la croissance et au développement normal des os chez les enfants »

Comme toutes les vitamines liposolubles, l'absorption digestive de la vitamine D est couplée à celle des acides-gras grâce aux acides biliaires. Ainsi, il est conseillé de prendre les formes par voie orale au moment des repas, de préférence avec un petit peu d'aliments gras.

[64], [68] [71], [72], [74]

c. La vitamine E (α -tocophérol)

La vitamine E est une vitamine liposoluble. Elle est essentielle au bon fonctionnement de notre organisme par son important rôle antioxydant. Elle est présente sous huit formes de molécules naturelles, quatre tocophérols (α , β , γ , δ) et quatre tocotriénols (α , β , γ , δ). La forme α -tocophérol est la plus active. La vitamine E existe également sous forme chimique, c'est la d,l- α -tocophérol, qui représente 75% de l'activité de la forme naturelle. On la retrouve comme conservateur alimentaire dans l'industrie chimique sous l'appellation E306, E307, E308 et E309. La vitamine E est absorbée au niveau intestinal grâce à des micelles puis transportée dans le foie. Une première partie sera sécrétée dans la bile, une deuxième partie dégradée par le cytochrome P450 CYP4F2, une troisième sera incorporée dans les VLDL sécrétés par le foie, enfin, la dernière partie sera stockée dans notre organisme au niveau des tissus adipeux et des muscles.

La principale fonction de la vitamine E est d'être un antioxydant puissant. Elle permet de protéger la membrane lipidique de nos cellules contre les radicaux libres. Cet effet

protecteur sur nos membranes cellulaires et parois vasculaires justifie son effet préventif contre les maladies cardiovasculaires. En effet, le stress oxydatif et l'inflammation sont fortement impliqués dans le développement de l'athérosclérose et de la dysfonction de l'endothélium. La vitamine E participe ainsi à diminuer l'athérosclérose grâce à son rôle antioxydant protecteur contre les LDL-cholestérol oxydés. Ces derniers sont responsables des dépôts lipidiques au niveau des vaisseaux, et participent à la formation de la plaque d'athérome. Elle diminue également l'inflammation systémique, l'agrégation plaquettaire et améliore la fonction endothéliale.

Outre l'effet protecteur sur les maladies cardiovasculaires, la vitamine E aurait également un effet dans l'immunité et dans les maladies neurologiques en lien avec le stress oxydatif qui serait un des facteurs responsable de la neuro-dégénérescence. De plus, il existerait pour cette vitamine une activité anti-tumoral selon des études in-vitro et un effet préventif contre le DT2. En effet, l'hyperglycémie entraîne un stress oxydatif récurrent.

Lorsque la vitamine E joue son rôle d'antioxydant, une réaction conduit à son oxydation sous forme de radical libre (radical tocophéroxyle). Elle pourra ensuite être retransformée sous forme réduite (tocophérol) grâce à la vitamine C (acide ascorbique). La vitamine C est donc un régénérateur de la vitamine E. [75]

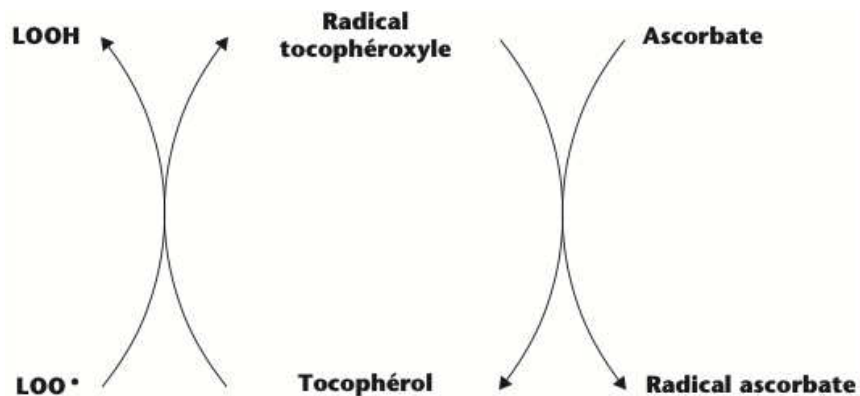


Figure 15 : Régénération de la vitamine E par l'acide ascorbique[75]

La carence en vitamine E est rare dans la population générale des pays industrialisés. Cependant, elle est fréquente chez les prématurés ainsi que dans les pathologies digestives avec une malabsorption comme dans la mucoviscidose. Les manifestations cliniques sont peu fréquentes en cas de carence modérée. Elles peuvent cependant se traduire par une aréflexie tendineuse, une ataxie cérébelleuse (manque de coordination des mouvements volontaires), une ophtalmoplégie, une diminution de la vitesse de conduction nerveuse, de la trophicité de la muqueuse et de l'immunité cellulaire. Un déficit en vitamine E peut donc aggraver le risque d'infection pulmonaire, déjà très sensible chez un patient atteint de la mucoviscidose. [67] De plus, dans les

infections respiratoires chroniques, dans l'inflammation et lors des exacerbations pulmonaires notamment, le stress oxydatif augmente, ce qui a pour conséquence d'augmenter les besoins en vitamines E chez le patient.

Face au déficit fréquent en vitamine E dans cette pathologie, il est recommandé de compléter en α -tocophérol pour atteindre la concentration cible. Cette dernière se trouve entre 4 et 11 mg chez l'enfant en fonction de l'âge. Chez l'adulte, elle est de 12 mg d'équivalent tocophérol par jour. Les concentrations plasmatiques normales sont estimées entre 7 et 17 mg/L.

La concentration plasmatique en vitamine E (α -tocophérol) est corrélée à celle des phospholipides ainsi que du cholestérol. Elle serait en effet au sein de la circulation, présente en grande partie dans les LDL et le HDL, bien que de nombreux échanges existent entre les classes de lipoprotéines. Sur ce principe, la technique conseillée pour doser la concentration réelle en vitamine E est d'évaluer la concentration en α -tocophérol/lipides totaux. Cette approche permet de palier le fait que certaines conditions peuvent conduire à l'apparition d'une concentration élevée (âge, sexe, grossesse) ou faible (consommation de tabac, d'alcool) de vitamine E lors d'un dosage. En pratique, on utilise soit ce rapport α -tocophérol / lipides totaux ou simplement la concentration sérique en α -tocophérol. [68], [76]

Une supplémentation régulière en vitamine E est donc recommandée pour maintenir une concentration avec un rapport α -tocophérol/cholestérol supérieur à 5,4 mg/g. En cas d'apport en vitamine E, le dosage en vitamine K doit être surveillé car la vitamine E limite l'action de la vitamine K sur la coagulation. [76] Une surveillance du taux de vitamine E doit être réalisée au moins une fois par an et 3 à 6 mois après un changement de dose.

La vitamine E est abondamment présente dans notre alimentation. Elle est particulièrement présente dans les huiles végétales qui représentent 70 à 80% de nos apports. [64] L'huile de tournesol est la plus concentrée en vitamine E (55-80 mg/100g). On en retrouve aussi largement dans les autres huiles végétales (10-30 mg/100g), dans la margarine (6-40 mg/100g), dans la mayonnaise, ou encore dans la sauce vinaigrette (9-17 mg/100g). Elle est présente en plus petite quantité dans les fruits et légumes (petit pois, chou, épinards, brocolis, tomates, poivrons) ou encore les poissons gras, le beurre et les œufs.

La EFSA a retenu une seule allégation concernant la vitamine E « la vitamine E contribue à la protection des cellules contre le stress oxydant ». Il faut, pour pouvoir en bénéficier que le produit soit source de vitamine E et donc contenir 15% de l'AJR soit 1,8 mg.

[64], [68], [77], [78]

d. La vitamine K

La vitamine K correspond à un groupement de molécules dérivées de la ménadiène. Ce sont des vitamines liposolubles qui existent sous deux formes. Il y a la vitamine K1 appelée aussi phylloquinone ou phytoménadiène et la vitamine K2, de son autre appellation menaquinone.

La vitamine K1, d'origine végétale, est retrouvée dans les brocolis, le chou, les épinards, la laitue, le cresson, les haricots verts, les huiles végétales etc. Elle est absorbée au niveau intestinal au moment de l'alimentation.

La vitamine K2, elle, est issue de la flore intestinale, elle est synthétisée dans le côlon par les bactéries. Chez le nouveau-né, le taux sérique de vitamine K2 augmente en parallèle avec le développement de la flore intestinale. La fonction de la vitamine K deviendra mature dans les 3 à 6 mois de vie. [79] On retrouve cette dernière également dans le foie de veau, de bœuf ou de porc ainsi que dans les produits laitiers.

Le taux d'absorption de la vitamine K au niveau digestif est très variable selon son origine et la capacité du système digestif à absorber les graisses. C'est l'une des causes principales d'apparition de carences chez les personnes atteintes de la mucoviscidose. La forme active de la vitamine K est la forme réduite, nommée hydroquinone.

La vitamine K joue un rôle dans la coagulation sanguine, c'est en effet un cofacteur de la coagulation. Les facteurs II (prothrombine), VII (proconvertine), IX (facteur antihémophilique B), X (facteur Stuart), et les facteurs S et C sont vitamines K-dépendants. Ils ne peuvent donc s'activer qu'en présence de la vitamine K.

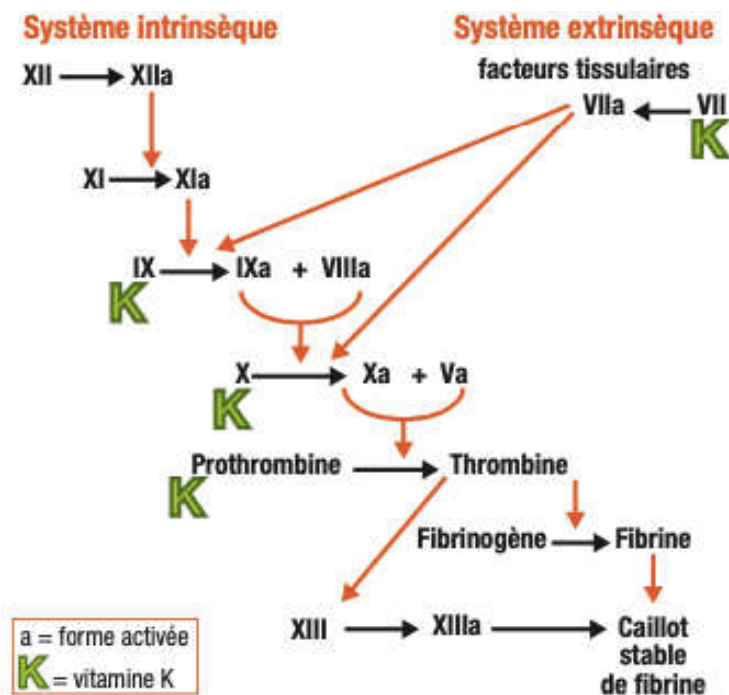


Figure 16 : La cascade de coagulation et vitamine K [80]

Elle participe également à la santé osseuse en agissant sur la carboxylation de l'ostéocalcine par un mécanisme vitamine K dépendant. [67] L'ostéocalcine est une protéine non collagénique du tissu osseux, sécrétée par les ostéoblastes. Elle favorise la fixation du calcium dans l'os permettant d'améliorer la densité osseuse en synergie avec la vitamine D. [81]

Il semblerait que la vitamine K2 ait également des effets cardiovasculaires. Elle participe en effet à l'élasticité artérielle, à l'inhibition de la calcification vasculaire, à l'intégrité de la paroi vasculaire. Elle a des effets anti-inflammatoires en régulant négativement des cytokines inflammatoires. Elle jouerait également un rôle sur le cerveau, en prévenant les dommages oxydatifs dans le métabolisme des sphingolipides, impliqué notamment dans la maladie d'Alzheimer. [79]

Une carence en vitamine K peut donc engendrer principalement une diminution de l'activation des facteurs de coagulation engendrant un risque important de saignements voire d'hémorragie. Une diminution de la densité minérale osseuse peut également se manifester.

Ce déficit en vitamine K est fréquemment rencontré chez les patients atteints de la mucoviscidose et d'autant plus s'il y a une atteinte hépatique. Cette carence peut être causée par la mauvaise absorption des graisses, par une maladie hépatique mais également par une altération de la flore intestinale due à l'utilisation d'antibiotiques sur le long terme et / ou à répétition.

Pour pallier cette carence, une supplémentation peut être nécessaire. Il n'existe cependant pas de biomarqueur utilisé en routine pour évaluer le taux de vitamine K. Il pourrait être évalué en mesurant la concentration sérique en vitamine K, en protéine induite par l'absence de vitamine K (PIVKA-II) ou en ostéocalcine sous-carboxylée, mais ces techniques ne sont pas réalisées en routine pour une raison économique. De plus, le temps de prothrombine (TP) est mesurable mais n'est pas très sensible, il ne deviendra donc élevé qu'en cas de carence sévère. [68]

Tous les nourrissons atteints de la mucoviscidose ou en bonne santé, exclusivement allaités au sein doivent recevoir une supplémentation en vitamine K. Les données scientifiques manquent pour évaluer le dosage le plus efficace en supplément de vitamine K1. Il existe tout de même actuellement des recommandations qui suggèrent une supplémentation régulière en fonction de l'âge et des risques. Cet apport varie de 0,3 à 1 mg/j pour les nourrissons puis pour les enfants plus âgés et les adultes entre 1 et 10 mg/j. Les doses restent adaptables en fonction des risques, comme en cas d'utilisation prolongée d'antibiotiques par exemple. Les suppléments réguliers sont à privilégier en raison de la faible capacité de stockage de vitamine K par notre organisme, plus particulièrement dans le foie.

Il n'existe à ce jour pas d'effets observés liés à un surdosage en vitamine K, notamment lors d'une ingestion importante de produits contenant de la vitamine K

naturelle. A l'exception des patients traités par AVK, auquel cas, un risque de déstabilisation de leur INR (*International Normalized Ratio*) pourrait se créer.

[68], [79], [80]

C. Les minéraux

a. Le sodium

Le sodium est un minéral très important pour l'organisme humain. En effet, il permet de contrôler le volume sanguin et joue un rôle clé dans la contraction musculaire. Il intervient également dans la transmission de l'influx nerveux, dans le maintien du gradient électrochimique des cellules et participe à l'absorption intestinale de certains nutriments.

Il est d'autant plus important chez les patients atteints de mucoviscidose en raison de leurs pertes importantes en ce minéral. En effet, une hyponatrémie peut se créer dans certaines conditions. Par exemple, lors de fortes chaleurs, en cas de fièvre, d'une respiration rapide, d'un effort physique entraînant de la transpiration ou encore en cas de diarrhées, de vomissements ou d'une production de stomie. Ce manque peut se manifester par une hypotension, une faiblesse musculaire, une déshydratation ainsi qu'une altération des fonctions du système nerveux.

Ce déficit en sodium peut être très problématique à tout âge. Cependant, il l'est encore plus chez les nourrissons car il peut entraîner une altération de leur croissance. À noter que le lait maternel ainsi que la plupart des préparations de lait pour nourrissons contiennent une concentration en sodium non adaptée pour ces patients. Une supplémentation de routine en sodium est donc recommandée pour tous les nourrissons atteints de mucoviscidose, jusqu'à un maximum de 4 mmol/kg de poids corporel/jour. La supplémentation doit se faire en petite portion, tout au long de la journée.

Pour les enfants plus âgés et les adultes, dans des conditions normales, un régime occidental peut s'avérer suffisant en termes d'apports sodiques chez certains patients. En revanche, chez d'autres patients ou dans certaines situations de pertes plus importantes, les recommandations suggèrent une supplémentation sous forme de gélules ou de flacons plusieurs fois par jour. Le dosage doit être évalué en fonction de l'excrétion fractionnée de sodium (FENa) mesurée. La supplémentation doit être adaptée afin que ce taux soit compris entre 0,5% et 1,5%. En routine, c'est plutôt le rapport sodium/créatinine urinaire qui est utilisé. [68]

Le sodium peut également être apporté par l'alimentation sous forme de chlorure de sodium. Les aliments qui en sont riches sont ceux qui, au cours de leur fabrication ont été enrichis en sels pour des raisons de conservation ou bien d'exhaustion de goût.

C'est le cas par exemple de la charcuterie, de certains poissons conservés par salaison, de certaines conserves ou plats préparés, du fromage etc.

[68], [82]

b. Le calcium

Le calcium est le minéral le plus abondant dans notre corps. On le retrouve à 99% dans le squelette, participant à la solidité des os et à la dureté des dents. Le pourcent restant se retrouve dans le milieu extra osseux et participe à de nombreuses fonctions indispensables à notre organisme. Il joue un rôle dans la conduction nerveuse, l'excitabilité neuromusculaire, la perméabilité membranaire, la transduction des messages intracellulaires, la catalyse enzymatique, l'agrégation plaquettaire, la coagulation sanguine, la libération et l'action d'hormones.

Dans la mucoviscidose, le calcium est donc très important. Il intervient en particulier dans la solidité des os, souvent fragilisés chez ces patients, en raison de la carence en vitamine D, détaillée plus en amont. Le déficit en calcium peut être causé par un défaut d'apport en calcium, une malabsorption intestinale ou encore une augmentation des pertes fécales. Cette carence peut se traduire par des signes de déminéralisation osseuse comme le rachitisme chez l'enfant, l'ostéomalacie ou encore l'ostéoporose pouvant entraîner des tassements vertébraux voire des fractures. Par ailleurs, une guérison de fracture demande un bon statut nutritionnel notamment en termes de calcium, indispensable à la consolidation. Dans tous les cas, il est donc requis de compléter en cas de concentrations déficitaires en calcium. La prévention reste indispensable chez chaque patient atteint de la mucoviscidose. Les concentrations calciques ainsi que les apports en calciums doivent être évalués une fois par an voire plus fréquemment chez les enfants ayant une croissance anormale, une stagnation voire une perte de poids. Si besoin, un enrichissement alimentaire en calcium sera envisagé voire une supplémentation avec des médicaments ou compléments alimentaires souvent associés avec de la vitamine D, prescrits par le médecin.

Les recommandations en apports calciques sont les mêmes que chez les personnes saines. [68]

Tableau 11 : Les recommandations de l'EFSA concernant la consommation en calcium chez les personnes atteintes de la mucoviscidose (2015) [68]

Age	Valeurs de référence alimentaire
0 à 6 mois	200 mg
7 à 11 mois	280 mg
1 à 3 ans	450 mg
4 à 10 ans	800 mg
11 à 17 ans	1150 mg
18 à 25 ans	1000 mg
> 25 ans	950 mg

Les sources alimentaires permettant cet enrichissement peuvent être le lait et ses dérivés qui contiennent beaucoup de calcium. D'autres sources peuvent également être intéressantes comme les poissons en conserve avec leurs arêtes (exemple : les sardines à l'huile), les eaux riches en calcium, les fruits secs (particulièrement la figue séchée) et certains légumes à feuilles vertes comme le persil, les épinards, le cresson, les brocolis, les haricots verts etc. À noter cependant que la biodisponibilité du calcium est plus importante dans le lait, les produits laitiers et les eaux minérales que dans les produits d'origine végétale en raison notamment de leurs fibres. Les vitamines D et K favorisent la bonne utilisation du calcium au sein de notre organisme. La prise d'aliments calciques doit toujours se prendre en concomitance avec les enzymes pancréatiques.

En pratique, 300mg de calcium peuvent être apportés par

- 250 ml de lait ou 25 g de lait en poudre,
- 2 yaourts ou 300 g de fromage blanc,
- 30 g de fromage type emmental, comté, beaufort,
- 80 g de fromage type camembert,
- 80 g de crème de gruyère ou fromage fondu,
- 500 ml d'eau minérale riche en calcium. [27]

Des allégations fonctionnelles au calcium ont été attribuées par l'EFSA :

- « Le calcium est nécessaire au maintien normal des os et des dents,
- Le calcium joue un rôle dans le processus de division et de spécialisation cellulaire,
- Le calcium contribue à un rendement énergétique normal, une coagulation sanguine normale, une fonction musculaire normale, une neurotransmission normale, une fonction normale des enzymes digestives. »

Pour pouvoir prétendre à ces allégations, les denrées alimentaires doivent au moins être « source de calcium ». Pour cela, elles doivent contenir une quantité supérieure à 120 mg pour 100 g, 100 ml ou par portion (en cas d'emballage unitaire). D'autres produits peuvent être qualifiés de « riche en calcium », pour cela, ils doivent contenir plus de 240 mg pour 100 g, 100 ml ou par portion (en cas d'emballage unitaire).

[64], [68]

D. Les oligoéléments

a. Le fer

Le fer joue un rôle majeur dans notre organisme en participant à la constitution de l'hémoglobine et de la myoglobine. Il est également indispensable dans la production d'enzymes intervenant dans de nombreuses réactions métaboliques nécessaires à la synthèse d'ATP, au métabolisme des catécholamines et à la synthèse d'ADN notamment. Le fer intervient aussi dans les réactions de défense contre les agents

microbiens en favorisant la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) toxiques pour l'agent pathogène. Cependant, un surdosage en fer peut être défavorable pour notre organisme en raison d'un effet potentiel pro-oxydant.

Chez une personne en bonne santé, un équilibre existe entre les apports et les pertes en fer. Ce dernier peut cependant être perturbé dans certaines situations pouvant tendre vers une carence, très fréquente chez les patients atteints de la mucoviscidose. Il a été reconnu que les patients carencés présentent souvent une anémie ferriprive, une mauvaise fonction pulmonaire, et même une mauvaise santé en général. [68] Cette carence peut être causée ou aggravée par plusieurs facteurs pouvant s'associer entre eux, comme une insuffisance d'apports. En effet, un patient en période de décompensation par exemple, peut facilement avoir l'appétit très réduit, diminuant ainsi ses ingestas. Une baisse de l'absorption peut également être une cause, tout comme une augmentation des pertes ou des besoins, notamment à cause des infections ou de l'inflammation chronique pulmonaire. Les conséquences d'une carence en fer sont multiples. La principale étant l'anémie pouvant entraîner une souffrance organique, éventuellement majorée pour les organes nécessitant un gros apport en oxygène. C'est le cas du cœur, du cerveau et des muscles entraînant toutes les conséquences et symptômes qui en découlent comme une altération des performances physiques, intellectuelles et des fonctions métaboliques nécessitant du fer. Heureusement, ces symptômes sont réversibles en cas de supplémentation.

La supplémentation en fer ne se justifie cependant qu'en cas de carence objectivée sur un bilan biologique. La supplémentation systématique étant inutile voire dangereuse du fait du rôle pro-oxydant du fer en cas d'excès. La surveillance ferrique des patients doit se faire chaque année quel que soit l'âge. Si une carence est détectée, la surveillance doit être plus fréquente. Cependant, le suivi biologique peut être compliqué par l'infection qui augmente la ferritine sérique ou diminue la transferrine. Les récepteurs sériques de la transferrine eux, ne sont pas affectés par l'infection ou l'inflammation, ils peuvent donc représenter une mesure plus précise du niveau ferrique.

En cas de carence avérée, dans la mucoviscidose, les recommandations tendent dans un premier temps simplement à résoudre l'inflammation et ne supplémenter en fer que si cette carence persiste. Si le supplément est nécessaire, il sera indiqué sur plusieurs mois et conseillé de prendre en concomitance avec de la vitamine C (exemple : agrumes, ou un verre de jus d'agrumes frais) pour favoriser son absorption. En revanche, il est déconseillé de consommer du thé, du café ou toute boisson contenant du tanin dans les 2h précédents ou suivant la prise. Ces tanins peuvent réduire l'absorption du fer non hémique.

Il est possible de retrouver du fer dans notre alimentation. La consommation de manière régulière et la bonne qualité de ces denrées, en quantité suffisante, peut participer à prévenir les carences. Les aliments les plus riches en fer sont les abats, la viande, certains poissons, notamment le bar, les légumes secs et certains légumes verts comme les épinards.

À noter qu'il existe des différences de biodisponibilité du fer selon les types de denrées. En effet, le fer héminique qui est présent dans l'hémoglobine et la myoglobine des produits carnés est très biodisponible, de l'ordre de 20 à 30%. En revanche, le fer non héminique a lui une biodisponibilité de l'ordre de 5 à 10%, il est donc faiblement biodisponible. C'est cependant ce dernier qui est le plus consommé dans les pays industrialisés. On le retrouve dans les céréales, les légumes secs, les fruits, les légumes, et les produits laitiers. Pour pallier cette faible biodisponibilité, des astuces sont possibles, comme consommer des aliments contenant du fer en concomitance avec de la vitamine C ou des protéines animales qui favorisent l'absorption. Au contraire, les tanins présents par exemple dans le thé et le café, les phytates présents dans les produits céréaliers ou oléagineux, les fibres, les protéines de soja et d'œuf (albumine) ont un impact défavorable sur l'absorption du fer. Globalement, le fer présent dans les aliments d'origine animale est donc mieux absorbé que celui qui est apporté par les légumes verts et les oléagineux.

Des allégations fonctionnelles au fer ont été autorisées par l'EFSA. Pour pouvoir y prétendre, il faut que les produits contiennent au moins 2,1 mg de fer pour 100 g, 100 ml ou par portion (en cas d'emballage unitaire) :

« Le fer contribue

- À réduire la fatigue,
- À une fonction cognitive normale,
- Au fonctionnement normal du système immunitaire,
- À la fonction normale des globules rouges et de l'hémoglobine »

[64], [68]

b. Le zinc

Le zinc est un oligoélément fondamental de nos systèmes biologiques. Il participe à de nombreuses fonctions physiologiques. Il intervient dans notre immunité, dans la régulation hormonale, dans la multiplication et la différenciation cellulaire, dans la cicatrisation, dans les fonctions cérébrales, le goût et l'appétit. Les carences en zinc sont fréquemment retrouvées dans la mucoviscidose. [67] Elles peuvent avoir pour conséquence une augmentation de la sensibilité aux infections, un retard de croissance et de la maturation sexuelle, des problèmes oculaires et une anorexie causée par une hypoguesie. Chez les nourrissons et enfants atteints de la mucoviscidose, une carence en zinc est souvent mise en évidence à la suite de la détection d'un retard de croissance.

Une supplémentation en zinc est donc suggérée chez les patients à risque de carence en cet oligoélément.

Tableau 12 : *Recommandations pour la supplémentation en zinc chez les personnes atteintes de la mucoviscidose [68]*

Age	Supplémentation recommandée	Durée de supplémentation recommandée
Nourrissons et enfants < 2 ans et à risque d'insuffisance en zinc	1 mg/kg/jour (max 15 mg/jour)	6 mois
Enfants entre 2 et 18 ans et à risque d'insuffisance en zinc	15 mg/jour	6 mois
Adultes >18 ans et à risque d'insuffisance en zinc	25 mg/jour	6 mois

Il est recommandé de prendre le zinc à distance des repas afin d'optimiser son absorption. Évaluée à 90%, c'est à jeun que son absorption est optimale. En effet, il existe un risque de chélation du zinc s'il est administré avec du calcium, du fer, des aliments riches en acide phytique (céréales, pain complet, soja, oléagineux), œufs durs, laitages et café.

Le zinc est présent dans notre alimentation. Les aliments les plus riches en zinc assimilable par notre organisme sont les fruits de mer (> 10 mg/100g), la viande rouge (5-8 mg/100g) et à moindre mesure le poisson et le jaune d'œuf. Il existe également la présence de zinc dans les céréales complètes. Cependant, comme vu précédemment, ils contiennent des phytates dans leurs téguments, entraînant une chélation du zinc et empêchant ainsi son absorption. Il en est de même pour les protéines de lait ou de soja qui limitent son absorption par chélation.

L'utilisation des enzymes pancréatiques peut améliorer l'absorption en zinc en limitant la maldigestion, la malabsorption et la stéatorrhée.

Pour les produits contenant au moins 1,5 mg (15% des AJR) de zinc pour 100 g, 100 ml ou par portion (en cas d'emballage unitaire), l'EFSA a déterminé qu'ils peuvent prétendre aux allégations santé suivantes :

« Le zinc contribue à

- La synthèse d'ADN et à la division cellulaire,
- Au métabolisme acido-basique normal,
- au métabolisme glucidique normal,
- Au métabolisme normal des macronutriments,
- Au métabolisme normal des acides gras,
- Au métabolisme normal de la vitamine A,
- À la synthèse normale des protéines,
- Au maintien des os, des cheveux, des ongles et de la peau,
- Au maintien du taux sanguin de testostérone,
- À une fertilité et une reproduction normale,
- Au maintien de la vision,

- Aux fonctions normales du système immunitaire,
- À la protection des cellules contre le stress oxydant,
- Aux fonctions cognitives normales

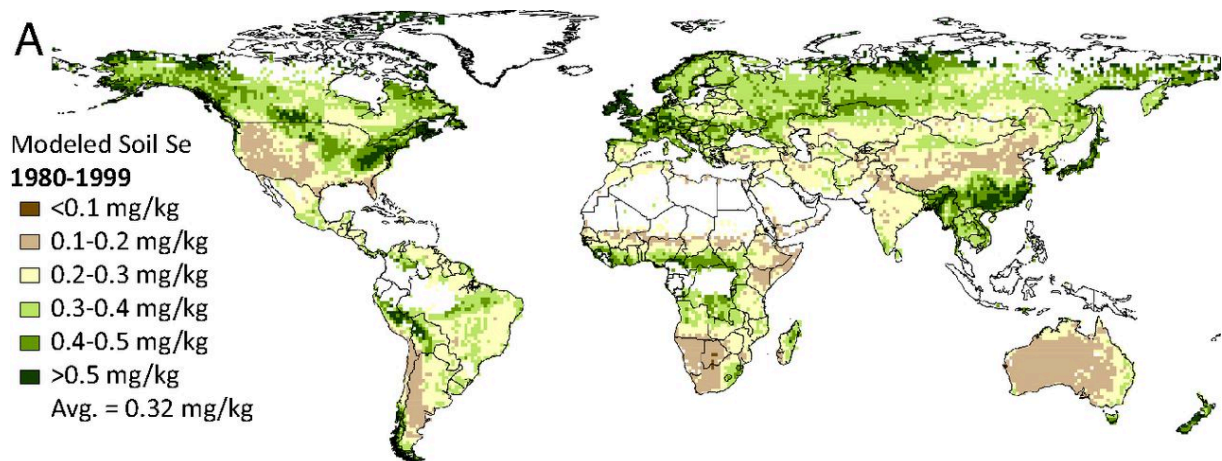
Le zinc a un rôle dans le processus de division cellulaire »

[64], [68]

c. Le sélénium

Le sélénium est un oligoélément faisant partie des oligoéléments essentiels pour l'homme. Le risque de carence, est fonction de la localisation, certaines populations sont plus à risque. Cela s'explique par une inégalité de richesse des sols terrestres en sélénium ayant pour cause les différents climats. En effet, la teneur d'un aliment en sélénium dépend directement de la concentration des sols sur lesquels poussent les végétaux et pour les animaux de la concentration présente dans leur nourriture.

Globalement, les zones à environnement aride, à pH élevé et à faible teneur en argile sont plus susceptibles de contenir des faibles teneurs en sélénium. Au contraire, les zones à précipitations faibles à modérées, à aridité relativement faible comme les climats frais et humides, avec des sols à forte teneur en argile sont susceptibles d'avoir des concentrations plus élevées en sélénium. Cependant, ces données pourraient évoluer par rapport au changement climatique. Des études prédictives existent et montrent principalement une diminution de la richesse des sols en sélénium en raison du réchauffement climatique. [83]



*Figure 17 : La concentration de sélénium dans le sol (1980-1999)
(vert foncé : concentration élevée, beige : concentration faible) [83]*

Le sélénium est un élément antioxydant, cofacteur de la synthèse par le foie de l'antioxydase glutathion peroxydase permettant de lutter contre les radicaux libres. Il agit en synergie avec la vitamine E, intervient dans l'immunité, dans la réponse

inflammatoire, dans l'agrégation plaquettaire, dans la production d'hormones thyroïdiennes par la conversion de l'hormone T4 en T3 ainsi que dans l'intégrité du flagelle du spermatozoïde.

L'EFSA a autorisé des allégations pour les produits contenant 8,25 µg (15% AJR) pour 100 g, 100 ml ou par portion (en cas d'emballage unitaire),

« Le sélénium contribue à

- La production normale de spermatozoïdes,
- Au maintien d'une chevelure et d'ongles normaux,
- Au fonctionnement normal du système immunitaire,
- À la protection des cellules contre les radicaux libres,
- Au fonctionnement normal de la thyroïde. »

Outre l'effet nutritionnel, le sélénium possède des effets qualifiés de pharmacologiques. Ils présentent en effet des bénéfices dans les pathologies directement liées avec les substances oxygénées réactives. Par exemple les maladies cardiovasculaires, les maladies inflammatoires du tube digestif (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique) ou d'origine auto-immune (exemple : la polyarthrite rhumatoïde), l'alcoolisme, la cataracte et le vieillissement.

Les carences en sélénium sont le plus souvent d'origine nutritionnelle avec un déficit d'apport, en cas d'alimentation parentérale non enrichie en sélénium ou encore dans les pathologies intestinales telles que la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique.

Les sources alimentaires sont surtout d'origine animale comme la viande (5 à 20 µg/100g), les poissons (30 à 40 µg/100g), les autres produits de la mer (20 µg/100g), les produits laitiers (5 à 10 µg/100g) et les œufs (20 µg/100g). Les produits d'origine végétale peuvent également en contenir comme les céréales complètes et les champignons dont la teneur dépend de la richesse du sol. La biodisponibilité peut varier en fonction des aliments, elle est influencée par les autres nutriments. En effet, elle est augmentée par la vitamine C et diminuée par les fibres alimentaires ou le phosphore. Les fruits et légumes restent pauvres en sélénium sauf pour l'ail ainsi que les noix qui ont l'avantage d'être très riche en sélénium et de contenir de la vitamine E, leur permettant d'agir en synergie. Ainsi, 1 à 2 noix 2 ou 3 fois par semaine permettent de combler nos besoins en sélénium.

Chez les personnes atteintes de la mucoviscidose, les concentrations en sélénium se sont révélés faibles. Cependant il n'est pas recommandé de supplémenter systématiquement à l'exception de quelques zones géographiques à très faible teneur en sélénium. En effet, cet oligoélément peut se révéler toxique pour l'organisme s'il est consommé en excès, tant sa marge de sécurité entre la dose efficace et la dose toxique est étroite. Des décès ont été constatés chez des patients ayant la mucoviscidose à la suite d'une supplémentation en sélénium inorganique (d'origine végétale, sous forme de sel : sélénate ou sélénite, ce sont les formes les plus toxiques). [68]

Une intoxication au sélénium peut se révéler lorsque la dose quotidienne dépasse les 1000 µg/j. Les symptômes se traduisent par des cheveux et ongles cassants, pouvant entraîner leur chute ainsi que des stries horizontales sur les ongles. On peut retrouver également une peau sensible aux infections, une haleine aigre, à l'odeur d'ail, une fatigue permanente, une irritabilité et des nausées.

La France a donc fixé une dose limite de sécurité à 150 µg/j, pour l'EFSA c'est 300 µg/j. La dose létale (DL50 → 50% de la population décède) fixée chez l'homme est entre 500 mg et 1 g de sélénium sous forme minérale (sels de séléniums : sélénate ou sélénite). La valeur maximale de 5 µg/kg de poids corporel/j est déterminé comme « la dose n'induisant aucun risque d'effet délétère toute une vie durant ». La dose en sélénium maximale journalière qui peut être contenue dans les compléments alimentaires est fixée à 50 µg. Les apports nutritionnels conseillés étant de 50 µg/j chez les adolescents et les femmes adultes et 60 µg/j chez les hommes adultes. [68]

En cas de supplémentation, l'association d'antioxydants complémentaires comme la vitamine E et C, les β-carotènes, le cuivre, le zinc ou encore le manganèse permet d'augmenter l'activité du sélénium. Il est malgré cela recommandé de prendre ces associations séparément pour ne pas diminuer l'absorption du sélénium. Il est préférable de le prendre seul et à distance des repas.

Cependant, la supplémentation associant le sélénium et la vitamine E est désormais très fortement déconseillé chez les hommes. En effet, en 2001, une étude appelée SELECT a évalué les effets du sélénium et de la vitamine E sur le risque de survenue de maladies chez l'homme. Alors qu'elle devait durer jusqu'en 2013, l'étude s'est arrêtée en 2008 car elle démontrait déjà une augmentation de 17% du risque de cancer de la prostate pour les hommes recevant du sélénium en association à la vitamine E. Les personnes ayant un goitre doivent également éviter toute complémentation en sélénium.

[64], [68], [84]

II. Les mécanismes responsables des carences nutritionnelles

Les carences nutritionnelles sont définies comme étant une absence ou un manque de certains nutriments ou vitamines indispensables à l'équilibre de notre organisme et au développement physique. Ces carences, si elles deviennent multiples et trop importantes peuvent virer vers la dénutrition.

A. La dénutrition, qu'est-ce que c'est ?

La dénutrition est définie comme un ensemble de troubles provoqués par une alimentation ou une assimilation insuffisance. Elle associe une perte pondérale et une

altération de nombreuses fonctions corporelles qu'elles soient endogènes ou exogènes. Elle résulte d'un déficit de la balance énergétique durable et non compensée. Un déficit nutritionnel important se rattrape difficilement les années suivantes.

La dénutrition ainsi que les déficits nutritionnels sont très fréquents chez les patients atteints de la mucoviscidose et présents à tous les stades de la maladie. [28] Ils résultent de l'association d'une diminution des ingestas et d'une augmentation des pertes énergétiques dues à la malabsorption des graisses et des dépenses énergétiques très importantes. C'est le seuil à partir duquel la perte de poids entraîne une altération des fonctions internes (muscles, immunité etc.) et/ou externes (vie de relation, asthénie, sexualité etc.). Dans la mucoviscidose, la dénutrition accélère la dégradation de la fonction respiratoire et aggrave le pronostic vital.

Tableau 13 : Anomalies de la balance énergétique en fonction du statut clinique au cours de la mucoviscidose [67]

État	Ingesta	DER	AP	DET	Pertes	Balance
Bon	N	N	N	N	↗	Nulle
Surinf	↘↘	↗	↘	N	↗	Négative
Mauvais	↘↘	↗↗	↘↘	↘	↗↗	Très négative

DER : dépense énergétique de repos ; **AP** : activité physique ; **DET** : dépense énergétique totale ; **pertes** : pertes énergétiques ; **N** : normal
Bon : fonction respiratoire normale ; peu de malabsorption digestive.
Surinf. : surinfection bronchique patente.
Mauvais : dégradation de la fonction respiratoire (VEMS < 60 %) et pancréatique (IPE [insuffisance pancréatique exocrine] > 80 % des lipides ingérés).

B. La réduction de l'ingesta

Les raisons pour lesquelles les ingestas peuvent devenir déficitaires sont nombreux et peuvent se cumuler. Cette réduction peut être la conséquence d'une perte d'appétit, fréquemment retrouvée et causée par différents facteurs. Cela peut être de la toux, des dyspnées, un syndrome inflammatoire et des médicaments anorexigènes comme certains antibiotiques. Il peut y avoir également d'autres facteurs comme un état dépressif, des troubles du comportement alimentaire avec l'anorexie en particulier ou encore des exacerbations récidivantes qui sont des situations à grand risque de perte pondérale. L'inconfort digestif est aussi largement mis en cause par les nausées et vomissements, les RGO, les douleurs abdominales, la constipation ou le syndrome d'obstruction intestinal distale (SOID), ou encore une association à une maladie cœliaque ou à une maladie de Crohn. [28]

C. L'augmentation des pertes

Les pertes digestives, très fréquemment retrouvées dans la mucoviscidose, sont liées à une mauvaise compensation de la maldigestion et de la malabsorption. Elles font partie des causes majeures engendrant des carences nutritionnelles.

La malabsorption est due à une perte importante des interfaces d'absorption au niveau du système digestif. En effet, un excès de mucus est synthétisé par les glandes intestinales et adhère étroitement aux cellules des villosités intestinales, créant une barrière physicochimique. En outre, des bouchons muqueux obstructifs limitent la diffusion, l'absorption des nutriments et obstruent les canaux pancréatiques. Tout ceci engendre la dilatation des acinus (éléments externes des glandes à sécrétion externe) et une atrophie des cellules acineuses pancréatiques qui servent à synthétiser des enzymes à visée digestives ainsi que des sécrétions normalement fluides afin de faciliter le transport des enzymes sécrétées. Cependant, dans la mucoviscidose, la sécrétion pancréatique produit un mucus épais dont la composition est différente de celui d'un sujet sain, il est plus visqueux. En effet, il se retrouve pauvre en eau, en bicarbonates et en enzymes pancréatiques. Il s'ensuit une destruction des acinus, créant un tissu fibreux puis adipeux provoquant cette IPE précoce qui apparaît après destruction d'au moins 90% des glandes exocrines de pancréas et est retrouvée chez la plupart des patients. Cliniquement, cela se traduit par de la stéatorrhée avec plus de 70% des graisses et 50% des protéines ingérées qui n'ont pas été absorbées et donc terminent dans les selles en l'absence de traitement par EP. [67]

L'insuffisance pancréatique engendre donc une malabsorption des graisses qui peut être objectivée par l'augmentation du débit fécal des graisses (> 7 g/24h) ainsi que par la réduction de leur coefficient d'absorption. [85] Cette malabsorption concerne également l'absorption des protéines, des vitamines liposolubles (vitamines A, D, E, K), de nombreux oligoéléments (zinc, fer, etc.) et d'AGE comme vu plus en amont. Les pertes peuvent atteindre la moitié des quantités ingérées. Même en cas de supplémentation adéquate en EP, on estime la perte calorique fécale au cours de la mucoviscidose à près de 2 kilocalories par gramme de selle.

De plus, le manque de sécrétion pancréatique de bicarbonate associée à l'hypersécrétion gastrique chez les patients atteints de la mucoviscidose favorise une diminution du pH duodéno-jéjunal. Cette diminution du pH provoque une réduction de l'activité résiduelle du peu de lipases pancréatiques présentes naturellement (activité très réduite en cas de $\text{pH} < 4$ et nulle si $\text{pH} < 2$) et rend plus difficile la libération des EP gastro-protégées (le traitement) dans le duodéno-jéjunum. Cela rajoute un point en faveur de la stéatorrhée. Par ailleurs, dans un milieu acide, les sels biliaires précipitent provoquant une diminution de leur concentration, aggravant d'avantage l'absorption des graisses et tout ce que cela engendre. Cette atteinte est majorée s'il existe une insuffisance biliaire préexistante. Pour toutes ces raisons, la présence d'une IPE est un facteur de mauvais pronostic avec l'apparition plus fréquente d'une dénutrition ainsi que des infections.

En outre, il existe une relation entre le type de mutation, le génotype et l'IPE. En effet, a été établie une corrélation avec la mutation $\Delta F508$. 97% des homozygotes et 72% des hétérozygotes portants cette mutation seraient atteints d'insuffisance pancréatique externe. [67]

L'insuffisance pancréatique endocrine, les troubles de la régulation glucidique (+/- un diabète), présents chez plus d'un patient adulte sur deux aggravent également les pertes énergétiques par le biais de la glycosurie mais aussi des pertes de sodium et d'eau.

L'insuffisance intestinale, par exemple par résection intestinale si des manifestations l'ont contrainte, peut aussi engendrer une diminution de la surface d'absorption des nutriments.

Pour finir, les pertes sudorales jouent également un rôle dans l'augmentation des pertes notamment en eau, en sodium et en protéines. [28]

D. L'augmentation de la dépense énergétique

Même au repos, les dépenses caloriques accroissent au fur et à mesure que la maladie progresse. Cela est dû à un hypercatabolisme qui a comme causes majeures l'augmentation du travail respiratoire. Cette augmentation peut être causée par une insuffisance respiratoire, des infections et une protéolyse importante induite par le syndrome inflammatoire qui accompagne l'infection broncho-pulmonaire chronique. Il semblerait qu'une cause intrinsèque, liée à la mutation du gène CFTR ait également un effet sur les dépenses énergétiques au repos en augmentant la consommation d'oxygène par les mitochondries. Par toutes ces causes, le métabolisme de base (DER : dépense énergétique au repos) augmente chez un malade sur deux atteignant des valeurs de l'ordre de 115 à 130% des valeurs normales. On retrouve ainsi un accroissement de la dépense énergétique au repos inversement corrélée à la dégradation de la fonction respiratoire. En effet, lors de périodes de décompensation, de dégradation du VEMS, les surinfections sont liées à une augmentation de la DER, qui diminue fortement voire disparaît à la suite de l'antibiothérapie.

[67], [86]

E. L'influence de l'état nutritionnel sur l'évolution de la maladie

Le lien entre l'état nutritionnel des patients atteints de la mucoviscidose et l'évolution de leur maladie, de leur état respiratoire et même de leur espérance de vie est aujourd'hui clairement établi. Les carences nutritionnelles et la dénutrition peuvent engendrer un infléchissement de la prise de poids, une stagnation ou encore une perte de poids qui entraînera une fonte musculaire. Cette dernière touchera une multitude de muscles comme les muscles squelettiques, digestifs, cardiaques, y compris les

muscles respiratoires avec un impact sur le VEMS, sur la fonction respiratoire ou encore les défenses infectieuses. Chez les jeunes enfants, cet infléchissement de la prise de poids ou pire une perte de poids aura un grand impact sur sa croissance. On pourra retrouver un retard staturo-pondéral mais également un impact organique avec notamment une altération irréversible du développement pulmonaire. Cette altération peut rendre le patient plus vulnérable face aux infections et aux phénomènes inflammatoires. On pourra retrouver aussi un ralentissement de la vidange gastrique ainsi que de la vitesse de transit colique. Un retard pubertaire peut également être constaté en situation de carences nutritionnelles ou de dénutrition. Les fonctions immunitaires seront aussi altérées, avec une plus grande susceptibilité à l'infection et une diminution des facteurs de l'inflammation impliqués dans des réactions de défense de l'organisme. Les fonctions de réparation et de protection cellulaire seront aussi atteintes, comme la lutte contre les radicaux libres. Pourront également être observés chez certains patients, des carences vitaminiques, en oligoéléments, mais aussi en minéraux. On pourra notamment retrouver un déficit en vitamine D et en calcium entraînant une déminéralisation osseuse pouvant atteindre un stade d'ostéomalacie ou encore d'ostéoporose. Une situation de carences et de déficit énergétique a donc un impact psychomoteur mais également sur les fonctions cognitives, de concentration et d'humeur. Ce sont cependant des fonctions indispensables pour la poursuite de la scolarité ou de l'activité professionnelle des patients.

Des études ont démontré toute l'importance de la bonne nutrition en exposant qu'une alimentation riche en lipides, associée à un traitement intensif par EP, permettrait une diminution de la fréquence de la dénutrition ainsi qu'une augmentation de l'espérance de vie de 9 ans environ. Elles démontrent aussi que les malades suffisants pancréatiques possèdent une meilleure fonction respiratoire, d'où l'importance d'avoir une bonne supplémentation en cas d'IPE. Est aussi exposé le fait qu'une intervention nutritionnelle dès le dépistage néonatal permet de maintenir un meilleur état nutritionnel jusqu'à l'adolescence, favorisant ainsi un bon développement staturo-pondéral et organique. [28] L'état nutritionnel est donc étroitement corrélé à l'espérance de vie, d'où la nécessité du dépistage précoce des carence et/ou de la dénutrition.

[28], [87]

III. Dépistage et évaluation des carences en nutriments et de la dénutrition

Les marqueurs de la dénutrition ne sont pas spécifiques à la mucoviscidose. Il s'agit de marqueurs généraux, simples et la plupart reposent sur l'aspect clinique.

Les critères pour le diagnostic de la dénutrition sont définis par la HAS comme étant la présence d'au moins 1 critère phénotypique et 1 critère étiologique.

Les critères phénotypiques :

- Perte de poids $\geq 5\%$ en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois ou perte $\geq 10\%$ par rapport au poids habituel avant le début de la maladie,
- IMC $< 18,5$,
- Stagnation pondérale aboutissant à un poids situé 2 couloirs en dessous du couloir habituel sur la courbe de poids,
- Réduction de la masse et/ou de la fonction musculaire.

Critères étiologiques :

- Réduction de la prise alimentaire $\geq 50\%$ pendant plus d'une semaine, ou toute réduction des apports pendant plus de 2 semaines par rapport à la consommation alimentaire habituelle quantifiée ou aux besoins protéino-énergétiques estimés,
- Absorption réduite (maldigestion / malabsorption),
- Situation d'agression (hypercatabolisme protéique avec ou sans syndrome inflammatoire) : pathologie aigue ou chronique évolutive ou maligne évolutive.

Dans la mucoviscidose, le critère étiologique peut rapidement être validé et sur plusieurs points. En effet, la réduction des ingestas est fréquente dans cette maladie, notamment au moment des périodes d'exacerbations ou d'infections. L'absorption réduite est très fréquente également, à cause d'un mucus épais et visqueux, ou encore d'une insuffisance pancréatique et biliaire. De plus la situation d'hypercatabolisme et de syndrome inflammatoire est également très fréquemment retrouvée chez ces patients. La dénutrition plus ou moins sévère peut donc très rapidement apparaître chez les patients atteints de la mucoviscidose.

La prise en charge de la dénutrition, quel que soit l'âge du patient doit être adaptée selon le degré de sévérité de la dénutrition. Plus précisément, quand une dénutrition est diagnostiquée ou suspectée, de nombreux facteurs seront analysés comme les critères cliniques, la composition corporelle, des critères biologiques, l'évaluation des ingestas etc.

Critères cliniques :

- Poids : déficit pondéral

Le poids est le signe le plus précoce, le plus visible et certainement celui qui nous interpelle le plus chez l'enfant comme chez l'adulte. Afin de quantifier cette perte de poids, on utilise la valeur du déficit pondéral. On calcule sur la courbe le poids idéal (PI) rapporté à la taille. Le PI correspondant à la valeur moyenne pour l'âge.

Le déficit en % est le rapport $\frac{\text{poids actuel}}{\text{poids idéal (PI)}} \times 100$

Tableau 14 : Qualification du déficit en fonction de son pourcentage (%)

Déficit	Dénutrition légère	Dénutrition moyenne	Dénutrition importante
85-90%	80-85%	75-80%	<75%

La norme étant une valeur supérieure à 90% de la moyenne pour l'âge.

- **IMC (Indice de Masse Corporelle)**

Indice de masse corporelle (IMC) : $\frac{\text{poids (en kg)}}{\text{taille}^2 \text{ (en m)}}$

Chez un enfant, les valeurs minimales et maximales augmentent avec l'âge. Chez l'adulte, un IMC < 18,5 kg/m² montre une dénutrition (la norme est entre 18,5 et 25 kg/m²)

Devant toute cassure de courbe, il est indispensable de rechercher la cause afin de mettre en place une stratégie pour la réduire.

- **Le déficit statural**

L'impact sur le déficit statural est plus tardif que pour le poids. Ce déficit peut être dû à de nombreuses carences en énergie, en protéines, en vitamine D, en calcium. Il est souvent associé à une ostéoporose ou une ostéomalacie.

Ce critère s'évalue par rapport à la taille moyenne pour l'âge du patient. Des paramètres comme la taille des parents impliquant une certaine génétique est cependant à prendre en compte.

- **Le périmètre crânien**

Il se mesure uniquement chez le nouveau-né et le nourrisson.

- **Le critère évolutif**

La courbe de croissance impliquant chacun des trois paramètres vus ci-dessus est indispensable pour évaluer une évolution. Il s'agit du critère le plus important pour constater une potentielle cassure de courbe. Ce critère évolutif est d'autant plus important chez l'enfant.

La composition corporelle

La composition corporelle permet d'évaluer le pourcentage de masse maigre par rapport à la masse grasse. Cette donnée a toute son importance car une perte de masse maigre a des conséquences plus importantes sur la santé qu'une perte de masse grasse.

Les critères biologiques

Il n'existe pas de critère biologique spécifique dans la dénutrition dans un contexte de mucoviscidose, on utilise les mêmes critères que dans la médecine courante.

On réalise des dosages de protéines, en recherchant une éventuelle baisse de l'albuminémie, et/ou de la pré-albuminémie principalement.

La créatinurie des 24h est mesurée sur 3 jours afin d'évaluer l'évolution de la masse musculaire. 60mg de créatinurie représente 1 kg de muscle perdu.

Les micronutriments tels que le fer sérique, la calcémie, la phosphorémie, le taux d'hémoglobine, le zinc plasmatique, la magnésémie, les vitamines liposolubles, les acides gras plasmatiques sont moins spécifiques de la dénutrition. Ils pourront cependant également être dosés afin d'avoir une idée plus précise des éventuelles carences.

Autres variables

L'état de la peau, comme une peau sèche et desquamante, des phanères abîmés avec des cheveux secs et des ongles cassants peuvent révéler des carences nutritionnelles.

Une puberté retardée et étalée peut être la conséquence de carences, de malnutrition ou de dénutrition.

L'état psychique d'un patient en état de dénutrition doit être évalué également afin de détecter une éventuelle dépression qui pourrait être à l'origine d'une diminution des ingestas par exemple.

Évaluation des ingestas

L'évaluation de l'appétit et des ingestas peut permettre de détecter si une assistance nutritive est nécessaire ou non.

[28][87]–[89]

IV. Traitement et prévention des carences en nutriments

Afin de prévenir les carences nutritionnelles pouvant mener à une dénutrition, le traitement de la maladie doit être adapté à chaque patient. Il doit être fonction de son niveau d'atteinte et de ses comorbidités afin de lutter au maximum contre les infections pulmonaires. Le traitement par les EP est indispensable dans la mucoviscidose pour

éviter les carences. Une augmentation des ingestas et particulièrement en protéines est tout à fait nécessaire pour atteindre le niveau de pourcentage des apports énergétiques recommandés devant être supérieur à la population générale.

A. Les recommandations

Des recommandations d'experts ont été établies et publiées par la HAS en 2019. Elles définissent les objectifs, notamment d'IMC à atteindre et les critères décisionnels pour le soutien nutritionnel des patients. [90]

Ainsi, afin d'évaluer le statut nutritionnel de l'adulte il faut utiliser l'IMC, pour l'enfant il faut utiliser IMC en percentiles.

Les objectifs établis sont :

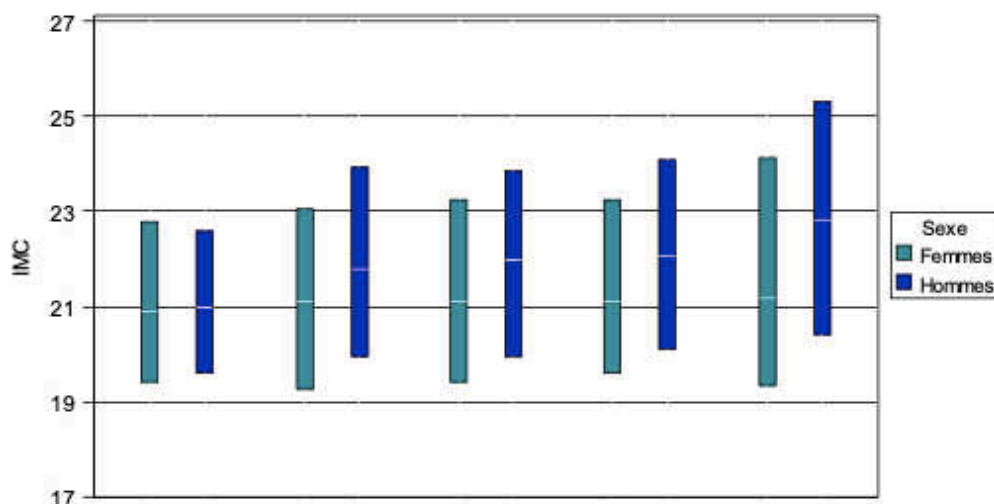
- Pour les enfants diagnostiqués avant 2 ans, l'objectif est d'atteindre un rapport Poids/Taille \geq 50^{ème} percentile à 2 ans,
- Enfant après 2 ans : IMC \geq 50^{ème} percentile,
- Chez la femme à partir de 20 ans : IMC \geq 22,
- Chez l'homme à partir de 20 ans : IMC \geq 23.

Globalement, chez l'enfant avant 2 ans, les recommandations de croissance ainsi que les courbes de croissance sont identiques à celles de la population générale. Les objectifs sont donc identiques et requièrent d'obtenir des croissances en termes de poids, de taille et de périmètre crânien harmonieuses, sans cassure.

Tableau 15 : Critères décisionnels pour le soutien nutritionnel proposés par Turck et al [88]

Statut et intervention nutritionnels	Critères décisionnels pour soutien nutritionnel		
	\leq 2 ans	2-18 ans	> 18 ans
Normal : Conseils de prévention	Poids et taille \geq 50 ^{ème} percentile	IMC \geq 50 ^{ème} percentile	IMC : 18,5-22 pour les femmes et 18,5-23 pour les hommes Ou absence de perte de poids
Statut nutritionnel altéré : Modifications diététiques et/ou compléments nutritionnels oraux	Retard de croissance : poids et taille entre 10-50 ^{ème} percentile	IMC 10-50 ^{ème} percentile Ou perte de poids dans les 2-4 mois précédents Ou absence de prise de poids dans les 2 mois précédents	IMC < 18,5 Ou perte de 5% de poids en 2 mois

Dénutrition persistante : Nutrition entérale	Retard de croissance persistant avec poids et taille <10 ^{ème} percentile	IMC restant <10 ^{ème} percentile Ou perte de poids de deux courbes de percentiles depuis la dernière visite et ralentissement de croissance structurale	Persistance d'un IMC < 18,5 Ou perte de poids > 5% et retentissement structural
--	--	---	--



Classes d'âge (années)		20-24	25-29	30-34	35-39	40 ou +	Total
Moyenne	Femmes	21.4	21.6	21.6	21.9	22.3	21.8
	Hommes	21.3	22.2	22.2	22.3	23.2	22.3
Médiane	Femmes	20.9	21.1	21.1	21.1	21.2	21.1
	Hommes	21.0	21.8	22.0	22.0	22.8	21.9
IMC ≥ 22 (%)	Femmes	32.8	35.5	36.9	39.0	40.2	37.0
IMC ≥ 23 (%)	Hommes	21.3	35.6	37.0	38.9	47.5	36.8
IMC < 18.5 (%)	Femmes	12.7	13.8	14.3	11.6	15.4	13.8
	Hommes	12.5	10.7	12.2	9.9	8.6	10.6

Registre français de la mucoviscidose 2021

Chez les adultes, la taille moyenne est de 173 cm pour les hommes et 161 cm pour les femmes.

Chez les adultes, le poids moyen est de 67 kg pour les hommes et 56 kg pour les femmes.

Figure 18 : Valeurs de l'IMC chez les adultes, par classe d'âge selon le sexe[30]

On remarque cependant que selon les valeurs de 2021 recueillies par le registre français de la mucoviscidose, pour les adultes, seuls 37% des femmes et 36,8% des hommes ont atteint la valeur recommandée concernant leur IMC. 13,8% des femmes et 10,6% des hommes ont un IMC <18,5, donc en dénutrition persistante.

B. L'approche comportementale

L'approche comportementale consiste à sensibiliser les patients et leur entourage (d'autant plus lorsque les patients sont enfants) à la nécessité d'une alimentation et nutrition optimale. Pour ce faire, il en va de leur expliquer l'intérêt de toutes les mesures mises en place en termes de nutrition, que ce soit pour l'alimentation en général ou pour la supplémentation. Cela peut se traduire par le fait de communiquer des informations claires et compréhensibles pour les patients et leur famille. Il est intéressant de fournir des informations et astuces alimentaires lors des rendez-vous médicaux adaptés, de l'ETP (éducation thérapeutique), de conférences ou encore à la pharmacie lors de la délivrance des traitements. Il est important de proposer des supports écrits sur lesquels ils peuvent se référer une fois en situation réelle au domicile.

C. Le régime alimentaire conseillé

a. Chez le nouveau-né / nourrisson

Depuis le dépistage néonatal, la prise en charge nutritionnelle chez les patients atteints de la mucoviscidose se fait de manière très précoce. Chez les nourrissons comme chez les enfants ou adultes, les apports caloriques journaliers doivent être supérieurs aux apports journaliers de référence (AJR). Globalement, les nourrissons savent réguler leur faim par eux même, la règle à suivre de donc de répondre à chaque demande. Cependant, il reste tout de même indispensable de contrôler si les apports sont suffisants en surveillant régulièrement sa croissance avec son poids, sa taille et son périmètre crânien.

La meilleure nutrition, la plus adaptée en termes de nutriments est l'allaitement maternel. Il doit être encouragé même chez un nourrisson qui n'a pas la mucoviscidose. Le lait maternel, hautement digeste comporte en effet une composition optimale pour la plupart des nutriments, pour les acides aminés et acides gras notamment. Il fournit également une lipase qui est une enzyme pancréatique, très intéressante chez les bébés atteints d'une IPE. Cependant, par les besoins nutritionnels tout à fait spécifiques dans la mucoviscidose, le lait maternel présente quelques déficits pour ces patients, notamment pour les teneurs en protéines et en sodium. Ces carences peuvent se compenser simplement en supplémentant le nourrisson. Lors de l'allaitement, il est indispensable que la mère ait une alimentation saine, variée et équilibrée afin d'apporter tous les nutriments nécessaires au bébé. La production de lait et le fait d'allaiter consomme plus d'énergie que chez une femme qui n'allait pas. Les apports alimentaires peuvent donc être légèrement augmentés. Globalement, il faut simplement manger à sa faim (la sensation de faim est souvent augmentée dans cette situation). Il est également indispensable que la maman s'hydrate correctement, avec une consommation d'au moins 2 litres d'eau par jour. La bonne hydratation participe à la production suffisante de lait.

Outre les aspects nutritionnels, les bienfaits de l'allaitement pour le bébé sont nombreux. Dans la mucoviscidose, des études ont montré que l'allaitement exclusif de plus de 6 mois permettait un amoindrissement de la sévérité de la maladie avec une diminution des infections respiratoires ainsi qu'une plus faible fréquence d'antibiothérapies. Grâce à la transmission des anticorps de la mère à l'enfant, l'allaitement permet de prévenir certaines infections et prévient également les réactions allergiques. Il favorise aussi une bonne qualité de la flore intestinale, essentielle pour une bonne digestion, déjà altérée par la maladie. [91]

En cas de non-volonté ou d'impossibilité d'allaiter, que le bébé ne présente pas de cassure de courbe de croissance, certaines préparations classiques pour nourrissons peuvent fournir une quantité de nutriments tout à fait satisfaisante, à condition de compléter en EP. Les préparations pour nourrissons choisies devront être à forte teneur en sodium, enrichies en calories, protéines et vitamines. Dans le cas contraire, des compléments seront à apporter. Il est important de choisir ces préparations en consultation avec un diététicien ou un pédiatre dans le centre de prise en charge de la mucoviscidose, également lorsqu'il s'agit d'enrichir le lait. Afin d'enrichir du lait en poudre, des astuces peuvent être utiles, comme augmenter la concentration du lait, ajouter des huiles végétales, comme de l'huile de colza, ajouter des farines infantiles ou encore de la dextrine de maltose qui est une poudre riche en sucres.

Le choix de l'eau en bouteille pour la reconstitution du biberon est également important. Comme pour les nourrissons sains, l'eau doit être faiblement minéralisée et/ou porter la mention « convient pour la préparation des aliments des nourrissons » afin de ne pas endommager ni perturber la composition des laits maternisés. Le nombre de biberons par jour dépend de l'âge, du poids et de l'appétit de l'enfant. Aucune restriction de quantité ne doit être imposée à l'enfant. Lorsqu'il boit entièrement ses biberons de manière répétée, il peut être judicieux d'augmenter le volume de ceux-ci progressivement tout en faisant attention aux trop gros volumes afin d'éviter de provoquer des éventuelles régurgitations.

Quand vient la diversification alimentaire, elle peut se faire tout à fait traditionnellement vers 5-6 mois, comme chez l'enfant sain et respecte mêmes principes. Il y aura en effet une phase d'initiation vers 5-6 mois, une phase de familiarisation avec les aliments vers 6-7 mois et entre 7 et 12 mois ce sera une phase de variété. Il est nécessaire de choisir un moment où le bébé est en forme pour introduire de nouveaux aliments. Même durant la diversification, l'enrichissement des repas est important et pourra là aussi se traduire par un ajout de dextrine-maltose, d'huile végétale, de farine infantile ou encore de biscuits infantiles.

Quel que soit l'âge et le type de nutrition, la supplémentation sodée est systématique et tout particulièrement en cas d'allaitement en raison d'une concentration insuffisante dans le lait maternel. L'apport sodé doit être adapté en fonction des pertes et notamment de la natriurèse (rapport Na/K urinaire >1 et/ou Na/créatinine urinaire compris entre 17 et 52 [90]). L'apport total recommandé en sodium est 5 mEq/kg (= 5 mmol/kg) par jour, il comprend les apports par l'alimentation et la supplémentation. Il doit être augmenté lors de fortes chaleurs et dans toutes autres circonstances qui

pourraient favoriser une perte de sel comme lors d'épisodes diarrhéiques, de fièvre ou encore en cas d'iléostomie. Dans ces cas-là ou pour d'autres situations, des solutés de réhydratation orales (SRO) peuvent être proposés à l'enfant en petite quantité et tout au long de la journée. Ils permettent d'apporter environ 50 mmol de sodium par litre (ex : ADIARIL® 60mmol/L[92]). Le SRO doit être dilué dans 200 mL d'eau faiblement minéralisée, dans un biberon, administrée par voie orale à température ambiante et devra être proposée à volonté toutes les 5 à 10 minutes au début puis toutes les 15 à 30 minutes. La solution reconstituée se conserve au maximum 24h au réfrigérateur.

Une supplémentation en vitamines liposolubles (A, D, E, K) est aussi essentielle dès le diagnostic, même si l'enfant n'est pas atteint d'IPE. La vitamine K est cependant souvent prescrite qu'au cours de la première année de vie.

Chez les nourrissons qui présentent une cassure dans leur croissance ou que celle-ci paraît insuffisante, que ce soit en termes de poids ou de taille, une alimentation hypercalorique sera proposée. Cela pourra être un enrichissement en cas de nutrition par lait infantile ou de diversification ou bien une supplémentation en cas d'allaitement. Ce type de prise en charge peut également se traduire si besoin par une alimentation entérale.

Un point essentiel sur les EP doit également être abordé. La prise d'EP doit débuter dès que le diagnostic est posé. En cas d'IPE, les extraits pancréatiques doivent être pris à chaque repas.

En outre, quel que soit l'âge de l'enfant et c'est d'autant plus important chez le nourrisson, des mesures d'hygiène doivent être mises en place pour éviter les infections. Pour exemple, la préparation de l'alimentation du nourrisson doit se faire après lavage des mains et sur une table dégagée et bien propre. Il ne doit pas y avoir de viande ou poisson cru, fruits et légumes non lavés, œufs etc. à proximité pour éviter les contagions dans l'alimentation de l'enfant. De plus, les biberons, tétines, capuchons doivent être stérilisés. Il existe également des règles strictes de conservation du lait qu'il soit maternel (tire lait) ou maternisé. Les bouteilles d'eau à destination de l'enfant doivent être hermétiquement fermées, qu'elles soient destinées à reconstituer un biberon ou à la consommation pure. Chaque bouteille d'eau ouverte doit être conservée au réfrigérateur à une température de 4°C maximum et consommée dans les 24h. Les biberons se préparent au dernier moment, juste avant de les donner au bébé. S'ils doivent être préparés un petit peu en avance, leur conservation doit se faire au réfrigérateur pour une durée maximale de 24h. Après chauffage, le lait qui n'a pas été bu par l'enfant doit impérativement être jeté dans l'heure. Dans le cas contraire, il pourrait y avoir un rapide développement de bactéries. Il ne faut jamais chauffer 2 fois le même biberon.

[28], [91], [93], [94]

b. Chez l'enfant et l'adulte

1. L'alimentation dans la vie de tous les jours

▪ Une alimentation riche et variée

La règle d'or dans la prise en charge nutritionnelle des patients atteints de la mucoviscidose est le besoin en énergie. Ils ont en effet besoin de plus d'énergie que les personnes saines afin de compenser les demandes plus importantes par leur corps, notamment par rapport à la fonction respiratoire, à la lutte contre les infections et aux pertes importantes de nutriments. L'alimentation doit être variée et équilibrée, mais également enrichie en graisses, en association avec la prise d'EP. Afin de produire l'énergie nécessaire, l'alimentation quotidienne doit contenir des apports énergétiques supérieurs aux AJR allant de 120 à 150%. Chez certains patients, des apports moins importants peuvent cependant être suffisants. Ils doivent augmenter avec la sévérité de la maladie et dépendent également de l'âge, du sexe, de la taille, du poids, des activités, de l'état de santé ainsi que du degré d'insuffisance pancréatique.

L'atteinte des objectifs des apports nutritionnels peut se révéler plus difficile que ce qu'elle peut paraître. Il est nécessaire d'orienter les habitudes alimentaires très tôt dans l'enfance car pour certaines recommandations, elles sont relativement contraires aux recommandations habituelles chez les personnes saines, notamment par rapport à la consommation de sel et de lipides. L'éveil des goûts et le plaisir de manger est également très important. Le choix des aliments doit se porter vers des produits riches en calories glucido-lipidiques, des produits à hautes valeurs énergétiques comme les produits laitiers, fromages à 40% de matières grasses, sucres lents. Une complémentation avec des compléments hyper-énergétiques n'est cependant pas recommandée en l'absence de dénutrition avérée.

En pratique : Une alimentation riche et variée chez un patient atteint de la mucoviscidose doit se traduire par une consommation d'aliments riches en protéines d'origine animale au moins une fois par jour. Tous les types de viande peuvent convenir. Les viandes hachées sont tout à fait adaptées et peuvent être une bonne alternative pour les enfants, les personnes faibles ou avec un petit appétit car nécessite moins d'énergie à la mastication. Quant aux poissons, mieux vaut privilégier les poissons gras tels que le saumon, les sardines, le hareng etc. riches en AGE. Aux protéines, il faut ajouter de la matière grasse variée et d'origine végétale de préférence. Les huiles riches en omégas 3 comme l'huile de colza, de lin, de noix ou les mélanges d'huiles sont elles aussi à privilégier. À tout cela, il faut ajouter une grande portion de féculents (pâtes, pain, riz, pommes de terre, légumineuses etc.), qui sont des sucres lents et principale source d'énergie pour le corps. Il est nécessaire de consommer tous les jours 3 à 4 portions de lait ou de produits laitiers (yaourts, fromage blanc, fromages) avec du lait entier. Les fromages gras type Brie, Gruyère, Parmesan sont à privilégier. Il est également important de manger 5 fruits et légumes par jour. Dans chaque repas, rajouter du sel iodé est également une habitude à prendre dès le plus jeune âge.

Une supplémentation en oligoéléments peut être nécessaires pour le fer, zinc, sélénium et magnésium que lorsqu'une carence est démontrée.

- **Une alimentation riche en graisses**

Les graisses, aussi appelées lipides sont indispensables dans l'alimentation d'un patient atteint de la mucoviscidose. Ils sont hautement énergétiques et permettent donc d'apporter de l'énergie nécessaire au bon fonctionnement des organes en n'ingérant qu'une petite quantité d'aliments. De plus, leur assimilation étant très atténuée dans cette pathologie dû à un défaut de lipase, EP, les apports doivent être augmentés pour espérer en assimiler une partie. Ainsi, la consommation en graisse doit être faite de manière concomitante avec les EP. Il est également indispensable d'ingérer suffisamment d'AGE, incapables d'être synthétisés par l'organisme, afin d'éviter leur carence.

En pratique : Un repas riche en graisse correspond par exemple à des repas préparés avec du beurre, des huiles ou de la crème. Ce sont aussi les repas contenant des aliments riches en graisse comme les œufs, le fromage, les fruits à coque, le lait entier, la viande ou le poisson. L'enrichissement de son alimentation en graisses peut être facilité grâce à quelques astuces, comme ajouter de la crème à 30 ou 40% de matière grasse, un œuf ou encore du beurre ou de l'huile dans tous les plats. Par exemple, préparer des pâtes à la bolognaise, carbonara ou avec une autre sauce. Les légumes sont à préparer avec de la matière grasse ou accompagnés d'une sauce ou de la crème. Les sauces ou soupes peuvent être épaissies avec du fromage râpé, du fromage frais, du mascarpone etc. Les crêpes peuvent être enrichies avec de l'huile, les fruits avec du fromage blanc. Les fruits oléagineux sont également une bonne source de lipides.

- **L'hydratation et les apports en sel**

Une attention particulière doit être menée chez ces patients par rapport à l'hydratation. En effet, à cause de cette dysfonction des canaux CFTR, il y a une perte importante en eau et en sel. Cela a pour conséquence une production de mucus visqueux avec toutes les complications que cela implique. Une bonne hydratation est donc très importante avec une consommation de 2 à 3 litres d'eau par jour, voire plus lors des épisodes de fortes chaleurs, d'activité physique importante ou encore d'épisodes fébriles prolongés. En effet, on retrouve dans la sueur de ces patients une très grande concentration en sel (chlorure de sodium) entraînant un risque de déshydratation très important. Les signes de la déshydratation sont la fatigue, des nausées et/ou vomissements, une perte d'appétit, une perte de poids rapide, des crampes, une sensation inhabituelle de soif, la langue sèche, des maux de tête, des vertiges ou encore de la fièvre.

Les apports en sel doivent également être complétés car lorsqu'il y a une perte d'eau par le corps et notamment de l'épithélium bronchique, cela s'ensuit d'une perte de sel. En effet, le sel et l'eau se suivent. Une bonne hydratation et supplémentation en sel permet donc d'avoir un certain nombre de bénéfices, comme la production d'un mucus plus fluide et donc plus facile à expectorer, cela permet également de limiter les risques de constipation, fréquents chez ces patients.

En pratique : Pour augmenter ses apports en eau, il est possible de boire toute boisson non alcoolisée contenant de l'eau, comme de l'eau plate ou gazeuse, du jus de fruits, des infusions, du café ou thé très allongé d'eau ou encore de l'eau de cuisson des légumes et les bouillons. Si le patient présente des difficultés à boire une telle quantité d'eau (2-3L/j), il peut également consommer des aliments riches en eau. Quant aux apports de sel, ils peuvent être apportés par une alimentation normalement salée et variée. À savoir qu'une cuillère à café rase correspond à 6g de sel. Une supplémentation de 2 à 6g de sel peut être nécessaire dans la journée, en fonction des activités du patient, de la température extérieure etc. Cette supplémentation peut être apportée aussi par la consommation d'aliments salés pour leur conservation comme la charcuterie, le jambon, les poissons fumés et séchés, la viande, les biscuits apéritifs et chips ou encore le fromage. Pour repère, 1g de sel est contenu dans par exemple 1/3 de baguette ordinaire, 50g de jambon cuit (1 tranche), 40g de fromage, 50g de biscuits apéritifs... En cas de besoins complémentaires, il est possible de se procurer en pharmacie des gélules de sel ou encore des sachets de solutés de réhydratation orale (SRO) permettant d'apporter de l'hydratation et des électrolytes comme le sel (NaCl).

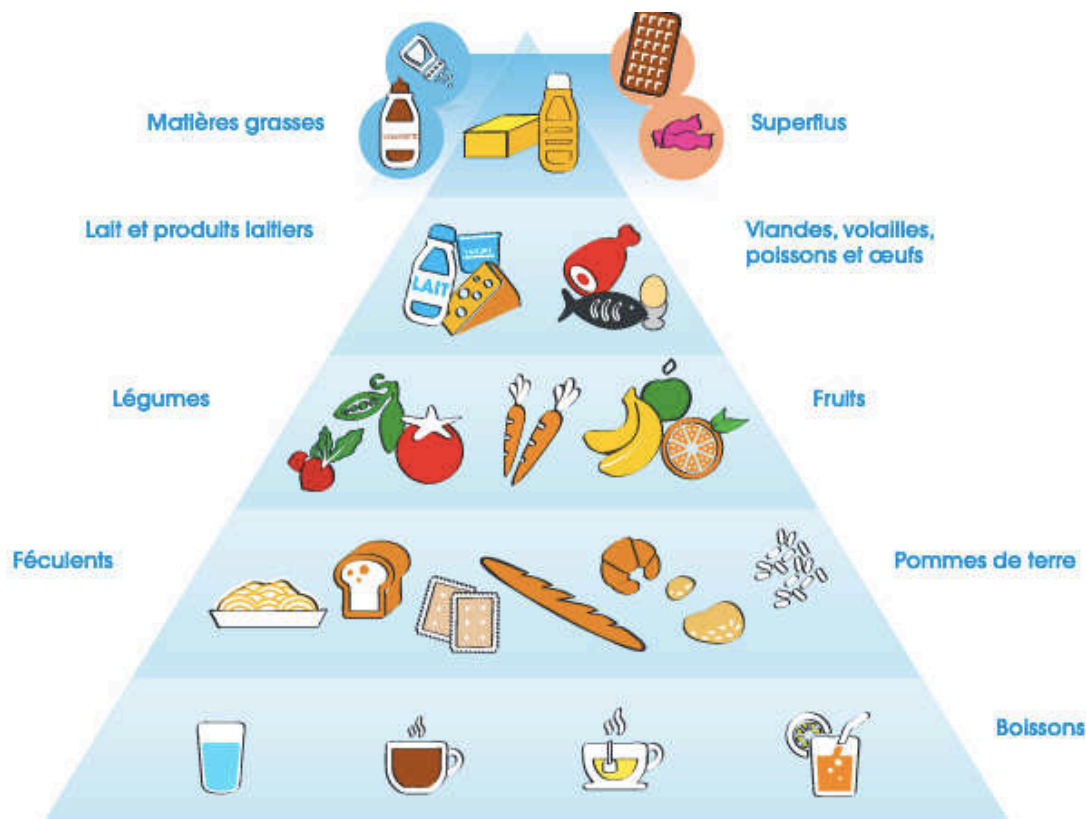


Figure 19 : Pyramide alimentaire adaptée à l'alimentation d'un patient atteint de la mucoviscidose [95]

On remarque que sur cette pyramide alimentaire adaptée à l'alimentation d'un patient atteint de la mucoviscidose, la case réservée aux matières grasses et aux aliments superflus est augmentée par rapport à la pyramide de l'alimentation classique. Cela nous montre bien que les besoins alimentaires sont différents dans la mucoviscidose.

L'adressage à un diététicien est tout à fait essentiel dans la prise en charge de la maladie et la prévention des carences nutritionnelles.

[27], [28], [95], [96]

2. L'alimentation chez le patient diabétique

Des règles diététiques sont nécessaires et adaptées dès le stade de l'intolérance au glucose, phase qui précède le diabète. Les mesures sont sensiblement les mêmes pour ces deux stades. Elles sont adaptées à chaque patient en fonction de ses goûts, de ses habitudes alimentaires, de ses besoins et de son mode de vie qui comprend son niveau d'activité physique. L'objectif étant de maintenir un bon état nutritionnel et un équilibre glycémique. Les mesures diététiques dans la mucoviscidose n'entraînent pas forcément de restriction calorique ni l'interdiction de certains aliments car un bon équilibre énergétique est également primordial dans cette pathologie. Les recommandations médicales prouvent le fractionnement des repas et les aliments glucidiques à index glycémiques faibles. Il est donc important de savoir reconnaître et différencier des aliments à index glycémique moyennement et fortement élevés.

Tableau 16 : Classification d'aliments peu, moyennement et très hyperglycémiant

Aliments peu hyperglycémiant	Aliments moyennement hyperglycémiant	Aliments très hyperglycémiant
<p>Les céréales au son (enveloppe de l'avoine ou du blé), le Muesli sans sucre, les flocons d'avoine ;</p> <p>Les lentilles, les pois chiches, les petits pois, le maïs ;</p> <p>La plupart des fruits et légumes ;</p> <p>Les biscuits type « Petit déjeuner Lu® » ;</p> <p>Le chocolat noir.</p>	<p>Le pain aux céréales, le pain complet, le pain au lait, les céréales spécial K ;</p> <p>Les céréales complètes, le riz, les pâtes, les pommes de terre vapeur ou à l'eau ;</p> <p>Les bananes, les raisins secs, le melon, les ananas, les betteraves, les citrouilles, les navets, les carottes cuites ;</p> <p>Les fruits au sirop, les glaces ;</p> <p>Les desserts lactés ;</p> <p>Les biscuits secs type « petit beurre ».</p>	<p>Le pain blanc, le pain de mie, les biscottes, les céréales sucrées ou au chocolat ;</p> <p>Le riz blanc, les pommes de terre en purée, en frites ou au four ;</p> <p>Les barres chocolatées, les viennoiseries, les gaufrettes ;</p> <p>Le sucre, le miel, la confiture ;</p> <p>Tous les sodas sucrés.</p>

L'augmentation de la glycémie après un repas ne dépend cependant pas uniquement des aliments ingérés. En effet, cela dépend également avec quels autres aliments ils sont ingérés. La glycémie augmentera moins fortement si l'aliment glucidique est pris en concomitance avec un repas équilibré contenant des fibres, des protéines et des lipides en quantité raisonnable. Par exemple, consommer de la salade verte source de fibres en même temps que des frites qui sont des aliments très hyperglycémiant permettra de limiter le pouvoir sucrant des frites. Un excès de graisses lors d'un repas entraîne une augmentation de la glycémie 3 à 4h après le repas. Dans ce cas, des adaptations pour les collations ou repas suivants seront nécessaires car l'hyperglycémie post prandiale sera donc prolongée. Les AGE tels que les oméga-3 sont à privilégier.

Il faut éviter de consommer plusieurs aliments ayant un index glycémique très élevé en même temps, que ce soit durant un repas ou en dehors.

Il existe deux sortes de glucides dans l'alimentation, les glucides simples appelés sucres rapides et les glucides complexes appelés sucres lents ou féculents. Les glucides simples sont très rapidement assimilés par l'organisme. Ainsi, s'ils sont consommés en dehors des repas, ils entraînent une hausse rapide de la glycémie. Ce sont des aliments qui ont globalement un goût sucré. Quant aux glucides complexes, ils sont la principale source d'énergie de notre organisme. Leur assimilation est plus lente, ils engendrent donc une hausse de la glycémie moins rapide, plus étalée dans la journée. Ce sont des aliments qui n'ont pas forcément un goût sucré (pâtes, pain, riz, légumineuses, etc.), ils peuvent donc être trompeur pour la maîtrise de la glycémie.

Il est important de reconnaître la présence de glucides dans les aliments dans lesquels on ne s'y attend pas forcément pour éviter les risques d'hyperglycémie. Par exemple :

- 20 grammes de glucides peuvent être apportés par :
 - Des féculents : 1/6 de baguette, 3 biscottes, 2 pommes de terre (100g) ou 20 frites, 2 cuillères à soupe de purée de pomme de terre, 4 cuillères à soupe de pâtes, de riz ou de semoule (100g) ;
 - Des fruits : 1 pomme, 1 poire, 1 orange, 1 pêche, ¼ ananas (150g), ½ banane (80g), ½ melon ou pamplemousse (250g), 2 kiwis (150g), 1 barquette de fraises (250g), 12 cerises ou raisins, 3 dattes ou 2 figues sèches, 1 compote sans sucre ajouté (100g) ;
 - Autres : 4 morceaux de sucres ou 4 bonbons, 1 croissant ou 1 pain au lait, 4 biscuits secs type « petit beurre », 30g de chocolat ou pâte à tartiner, 1 cuillère à soupe de confiture ou miel, 1 crème dessert, 2 boules de glaces.

- 30 grammes de glucides peuvent être apportés par : 1 hamburger, 1 quiche individuelle, 1 pain au chocolat, 1 cône glacé.
- 40 grammes de glucides peuvent être apportés par : ½ pizza, 1 part de tarte aux fruits, 1 cannette de soda (33cl). [27]

3. L'alimentation chez le sportif

Dans la mucoviscidose, le sport ou l'activité physique adaptée doit faire partie intégrante du traitement. Le sport permet de faciliter l'évacuation du mucus en permettant une rééducation naturelle des voies respiratoires. Il permet également d'améliorer le souffle et l'endurance. Pour une personne diabétique, l'activité physique adaptée permet de faire diminuer la glycémie et donc de mieux équilibrer le diabète.

▪ La nourriture

Les conseils diététiques des sportifs doivent être adaptés en fonction du sport qu'ils pratiquent, de leur niveau, de la fréquence et de l'intensité de leur pratique. Cependant, il existe quand même quelques règles de base adaptées quel que soit le sport.

Le muscle utilise 2 types d'énergies que sont les glucides stockés sous forme de glycogène dans les muscles et les lipides stockés dans les parties grasses du corps. Lors des exercices de courte durée et plutôt intenses, ex : les sprints, l'athlétisme, le judo, la gymnastique etc., le corps aura tendance à utiliser les glucides alors que lors de la pratique d'un sport demandant des efforts de plus longue durée (ex : endurance, vélo, natation, randonnée etc.), le corps puise aussi dans les stocks de graisse.

▪ L'hydratation

Comme chez les non sportifs, l'hydratation est primordiale chez les patients atteints de la mucoviscidose. Cependant on insiste encore plus lors d'une activité physique et d'autant plus si la température extérieure est élevée. En effet, lors d'un exercice physique, le corps consomme de l'énergie et dégage beaucoup de chaleur provoquant la transpiration qui permet l'autorégulation de la température corporelle. Cette transpiration entraîne une perte en eau et en sel de façon naturelle mais encore plus importante dans cette pathologie. Cela a un impact sur le corps entraînant possiblement une déshydratation, des crampes, des troubles digestifs (la constipation est favorisée lors d'une déshydratation), des tendinites mais également sur la performance physique et cognitive.

En pratique :

→ Avant l'effort

Il faut faire le plein de glycogène, c'est-à-dire prendre un repas 2 à 3 heures avant le début de l'effort pour éviter les problèmes digestifs et la sensation de lourdeur pendant l'effort. Il faut également éviter les repas trop riches en graisses ou en fibres, longs à digérer. Il est possible de prendre une collation juste avant l'effort afin d'apporter des sucres rapides que le corps pourra utiliser tout de suite comme un fruit, une boisson sucrée, une tartine de confiture ou autre. Il est indispensable de boire avant l'effort (au moins 500ml) afin d'être bien hydraté. La boisson peut être de l'eau ou un jus de fruit.

→ Pendant l'effort

Si l'effort dure plus d'une heure, il est conseillé de manger des petites collations type barres de céréales, pâte de fruits, pain d'épices durant l'effort.

Si l'effort dure plus de trois heures, il est recommandé de manger des aliments contenant des glucides et des protéines type sandwich de pain de mie au jambon, une brique de lait concentré avec une barre de céréales ou du fromage avec une pâte de fruit. Ne pas oublier de prendre les EP si la collation contient d'autres nutriments que des glucides simples.

Il est indispensable de boire durant l'effort, régulièrement et en petite quantité soit environ 100 à 150ml toutes les 15 minutes et c'est d'autant plus important si l'effort est de longue durée. L'astuce idéale est de porter une poche à eau avec un tuyau qui permet de boire facilement des petites quantités régulièrement durant l'activité. Il ne faut pas attendre d'avoir soif pour boire, la sensation de soif est déjà un marqueur de déshydratation. Pour un effort de moins d'une heure, de l'eau nature suffit. En revanche si l'effort dure plus d'une heure, de l'eau sucrée et salée sera nécessaire pour pallier les dépenses et pertes.

Pour 2 litres d'eau, mettre une cuillère à café rase de sel de cuisine et 50g de sucre (10 morceaux de sucre rectangulaires ou 5 cuillères à soupe de sirop). Les boissons très sucrées ne sont cependant pas recommandées car peuvent augmenter le risque de déshydratation par effet osmotique de l'eau avec le sucre vers le tube digestif.

→ Après l'effort :

Après avoir puisé dans les réserves, il faut maintenant les reconstituer. Il est nécessaire de manger dans les 2 heures après la fin de l'exercice pour favoriser la récupération. C'est dans ce laps de temps que le corps cherche dans un premier temps à reconstituer les réserves en glycogène dans le foie et les muscles. Bien sûr, il faut continuer de bien s'hydrater. Les apports hydriques seront à ajuster en fonction des pertes, mais compter globalement au minimum 500ml par heure. Afin d'évaluer si la compensation hydrique est suffisante, il faut se peser avant et après l'effort (après

réhydratation). Le poids devant être les mêmes si la portion hydrique perdue a bien été compensée. Il est important de ne pas perdre plus de 2% de son poids corporel. Les boissons sources d'eau peuvent être multiples et variées comme de l'eau plate ou gazeuse, du potage, du bouillon etc. L'eau gazeuse, très appréciée dans le monde sportif est riche en bicarbonates qui favorisent la récupération en limitant l'acidose. L'alternative est également de prendre de l'eau plate de source ou du robinet et d'y rajouter 1 cuillère à café de bicarbonate de sodium ou encore du lait.

[27]

D. Les extraits pancréatiques (EP)

L'IPE, très fréquemment retrouvée chez les patients atteints de la mucoviscidose entraîne une malabsorption des graisses et des protéines apportées par l'alimentation. Cela engendre notamment une expression clinique comme des diarrhées graisseuses chroniques et des douleurs abdominales. La prise d'EP est donc indispensable dans la prise en charge de la mucoviscidose.

Ce sont des micros-granules gastro-résistants d'EP, sous forme de granulés ou de gélules. Les EP sont de la pancréatine d'origine porcine et contiennent de la lipase, de l'amylase et des protéases. Cependant la dose s'exprime en unités de lipase (UL). Pour les gélules, leur enveloppe se dissout en quelques minutes dans l'estomac mais l'enrobage des granules étant gastro-résistant, les enzymes sont protégées de la dégradation par l'acidité de l'estomac. Elles seront libérées grâce au pH intraduodéal (>5). Elles doivent être prises au cours ou immédiatement après le repas ou la collation (toujours en mangeant). Les doses sont adaptées au cas par cas et par le patient lui-même en fonction la teneur en graisse des repas et selon les recommandations médicales (notamment en cas de persistance de la stéatorrhée). En effet, les EP ont un intérêt surtout sur les lipides alimentaires dans la mucoviscidose, ainsi, plus un repas est riche en graisses, plus le besoin en EP est important. Il est donc important de reconnaître la présence de graisses cachées dans certains aliments.

Tableau 17 : Exemples d'aliments pouvant apporter 10g, 20g ou 30g de lipides

Les aliments qui peuvent apporter ...		
10g de lipides	20g de lipides	30g de lipides
1 cuillère à soupe d'huile, 10g de beurre, 30g de fromage, 100g de fromage blanc à 40%, 6 olives noires ou 12 olives vertes, 1 croissant, 30g de chocolat	1,5 avocat, 1 pain au chocolat, 1 poignée de cacahuètes ou pistaches, 1 petite tranche de pâté, 2 cuillères à soupe de pâte à tartiner, 150g de frites 1 petit paquet de chips	1 part de quiche (1/8), 1 entrée feuilleté (ex : friand), 1 hamburger de fast-food

Les spécialités CREON® ou EUROBIOL®, gastro-résistantes :

- CREON 5000 U gélule ou granulés, CREON 10000 U gélule, CREON 25000 U gélule, CREON 35000 U gélule
- EUROBIOL 2500 U granulés, EUROBIOL 12500 U gélule ou granulés, EUROBIOL 25000 U gélule, EUROBIOL 40000 U gélule



Figure 20 : Exemples de spécialités d'extraits pancréatiques (CREON® et EUROBIOL)

Il n'existe pas de relation entre la sévérité de l'IPE et les posologies d'EP à administrer.

Les posologies sont à titre indicatif :

Tableau 18 : Posologies indicatives en extraits pancréatiques en fonction de l'âge

Nourrissons	5000 UI/120 ml de lait
Enfant < 4 ans	1000 UI/kg/repas
Enfant ≥ 4 ans, adolescents, adultes	500 UI/kg/repas
Posologie maximale	10000 UI/kg/jour Ou 4000 UI/g de graisses ingérées Ou 2500 UI/kg/repas

(UI = Unités de lipase)

Il faut que les gélules et granulés soient avalés sans les croquer. Les EP sont toujours à prendre à dose pleine au moment du repas si celui-ci a une durée normale entre 30 et 45 minutes. Sinon, il est nécessaire de faire un ajustement des moments de prise. En effet, si le temps du repas est augmenté, il faut fractionner la prise en prenant une

partie en début de repas et le reste en milieu de repas. Si un repas est sauté, il est inutile de prendre les EP sauf s'il y a prise de vitamines liposolubles. Si le repas est décalé par rapport à l'horaire habituel, il faut prendre les EP au moment du repas et non pas à l'heure habituelle. Il est nécessaire de prendre les EP au moment de chaque collation également (contenant des lipides, des protéines ou des féculents), d'où la nécessité de toujours avoir des gélules sur soi en cas de collation imprévue. Il est cependant inutile de prendre les EP si le patient consomme uniquement des glucides simples comme un fruit, du jus de fruit, une compote etc.

Chez le petit enfant ou chez la personne avec des problèmes de déglutition, il est nécessaire d'ouvrir la gélule ou de donner directement des granulés dans une petite quantité de nourriture semi-liquide (compote de pomme, yaourt) ou de liquide acide (jus de fruits : pomme, orange, ananas) et être ingérés directement sans être écrasés ou mâchés. Ils ne doivent pas être mélangés avec du lait ni au contenu du biberon pour éviter d'endommager l'enrobage des granulés.

Si le patient possède une nutrition entérale nocturne par sonde nasogastrique ou par gastrostomie, il est nécessaire de prendre l'intégralité de la dose d'EP au début du branchement si la nuit est censée se faire d'une traite. Ou alors, si le patient a tendance à avoir des réveils nocturnes, la prise peut se faire de manière fractionnée durant la nuit, c'est cette dernière méthode qui est à privilégier. En cas de nutrition diurne, la prise doit être fractionnée. Les EP devront être administrés dans un mélange acide, soit via la sonde utilisée pour la nutrition, soit avalés par le patient.

L'évaluation de l'efficacité de ces EP se fera selon la clinique, l'évolution du poids et de la taille (paramètres anthropométriques) ainsi que la biologie (albumine, dosage des vitamines liposolubles etc.)

E. Les compléments nutritionnels oraux (CNO)

Disponibles en pharmacie, les compléments nutritionnels oraux (CNO) peuvent être prescrits par un médecin ou un diététicien si, malgré une alimentation enrichie et une prise correcte des EP nécessaires, une situation telle qu'une perte de poids, une prise de poids insuffisante ou une perte d'appétit perdure. Ils peuvent être hypercaloriques et hyperprotéinés. Ils se présentent sous la forme de boissons fruitées ou lactées, de crèmes dessert, de gâteaux, de potages, de plats mixés, de poudres ou encore de liquides neutres à incorporer dans une préparation comme un gâteau fait maison ou une soupe par exemple.

Ces compléments permettent d'obtenir une augmentation des apports caloriques quotidiens. Ils sont destinés à compléter le régime alimentaire et non pas à substituer les repas habituels. Il est important de prendre le complément après le repas ou avant d'aller dormir pour ne pas couper l'appétit et sauter le repas suivant. En cas de consommation fractionnée de ces compléments, ils se conservent 24h après ouverture au réfrigérateur. À la suite de certains retours d'expérience, leur goût est apparemment

également meilleur lorsqu'ils sont frais. Certains saveurs comme chocolat ou vanille peuvent se consommer tièdes. Tous ces compléments nécessitent la prise d'EP. [97]



Figure 21 : Exemple d'une gamme de CNO : DELICAL® [98]

F. La nutrition entérale : sondes nasogastriques, gastrostomies

Ce sont des méthodes qui permettent d'administrer l'alimentation liquide directement dans l'estomac grâce à une sonde. Elle sert souvent chez le patient ayant la mucoviscidose à apporter un nombre important de calories pendant la nuit. Elles permettent ainsi de favoriser la prise de poids et de ralentir le déclin de la fonction pulmonaire. Plus elle est commencée rapidement, plus son efficacité est meilleure notamment dans la reprise de poids et dans le retour à l'équilibre dans la balance entre les apports et les dépenses énergétiques.

La nutrition entérale peut être utile dans plusieurs situations. Par exemple, afin de compenser le manque de calories consommées, s'il y a une perte d'appétit, si le patient présente une fatigue intense, s'il n'arrive pas à récupérer le poids perdu lors d'un épisode infectieux et/ou de décompensation respiratoire ou bien avant une transplantation afin de retrouver un poids stable.

En pratique, elle peut se pratiquer via deux techniques différentes : la sonde nasogastrique ou la gastrostomie.

→ La sonde nasogastrique

La sonde nasogastrique consiste en une fine sonde souple introduite par le nez pour rejoindre l'estomac, elle est souvent mal tolérée (toux et polypes fréquents des fosses nasales). Dans la mucoviscidose, il s'agit souvent d'une pose le soir afin d'avoir une compensation durant la nuit et d'un retrait dès le matin. Cette technique permet d'avoir une totale autonomie durant la journée. Elle est donc adaptée pour une nutrition de courte durée ou bien lors d'une nutrition intermittente (pas tous les jours de la

semaine). A long terme, la sonde nasogastrique pourrait entraîner une irritation notamment à cause de la pose et du retrait fréquents.

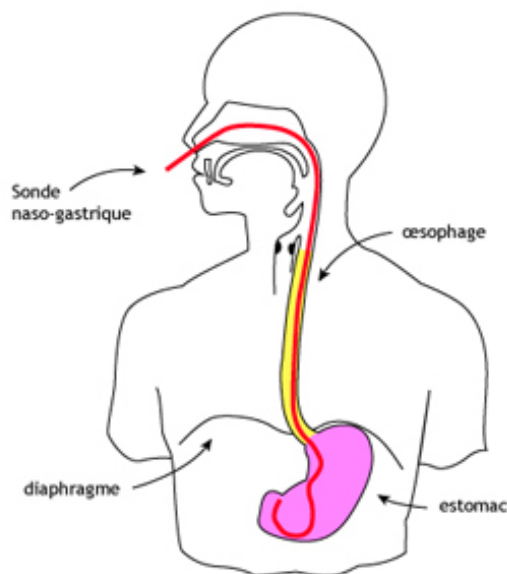


Figure 22 : Dessin d'une sonde nasogastrique [99]

→ La gastrostomie :

La gastrostomie est une technique qui permet d'introduire directement une sonde dans l'estomac via un petit orifice qui traverse la paroi abdominale. Elle ne traverse donc ni le nez ni la bouche. C'est une technique qui reste très souvent mal acceptée et est plus contraignante notamment pour la pose. En effet, sa pose se fait sous une courte anesthésie générale, par endoscopie. La gastrostomie est tout à fait adaptée à une nutrition prolongée. [27]

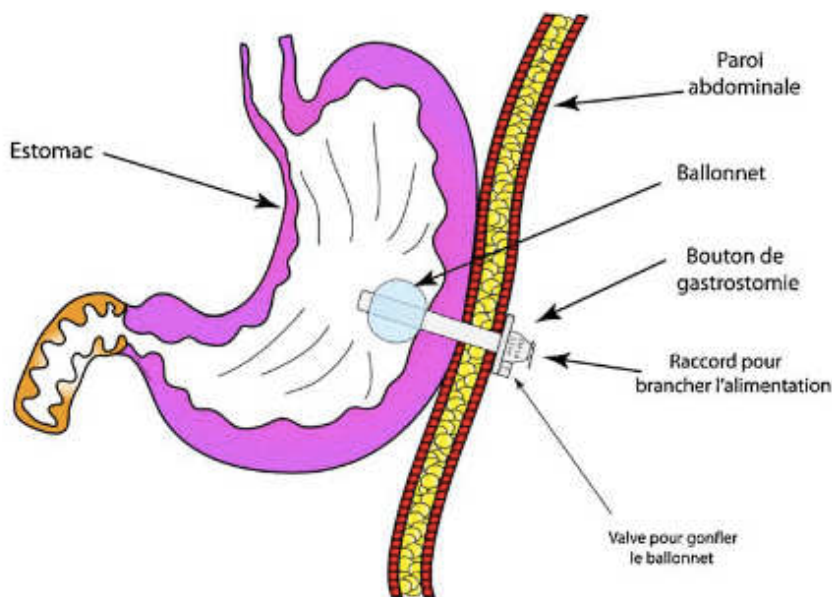


Figure 23 : Dessin d'un bouton de gastrostomie à ballonnet en place dans l'estomac [100]

G. La nutrition parentérale

La nutrition parentérale est une technique assez lourde et contraignante par voie intra veineuse. Elle nécessite un accès veineux central pour envoyer les nutriments directement dans le sang afin d'atteindre des seuils caloriques suffisants.

L'alimentation parentérale prolongée est réservée aux patients qui ont un grêle court, dû par exemple à une chirurgie ayant été nécessaire devant un syndrome d'obstruction intestinale distale (SOID) ou aux patients dénutris et candidats à une greffe pulmonaire qui ne supportent pas la nutrition entérale à débit constant (NEDC). [101]

Ce type de nutrition peut être partiel en complément d'une alimentation orale ou total apportant tous les besoins nutritionnels journaliers. La durée de la nutrition varie en fonction de l'état du patient. Elle peut être courte lors d'épisodes exacerbation pulmonaire ou cures d'antibiotiques ou être longue chez les patients dénutris en attente d'une transplantation pulmonaire par exemple.

Cette technique peut permettre un gain pondéral plus ou moins rapide grâce aux apports caloriques nécessaires directement disponibles dans la circulation veineuse. Il convient cependant d'évaluer le rapport bénéfice risque de ce type de nutrition. En effet, la nutrition parentérale peut présenter certains effets indésirables, notamment par le fait que ce soit une perfusion intraveineuse, il peut y avoir un risque infectieux. Il peut également y avoir des risques de thrombose, d'hypoxémie-hypercapnie et de mauvaise tolérance glucidique. [28]

PARTIE 3 : LE ROLE DES PHARMACIENS D'OFFICINE DANS LA PREVENTION DES CARENCES EN NUTRIMENTS

I. Les conseils à l'officine

La place du pharmacien dans la prise en charge de la mucoviscidose semble peu reconnue et peu demandée notamment au sein des CRCM. Cependant notre rôle est important afin de créer un lien hôpital-ville et nécessite éventuellement une collaboration avec le CRCM du patient en question afin d'avoir un suivi optimal. En effet, lors de la délivrance des médicaments, nous jouons un rôle important de conseils, de bon usage des médicaments et dispositifs médicaux etc. Voici une liste non exhaustive des paramètres auxquels nous devons faire attention face à un patient atteint de la mucoviscidose (ou ses proches) au comptoir.

- **S'assurer du bon usage du médicament : rappeler les posologies, les moments de prise, la prise concomitante avec certains aliments ou au contraire en éviter certains**
 - Ex : les enzymes pancréatiques doivent être pris à chaque début de repas ou collation contenant des graisses et/ou des protéines afin de les assimiler.
 - Ex : la prise des vitamines liposolubles A, D, E, K avec les EP et des aliments contenant des lipides afin de favoriser une meilleure absorption (es œufs, les avocats, les noix, le beurre, le beurre de cacahuète, les poissons gras (ex : saumon), les pizzas, le lait entier ainsi que les produits laitiers au lait entier comme le fromage et le yaourt contenant au moins 3,5% de matières grasses).
 - Ex : éviter la prise concomitante de thé ou de café avec les compléments contenant du fer.

- **S'assurer que le patient réalise la bonne technique d'inhalation avec ses inhalateurs +/- la chambre d'inhalation (rappeler les règles d'entretien de celle-ci)**
 - Ex : utilisation de la chambre d'inhalation avec masque facial et avec un aérosols doseurs type spray (les seuls utilisables avec la chambre d'inhalation).
 - Familiariser l'enfant avec sa chambre d'inhalation,
 - Assembler correctement la chambre d'inhalation,
 - Retirer le capuchon du spray,
 - Agiter le spray,
 - Placer le spray dans l'emplacement prévu à cet effet,

- Placer le masque facial hermétiquement sur le nez et la bouche de l'enfant,
 - Appuyer sur la cartouche,
 - Laisser l'enfant respirer normalement dans la chambre plusieurs fois de suite (environ 10 fois),
 - Vérifier les mouvements de la valve d'inspiration,
 - Retirer le masque de l'enfant,
 - Après l'usage d'un corticoïde, rincer le contour et l'intérieur de la bouche de l'enfant.
- **S'assurer de la bonne utilisation et entretien des nébuliseurs [102]**
- Ex : utilisation du nébuliseur
 - Travailler dans un environnement propre (éviter poussière, fumées, vapeurs), se laver les mains,
 - Monter le nébuliseur : placer l'appareil horizontalement, brancher le compresseur sur une prise de courant, assembler les pièces du nébuliseur, verser le liquide (médicament) dans la cuve de nébulisation puis fixer le nébuliseur au compresseur,
 - S'installer confortablement (assis, semi-assis mais pas couché),
 - Placer l'embout buccal dans la bouche refermée hermétiquement (+ un pince nez si besoin) ou le masque sur le nez et la bouche,
 - Allumer le compresseur,
 - Inspirer lentement et profondément,
 - Répéter les respirations jusqu'à ce que le nébuliseur ne produise plus de « nuage de médicament » / émet des « crachotements », la séance est alors terminée (même s'il reste un peu de liquide résiduel),
 - Éteindre le compresseur,
 - Débrancher le nébuliseur,
 - Se rincer la bouche et le pourtour si masque facial.
- **Expliquer l'importance de l'observance et les conséquences d'une éventuelle non-observance**
- Ex : Prendre les antibiotiques jusqu'à la fin de la période du traitement prescrite même si une amélioration de l'état est ressentie avant la fin. Ceci est nécessaire afin d'éviter que l'infection reprenne de l'ampleur ou une nouvelle exacerbation pulmonaire et éviter aussi les antibio-résistances.
 - Ex : Respecter les prises des inhalateurs (notamment en cas de traitement de fond).

- **Rappeler les règles de prévention / hygiène (vaccination)**
 - Ex : Vérifier la couverture vaccinale, pour les vaccins du calendrier vaccinal ainsi que les vaccins comme la grippe (à réaliser chaque année), contre le covid, mais aussi contre l'hépatite A (et B si non réalisé en étant bébé à 2, 4 et 11 mois) sont fortement recommandés. Le pharmacien peut depuis le 7 novembre 2022 réaliser l'injection de 14 vaccins chez les personnes âgées de 16 ans et plus.
 - Ex : Rappeler les gestes barrières, l'importance de se laver les mains régulièrement.
 - Ex : Vérifier que le patient ne fume pas et/ou n'est pas exposé aux fumées de tabac.

- **Rappeler les règles et l'importance de la prévention des carences nutritionnelles / dénutrition**
 - Ex : enrichir son alimentation.
 - Ex : remettre de la documentation, facilement téléchargeable sur internet.



Figure 24 : Exemple de documentation utile pour le patient et ses proches : A table – quelques conseils pour l'alimentation des enfants & des jeunes atteints de la mucoviscidose – Association Muco [103]



Figure 25 : Exemple de documentation utile pour le patient et ses proches : L'adulte muco et son alimentation – Vaincre la mucoviscidose [27]

- Hydratation / déshydratation

- Ex : Rappeler les moments de risque accru de déshydratation : diarrhées, vomissements, fortes chaleurs, activité physique importante etc.
- Ex : Prendre des solutions de réhydratation (SRO) si besoin.
- Ex : Utiliser un brumisateuseur.

- Auto-surveillance glycémique des patients présentant un diabète

- Ex : Rappeler les règles de l'auto-surveillance glycémique :
 - Se laver les mains à l'eau savonneuse puis bien les sécher,
 - Insérer la bandelette dans le lecteur de glycémie,
 - Insérer une lancette neuve dans l'autopiqueur,
 - Piquer au niveau de la partie latéral du doigt (éviter les doigts de la pince),
 - Si la goutte de sang n'arrive pas, il est possible de masser le bout du doigt,
 - Mettre le sang au contact de la bandelette réactive,
 - Attendre que le lecteur indique la valeur de la glycémie puis tracer cette valeur (dans une application ou un carnet).
- Ex : Rappeler les règles de l'élimination des déchets infectieux (DASRI).
- Ex : Rappeler les signes d'hypoglycémie et d'hyperglycémie.

- **Être un soutien auprès du patient et de sa famille**
 - Ex : Pouvoir répondre à leurs interrogations, les rassurer. Ceci nécessite d'avoir une connaissance de la pathologie et des traitements.

Afin de garantir un niveau de suivi toujours meilleur du patient et une meilleure adhésion aux traitements, on pourrait se poser la question de l'intérêt que pourrait avoir des entretiens pharmaceutiques à l'officine, spécialisés dans la mucoviscidose. Les entretiens spécifiques à l'asthme existent et permettent de déceler très fréquemment une mauvaise utilisation des inhalateurs. Si ce constat est fait dans cette pathologie, il doit en être de même dans la mucoviscidose, pouvant entraîner des complications notamment des exacerbations. À l'heure où le maintien et les traitements à domicile sont favorisés autant que possible, dans une période d'exacerbation par exemple, l'entourage médical se fait donc plus rare qu'à l'hôpital. Pour accompagner au mieux les patients et leur entourage, il ne me semble pas aberrant de penser que des entretiens pharmaceutiques, encadrés et reconnus au même titre que les entretiens de l'asthme, pour cette pathologie, pourraient apporter un soutien plus important dans la bonne conduite de la médication, dans les périodes de crise comme dans les périodes stables. En effet, les quelques exemples cités ci-dessus démontrent déjà la place du pharmacien dans le bon usage des traitements. De plus les pharmaciens sont les professionnels de santé les plus accessibles. Sur une simple visite à l'officine, le patient peut recevoir des conseils par le pharmacien. En outre, à l'heure où les déserts médicaux sont de plus en plus étendus, un contact rapide avec un professionnel de santé semble indispensable dans ce type de pathologie. Il n'existe pas encore à ce jour de désert pharmaceutique, les pharmaciens peuvent donc jouer un rôle important dans la prise en charge et l'accompagnement du patient et de sa famille.

En parallèle de son rôle officinal, le pharmacien peut également intervenir dans les programmes d'éducation thérapeutique (ETP) dans des unités de soin.

II. Éducation thérapeutique (ETP)

L'éducation thérapeutique (ETP) est un outil essentiel dans la prise en charge des patients atteints d'une pathologie chronique, y compris la mucoviscidose. C'est en effet une maladie qui nécessite beaucoup de connaissances afin de maintenir ou améliorer l'état de santé du patient. Le but étant d'acquérir une certaine autonomie dans la vie quotidienne.

Selon l'OMS, l'ETP « vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente dans la prise en charge du patient. »[104] Ce dispositif peut être proposé à toute personne, quel que soit l'âge, ayant une maladie chronique, et quel que soit également le type, le stade ou l'évolution de la maladie.

Cela est évidemment adressé aux patients mais également aux proches du patient. Les parents jouent un rôle extrêmement important dans la prise en charge de la mucoviscidose de leur enfant, le diagnostic étant fait à la naissance.

L'ETP est réalisé dans une unité de soin (ex : lors de consultations interdisciplinaires en ambulatoire, en hôpital de jour etc.) par une équipe pluridisciplinaire de professionnels de santé formés à l'ETP (40 heures de formation). Selon la HAS, « tout professionnel de santé (selon la liste du Code de la santé publique) impliqué dans la prise en charge d'un patient ayant une maladie chronique » peut réaliser et coordonner des programmes d'ETP. [104] Bien que peu représenté parmi les professionnels de santé dans l'ETP, le pharmacien a donc toute sa place dans ce type de dispositif. D'autres professionnels peuvent également intervenir en cas de besoin spécifique, en contribuant à la démarche éducative ou simplement en apportant une réponse spécifique face à une difficulté rencontrée par le patient. Cela peut être le cas pour des psychologues, éducateurs en activité physique adaptée, travailleur social, etc.

Un programme d'ETP donné est précisément élaboré pour une pathologie particulière, dans un contexte particulier.

Il se réalise en 4 étapes :

- 1) **Le diagnostic éducatif** : apprendre à connaître le patient, identifier ses besoins et ses attentes ;
- 2) **L'élaboration du programme personnalisé d'ETP** : déterminer des priorités d'apprentissage, formuler les compétences à acquérir avec le patient ;
- 3) **La planification et la mise en œuvre des séances d'ETP** : d'une durée de 30-45 minutes en individuel ou en groupe, déterminer le contenu des séances, les supports, méthodes et techniques d'apprentissages ;
- 4) **L'évaluation des compétences acquises durant les séances et du déroulement du programme** : faire le point sur les compétences acquises par le patient, sur ce qu'il lui reste éventuellement à acquérir afin de lui proposer une nouvelle séance d'ETP.

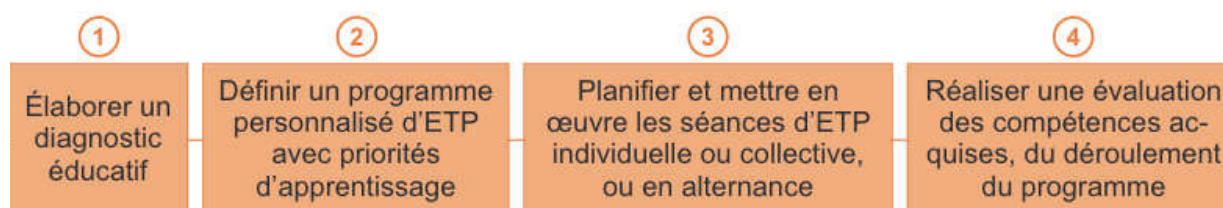


Figure 26 : Le déroulement de l'ETP : les 4 étapes [104]

Les séances peuvent se réaliser sous de multiples formes, diverses activités, notamment des jeux (de « société », de reconnaissance, etc.).

Les thèmes des séances d'ETP pour la mucoviscidose sont très nombreux et variés, tant cette pathologie touche un grand nombre de fonctions organiques et a un grand impact dans la vie quotidienne des patients et de leur entourage proche. Une séance d'ETP comporte des compétences différentes à acquérir durant celle-ci. Voici quelques exemples de compétences :

- Gestion des médicaments,
- Repérer les signes d'alerte d'exacerbation respiratoire,
- Réaliser correctement un aérosol,
- Expliquer le mode de transmission de la maladie,
- Identifier les signes de déshydratation et les aliments riches en sel,
- Repérer les situations à risque de déshydratation,
- Repérer les aliments qui contiennent des graisses (annexe 1 [105]),
- Adapter la quantité d'EP à chaque prise alimentaire (annexe 2 [106]),
- Etc.

Les séances concernant la nutrition jouent un rôle majeur dans l'éviction et la prise en charge des carences nutritionnelles / dénutrition notamment.

Énormément d'outils sont mis à disposition sur la toile, que ce soit pour l'élaboration des séances par les professionnels ou pour les patients et leurs proches. L'intérêt est d'avoir un support qui peut répondre explicitement à un grand nombre des questions que ces derniers peuvent se poser.

Parmi les diverses compétences, le pharmacien peut intervenir majoritairement dans celles qui concernent les traitements comme la gestion des médicaments, l'observance, l'antibiothérapie orale, les EP, la bonne utilisation des inhalateurs (aérosolthérapie) etc. Une fois sortis des centres de soins où l'entourage médical est important, les patients et leur entourage reviennent à la réalité de la vie quotidienne avec les difficultés qu'elle peut comporter. L'environnement médical le plus proche et le plus accessible sera alors les pharmaciens. Par ailleurs, ce sont les pharmaciens également qui, lors de la délivrance des médicaments sont plus à même de se rendre compte d'une éventuelle mauvaise gestion et/ou observance de ceux-ci comme les inhalateurs et antibiotiques. La mauvaise observance est fréquente avec ce type de traitements. Par cette expérience au comptoir, le pharmacien peut se rendre compte des difficultés des patients et les aborder durant les séances d'ETP afin de palier à celles-ci ou encore de les prévenir.

CONCLUSION

La prise en charge de la mucoviscidose a beaucoup évolué depuis sa découverte et évoluera encore très certainement grâce aux nouvelles pistes de traitements découverts par les recherches scientifiques. Cela a déjà permis et permettra encore d'augmenter l'espérance de vie des patients, entraînant donc une augmentation de la population atteinte de cette pathologie. Ainsi, de plus en plus de pharmaciens auront l'occasion de recevoir un patient atteint de la mucoviscidose dans leur patientèle. Ce n'est pas encore tout à fait le cas aujourd'hui quand on interroge les pharmaciens.

Aujourd'hui, la prise en charge de la mucoviscidose se réalise majoritairement en milieu hospitalier, au sein des CRCM. Cependant ceux-ci se trouvent majoritairement au sein des grandes villes. Cela peut donc présenter un frein pour certains patients et leurs proches qui habitent à distance de ces institutions, pour réaliser un suivi régulier et optimal. Il est donc important que les pharmaciens soient inclus plus amplement dans la prise en charge de cette pathologie, tant les hospitalisations à domicile vont se développer. Ils interviennent également pour faire de la prévention, notamment par rapport au bon usage des traitements mais aussi afin d'éviter les carences nutritionnelles et la dénutrition. Ce sont des aspects qui peuvent être négligés si les bonnes informations ne sont pas délivrées. Cela pourrait avoir un impact très délétère sur la condition du patient et son espérance de vie. Ainsi, les professionnels de proximité comme les pharmaciens doivent particulièrement être sensibilisés sur l'aspect digestif de la mucoviscidose afin de pouvoir à leur tour sensibiliser les patients. Outre les compétences que le pharmacien possède concernant la prise en charge de cette pathologie, par son accessibilité et sa proximité avec les patients il peut également repérer les situations qui nécessitent d'orienter le patient vers un autre corps de métier comme une diététicienne si un défaut nutritionnel est détecté.

ANNEXES

Annexe 1 : Outils pour l'ETP, objectif : repérer les aliments qui contiennent des graisses (lipides) et identifier le mode d'action des EP [105]

GÉTHEM : GROUPE DE TRAVAIL ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE ET MUCOVISCIDOSE

OBJECTIFS : REPÉRER LES ALIMENTS QUI CONTIENNENT DES GRAISSES (LIPIDES) IDENTIFIER LE MODE D'ACTION DES ENZYMES PANCRÉATIQUES



Public visé : tout public à partir de 6 ans

Conditions de l'éducation : individuel ou collectif

Nombre de soignants-éducateurs : 1

Durée prévue de la séance : 15 à 30 minutes

Matériel à prévoir : disque « GRAPAGRA » Solvay

Pour l'évaluation (facultatif) questionnaire Solvay (à gratter)

Peut s'utiliser comme technique d'apprentissage pour l'enfant et pour évaluer les connaissances antérieures de l'adulte pour l'objectif « adapter la posologie des extraits pancréatiques »

Recommandations pédagogiques générales

Avant de commencer

- Accueillir les patients et se présenter.
- Rappeler au patient que la séance est organisée en fonction des résultats du diagnostic éducatif et du contrat élaboré avec lui.
- Informer le patient quel que soit son âge du déroulement et de la durée de la séance.
- Partir systématiquement des connaissances du patient.

À la fin de la séance

- Demander au patient de résumer le contenu de la séance et de dire ce qu'il va faire chez lui.
- L'encourager à raconter à son entourage ce qu'il a fait pendant la séance.

DURÉE	ACTIVITÉ SOIGNANT	ACTIVITÉ PATIENT	TECHNIQUE D'APPRENTISSAGE	ÉVALUATION (outils & critères)
10 mn	<p>Présente le disque : chaque onglet correspond à un groupe d'aliments et le disque du centre indique a posteriori si le groupe contient du « gras » (jaune) ou n'en contient pas (noir).</p> <p>1- Propose au patient de placer le disque sur un groupe d'aliments de son choix (féculents, matières grasses etc.).</p> <p>● Sollicite les connaissances antérieures du patient en lui posant la question suivante : « Est-ce que les aliments de ce groupe contiennent du gras ou des graisses (lipides) ? »</p> <p>● Propose ensuite au patient de faire la même chose pour tous les onglets du disque (7 onglets) dans l'ordre qu'il souhaite.</p> <p>Complète et réajuste.</p>	<p>1- Choisit le groupe d'aliment par lequel il veut commencer et exprime oralement ses connaissances « gras ou pas gras » sur les groupes d'aliments des différents onglets qu'il a choisis.</p>	Raisonnement à voix haute.	<p>1- Le patient donne 1 réponse correcte pour les 7 onglets.</p>

OBJECTIFS : REPÉRER LES ALIMENTS QUI CONTIENNENT DES GRAISSES (LIPIDES) IDENTIFIER LE MODE D'ACTION DES ENZYMES PANCRÉATIQUES

DURÉE	ACTIVITÉ SOIGNANT	ACTIVITÉ PATIENT	TECHNIQUE D'APPRENTISSAGE	ÉVALUATION (outils & critères)
10 mn	<p>2- Demande au patient :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● « Avec les aliments des onglets, y a-t-il quelque chose de particulier à faire quand on a la mucoviscidose ? » ● « A ton avis pourquoi prends-tu des extraits pancréatiques ? » ● « À quel moment prends-tu les extraits pancréatiques ? » 	<p>2- Donne son avis et explique ce qu'il fait sur les onglets de son choix (1 seul ou plusieurs).</p>	Raisonnement à voix haute.	<p>2- Le patient dit qu'il prend des extraits pancréatiques et fait le lien entre la consommation d'aliments contenant des graisses et la prise d'extraits pancréatiques.</p> <p>Le patient explique que les extraits pancréatiques servent à digérer les graisses et qu'il les prend au début du repas.</p>
5 mn	<p>3- Demande au patient de positionner le disque sur chaque onglet et selon l'ordre de son choix.</p> <p>Exemple sur l'onglet :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● « Fruits et Légumes » <p>Demande au patient comment sont cuisinés ces aliments au quotidien et s'il prend ou non des extraits pancréatiques.</p> <p>Ex : avec une vinaigrette, qu'est-ce que ça change ?</p> <ul style="list-style-type: none"> ● « Sucre et produits sucrés » <p>Ex : Lorsque tu consommes du pain et de la pâte à tartiner au goûter, prends-tu des extraits pancréatiques ? (citer le médicament du patient).</p> <p>Complète et réajuste.</p>	<p>3- Décrit comment sont cuisinés ces aliments chez lui et raisonne à partir des questions posées par le soignant.</p>		<p>3- Le patient sait que les matières grasses ajoutées à la préparation des plats nécessitent la prise d'extraits pancréatiques.</p> <p>Le patient sait que lorsque l'aliment ne contient pas de graisses (lipides) et qu'il est cuisiné/consommé sans ajout de matières grasses, il n'a pas besoin d'extraits pancréatiques.</p>
5 mn	<p>4- Présente le verso du disque qui comporte 7 exemples de repas et de collations : hamburger + chips, banane + verre d'eau, verre de lait + pain + carré de chocolat, poulet + frites + tomates + petits suisses, spaghetti bolognaise + steak + avocat + petits suisses...</p> <p>5- Fait une synthèse avec le patient (cf. recommandations pédagogiques).</p>	<p>4- Discute de la composition des repas présentés sur chaque onglet et justifie la prise ou non d'extraits pancréatiques.</p>		<p>4- Au moment de la séance ou à distance : questionnaire Solvay, recto, réponses à gratter.</p>

Novembre 2009 - Document une dalle originale du centre de référence de Nantes



Annexe 2 : Outils pour l'ETP, objectif : adapter la quantité d'EP à chaque prise alimentaire [106]

GÉTHEM : GROUPE DE TRAVAIL ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE ET MUCOVISCIDOSE

OBJECTIF : ADAPTER LA QUANTITÉ D'EXTRAITS PANCRÉATIQUES À CHAQUE PRISE ALIMENTAIRE



Public visé : tout public à partir de 8 ans
Conditions de l'éducation : individuel ou collectif
 Les séquences 1 (points 1 et 2) et 2 (points 3 et 4) peuvent être indépendantes
Nombre de soignants-éducateurs : 1
Durée prévue de la séance : 30 à 45 minutes
Matériel à prévoir :
 ● Photos d'aliments (ex : ColorLibrary) ou aliments factices et/ou Liste des aliments clés
 ● Pour évaluation : disque nutritionnel GRAPAGRA ou fiches à gratter (Solvay) ou questionnaire « Vrai-Faux »

Pré-requis :
 repérer les aliments qui contiennent des graisses (lipides) et identifier le mode d'action des extraits pancréatiques

Recommandations pédagogiques générales

Avant de commencer

- Accueillir les patients et se présenter.
- Rappeler au patient que la séance est organisée en fonction des résultats du diagnostic éducatif et du contrat élaboré avec lui.
- Informer le patient quel que soit son âge du déroulement et de la durée de la séance.
- Partir systématiquement des connaissances du patient.

À la fin de la séance

- Demander au patient de résumer le contenu de la séance et de dire ce qu'il va faire chez lui.
- L'encourager à raconter à son entourage ce qu'il a fait pendant la séance.

DURÉE	ACTIVITÉ SOIGNANT	ACTIVITÉ PATIENT	TECHNIQUE D'APPRENTISSAGE	ÉVALUATION (outils & critères)
10 mn	Évalue les connaissances antérieures du patient sur le lien entre les aliments contenant des graisses et la prise d'extraits pancréatiques (EP). 1- Dispose des cartes d'aliments contenant des lipides en quantité plus ou moins importante et demande au patient de : ● choisir les aliments qu'il consomme régulièrement, ● classer ces aliments du moins gras au plus gras.	1- Choisit des aliments qu'il consomme régulièrement, qu'il aime, précise la quantité, puis les classe selon la consigne.	Raisonnement à voix haute soutenu par le soignant.	Disque nutritionnel GRAPAGRA ou Fiches à gratter (Solvay) ou questionnaire Vrai-Faux 1- Classe correctement 80 % des aliments.
10 mn	2- Demande au patient de composer 2 repas et une collation à partir des cartes d'aliments (un habituel et un plus gras) et de préciser la quantité EP qu'il prendrait pour ces repas.	2- Compose les repas et la collation et justifie ses choix alimentaires et la quantité d'EP qu'il prend.		2- Le patient connaît sa posologie d'EP à chaque repas et collation. Le patient augmente sa dose d'EP en cas de repas et/ou collation plus riche en graisses.

OBJECTIF : ADAPTER LA QUANTITÉ D'EXTRAITS PANCRÉATIQUES À CHAQUE PRISE ALIMENTAIRE

DURÉE	ACTIVITÉ SOIGNANT	ACTIVITÉ PATIENT	TECHNIQUE D'APPRENTISSAGE	ÉVALUATION (outils & critères)
10 mn	Demande au patient ce qu'il pense de ce qu'il vient de faire. Complète et réajuste selon les explications du patient.	S'auto-évalue : porte un jugement sur ce qu'il vient de faire.	Raisonnement à voix haute.	Le patient et le soignant se mettent d'accord sur un chiffre de 1 à 4 pour évaluer la compétence d'auto-évaluation du patient : 1 = aucune opinion exprimée. 2 = opinion exprimée inappropriée. 3 = opinion partiellement appropriée, guidée par le soignant. 4 = opinion appropriée et donnée spontanément.
10 mn	3- Demande au patient de choisir une situation de repas long (mariage, Noël...) et d'expliquer sa gestion des EP. Soutient la réflexion du patient par des questions ouvertes. Demande au patient ce qu'il pense de ce qu'il vient de faire et s'il le ferait différemment la prochaine fois. Ajuste et apporte des compléments si nécessaire.	3- Raconte une expérience de repas long et explique sa gestion des EP (le patient peut s'aider des cartes). S'auto-évalue : le patient porte un jugement critique sur sa pratique habituelle, anticipe, et fait une autocorrection si besoin.		3- Le patient augmente et fractionne ses EP. Le patient et le soignant se mettent d'accord sur un chiffre de 1 à 4 pour évaluer la compétence d'auto-évaluation et d'anticipation du patient.
10 mn	4 - Évalue les connaissances antérieures et la pratique du patient sur l'adaptation des extraits pancréatiques. Demande au patient ce qu'il fait lorsqu'il oublie de prendre les extraits pancréatiques en début de repas ou de raconter une situation où il a oublié de prendre les EP. Demande au patient ce qu'il pense de ce qu'il vient de faire et s'il le ferait différemment la prochaine fois. Ajuste et apporte des compléments si nécessaire. À la fin de la séance, propose au patient d'exprimer ce qui a été important pour lui dans cette activité. Fait une synthèse avec le patient qui peut évoluer sur les objectifs d'une prochaine séance.	4- Raconte une expérience de repas à voix haute et raisonne sur sa gestion des EP. S'auto-évalue : le patient porte un jugement critique sur sa pratique habituelle, anticipe, et fait une autocorrection si besoin.		4- Cas cliniques Tania et Paul (ados et adultes). Établit un lien entre le mode d'action des EP et les conditions de prise. Le patient et le soignant se mettent d'accord sur un chiffre de 1 à 4 pour évaluer la compétence d'auto-évaluation et d'anticipation du patient.

Novembre 2009 - D'après une idée originale du centre de référence de Nantes



SERMENT DE GALIEN



En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité. En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;
- De coopérer avec les autres professionnels de santé.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date :

Signature de l'étudiant(e) et du Président du jury



Université
de Lille



Version validée par la conférence des Doyens des Facultés de Pharmacie le 7 février 2018

BIBLIOGRAPHIE

- [1] L. Regard, H. Lafoeste, C. Martin, G. Chassagnon, et P.-R. Burgel, « Vieillir avec la mucoviscidose : comorbidités classiques et émergentes chez l'adulte mucoviscidosique », *Rev. Pneumol. Clin.*, vol. 74, n° 5, p. 279-291, oct. 2018, doi: 10.1016/j.pneumo.2018.09.012.
- [2] « Mucoviscidose », *Institut Pasteur*, 6 octobre 2015. <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/mucoviscidose> (consulté le 22 mars 2022).
- [3] « Mucoviscidose · Inserm, La science pour la santé », *Inserm*. <https://www.inserm.fr/dossier/mucoviscidose/> (consulté le 21 mars 2022).
- [4] « Mucoviscidose-FRfrPub49v01.pdf ». Consulté le: 22 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Mucoviscidose-FRfrPub49v01.pdf>
- [5] « 2007-03_prise-en-charge-mucoviscidose-ald_points-de-repere-7_assurance-maladie.pdf ». Consulté le: 22 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/sites/default/files/2007-03_prise-en-charge-mucoviscidose-ald_points-de-repere-7_assurance-maladie.pdf
- [6] « Statistiques et publications », *Vaincre la Mucoviscidose*, 17 mai 2019. <https://www.vaincrelamuco.org/2019/05/17/statistiques-et-publications-204> (consulté le 21 mars 2022).
- [7] C. Férec, « La mucoviscidose : Du gène à la thérapeutique », *médecine/sciences*, vol. 37, n° 6-7, p. 618-624, juin 2021, doi: 10.1051/medsci/2021085.
- [8] S. Bui *et al.*, « Nouvelles thérapeutiques ciblant le canal chlorure dans la mucoviscidose », *Arch. Pédiatrie*, vol. 23, n° 12, p. 12S47-12S53, déc. 2016, doi: 10.1016/S0929-693X(17)30062-3.
- [9] « CFSsource - Causes », *CFSsource*. <https://www.cfssource.ch/fr/genetique/causes> (consulté le 22 mars 2022).
- [10] « CFTR-et-les-anomalies-des-transports-ioniques-dans-la-mucoviscidose_2003_Archives-de-Pédiatrie_F.Becq.pdf ».
- [11] Y. Wang, J. A. Wrennall, Z. Cai, H. Li, et D. N. Sheppard, « Understanding how cystic fibrosis mutations disrupt CFTR function: From single molecules to animal models », *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, vol. 52, p. 47-57, juill. 2014, doi: 10.1016/j.biocel.2014.04.001.
- [12] D. N. Sheppard et M. J. Welsh, « Structure and Function of the CFTR Chloride Channel », *Physiol. Rev.*, vol. 79, n° 1, p. S23-S45, janv. 1999, doi: 10.1152/physrev.1999.79.1.S23.
- [13] D. N. Sheppard et M. J. Welsh, « Structure and Function of the CFTR Chloride Channel », *Physiol. Rev.*, vol. 79, n° 1, p. S23-S45, janv. 1999, doi: 10.1152/physrev.1999.79.1.S23.
- [14] M. Stern, C. Picard, et D. Grenet, « La mucoviscidose de l'adulte », *La Presse Médicale* - 16 février 2002 / 31 / n°6, p. 9, 2002.
- [15] « mucoviscidose.pdf ». Consulté le: 22 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2013/mucoviscidose.pdf>
- [16] « Canal transporteur des ions Chlorure : la protéine CFTR ». <http://www.librairiedemolecules.education.fr/molecule.php?idmol=318> (consulté le 30 avril 2022).
- [17] D. Hubert *et al.*, « Nouvelles thérapeutiques de la mucoviscidose ciblant le gène ou la protéine CFTR », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 33, n° 8, p. 658-665, oct. 2016, doi: 10.1016/j.rmr.2015.11.010.
- [18] P. Bardin, F. Sonnevile, et O. Tabary, « Mucoviscidose : dans la ligne des miR », *médecine/sciences*, vol. 34, n° 6-7, p. 554-562, juin 2018, doi: 10.1051/medsci/20183406015.
- [19] C. Delacourt, « Inflammation et mucoviscidose Cystic fibrosis and inflammation », p. 4.
- [20] P. Mariani-Kurkdjian et E. Bingen, « Bactéries pathogènes dans la mucoviscidose Pathogenic bacteria in cystic fibrosis », p. 5 *Archives de pédiatrie ELSEVIER* 10 suppl. 2 (2003).
- [21] « rapport_annuel_2020_v3_0.pdf » Registre français de la mucoviscidose - bilan des données 2020 - janvier 2022.
- [22] H. Lafoeste, L. Regard, C. Martin, G. Chassagnon, et P.-R. Burgel, « Complications aiguës respiratoires et non respiratoires chez l'adulte mucoviscidosique », *Rev. Pneumol. Clin.*, vol. 74, n° 5, p. 267-278, oct. 2018, doi: 10.1016/j.pneumo.2018.09.004.

- [23] « mucoviscidose Dominique TURCK.pdf » Post'U (2013) 21-28_FMC HGE..
- [24] J. De Blic et C. Delacourt, *Pneumologie pédiatrique*, Lavoisier Médecine. in Pédiatrie. 2018.
- [25] L. Kessler et M. Abély, « Atteinte pancréatique exocrine et endocrine dans la mucoviscidose », *Arch. Pédiatrie*, vol. 23, n° 12, p. 12S21-12S32, déc. 2016, doi: 10.1016/S0929-693X(17)30059-3.
- [26] « Snapshot ». Consulté le: 30 janvier 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/vivre-avec/la-mucoviscidose/autres-symptomes/diabete>
- [27] « muco_et_alimentation_nutrition_medical_version_03.07.18.pdf » Vaincre la Mucoviscidose.
- [28] « mucovisc_nutrition-gastro_long.pdf » Conférence de consensus-Prise en charge du patient atteint de la mucoviscidose - Texte des recommandations - Version longue - 18 et 19 novembre 2002-Paris.
- [29] D. Debray, E. Mas, A. Munck, M. Gérardin, et H. Clouzeau, « Atteinte hépatique, digestive, prise en charge nutritionnelle et troubles de l'oralité chez l'enfant atteint de mucoviscidose », *Arch. Pédiatrie*, vol. 23, n° 12, p. 12S15-12S20, déc. 2016, doi: 10.1016/S0929-693X(17)30058-1.
- [30] « registre_francais_de_la_mucoviscidose_bilan_2021_0.pdf » Registre français de la mucoviscidose - bilan des données 2021 - août 2022.
- [31] C. Grosskopf, D. Turck, G. Travert, V. Belot, J. Bloch, et P. Roussel, « Le programme national de dépistage néonatal de la mucoviscidose : mise en place et organisation The new French neonatal screening program for cystic fibrosis », p. 6, 2003.
- [32] A. Munck *et al.*, « Dépistage néonatal de la mucoviscidose en France : aspects pratiques et perspectives », *Perfect. En Pédiatrie*, vol. 2, n° 2, p. 163-171, juin 2019, doi: 10.1016/j.perped.2019.04.019.
- [33] A. Munck, D. Cheillan, M.-P. Audrezet, D. Guenet, et F. Huet, « Dépistage néonatal de la mucoviscidose », *médecine/sciences*, vol. 37, n° 5, p. 491-499, mai 2021, doi: 10.1051/medsci/2021051.
- [34] « Test à la sueur ou test de sudation », p. 2 CHU Sainte-Justine Québec - https://www.chusj.org/getmedia/3298ed35-9a4c-48f3-a967-1ceb2af5ce97/centre-prelevements_test-sueur-sudation_fr.pdf.aspx.
- [35] « Snapshot ». Consulté le: 12 mars 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/article/mucoviscidose>
- [36] V. Storni, M. Claustres, T. Chinnet, et S. Ravilly, « Diagnostic de la mucoviscidose », *Arch. Pédiatrie*, vol. 8, p. 818-832, déc. 2001, doi: 10.1016/S0929-693X(01)80003-8.
- [37] « Les CRCM mucoviscidose », *Association Grégory Lemarchal*. <http://www.association-gregorylemarchal.org/> (consulté le 28 octobre 2022).
- [38] « Les CRCM et carte des centres de soins », *Vaincre la Mucoviscidose*, 27 novembre 2014. <https://www.vaincrelamuco.org/soigner-aujourd'hui/reseaux-de-soins/les-crcm-et-carte-des-centres-de-soins> (consulté le 28 octobre 2022).
- [39] S. Durupt, S. Mazur, et P. Reix, « La mucoviscidose en 2014 : actualités thérapeutiques », *Rev. Pneumol. Clin.*, vol. 72, n° 1, p. 77-86, févr. 2016, doi: 10.1016/j.pneumo.2014.11.008.
- [40] H. Corvol et A. Clément, « 20 ans de recherche en mucoviscidose : amélioration de la prise en charge et de la survie des patients », p. 6.
- [41] « pnds_2017_vf1.pdf ». Consulté le: 22 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds_2017_vf1.pdf
- [42] « Comment je traite une mucoviscidose.pdf ». Consulté le: 22 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/183258/1/Comment%20je%20traite%20...%20une%20mucoviscidose.pdf>
- [43] J.-C. Dubus *et al.*, « Mucoviscidose et traitements inhalés : quoi de neuf en 2013 ? », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 31, n° 4, p. 336-346, avr. 2014, doi: 10.1016/j.rmr.2013.12.001.
- [44] « Pulmozyme.pdf » Y. Blasco, M. Thumerelle - Ann. Kinésithér. 1995, 22, n°5, pp. 226- 229 Masson, Paris, 1995.

- [45] « 2002-mucovisc-pneumo-infectio-court.pdf ». Conférence de consensus - Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose - Texte des recommandations version courte- 18 et 19 novembre 2002.
- [46] S. Dominique, « Mucoviscidose et bronchodilatateurs par voie inhalée », *Rev Mal Respir*, 2003.
- [47] M. Abély, « Traitement de l'inflammation bronchique dans la mucoviscidose », *Arch. Pédiatrie*, vol. 14, n° 11, p. 1350-1355, nov. 2007, doi: 10.1016/j.arcped.2007.06.029.
- [48] "Mise au point sur la mucoviscidose" - Julie Beucher, Harriet Corvol-p111-119« Beucher_trousseau2012.pdf ».
- [49] S. Bui *et al.*, « Nouvelles thérapeutiques ciblant le canal chlorure dans la mucoviscidose », *Arch. Pédiatrie*, vol. 23, n° 12, p. 12S47-12S53, déc. 2016, doi: 10.1016/S0929-693X(17)30062-3.
- [50] I. Fajac et I. Sermet-Gaudelus, « Mucoviscidose : nouvelles thérapeutiques ciblant la protéine CFTR », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 30, n° 4, p. 255-261, avr. 2013, doi: 10.1016/j.rmr.2012.10.631.
- [51] I. Fajac et I. Sermet-Gaudelus, « Mucoviscidose : nouvelles thérapeutiques ciblant la protéine CFTR », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 30, n° 4, p. 255-261, avr. 2013, doi: 10.1016/j.rmr.2012.10.631.
- [52] « De nouvelles stratégies contre la mucoviscidose », *CNRS Le journal*. <https://lejournal.cnrs.fr/articles/de-nouvelles-strategies-contre-la-mucoviscidose> (consulté le 10 janvier 2023).
- [53] « KALYDECO 150 mg cp pellic », *VIDAL*. <https://www.vidal.fr/medicaments/kalydeco-150-mg-cp-pellic-120441.html> (consulté le 9 janvier 2023).
- [54] « ORKAMBI 100 mg/125 mg cp pellic », *VIDAL*. <https://www.vidal.fr/medicaments/orkambi-100-mg-125-mg-cp-pellic-188627.html> (consulté le 10 janvier 2023).
- [55] « SYMKEVI 100 mg/150 mg cp pellic », *VIDAL*. <https://www.vidal.fr/medicaments/symkevi-100-mg-150-mg-cp-pellic-196590.html> (consulté le 10 janvier 2023).
- [56] « Des avancées très encourageantes de la recherche sur la thérapie de la protéine », *Association Grégory Lemarchal*. <https://association-gregorylemarchal.org/actualites/la-mucoviscidose/des-avancees-tres-encourageantes-de-la-recherche-sur-la-therapie-de-la-protéine/> (consulté le 10 janvier 2023).
- [57] « KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg cp pellic », *VIDAL*. <https://www.vidal.fr/medicaments/kaftrio-75-mg-50-mg-100-mg-cp-pellic-215740.html> (consulté le 10 janvier 2023).
- [58] « tableau_recapitulatif_acces_modulateurs_en_france_20.12.22.pdf ». Consulté le: 10 janvier 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/tableau_recapitulatif_acces_modulateurs_en_france_20.12.22.pdf
- [59] H. Mosnier-Pudar, « Diabète de la mucoviscidose », *Corresp. En Métabolismes Horm. Diabètes Nutr.*, 2017.
- [60] « transplantation dossier_de_presse_mai_2016_vaincre_la_mucoviscidose.pdf ».
- [61] M. Sinaasappel *et al.*, « Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus », *J. Cyst. Fibros.*, vol. 1, n° 2, p. 51-75, juin 2002, doi: 10.1016/S1569-1993(02)00032-2.
- [62] A. Panchaud, Y. Kernén, et M. Roulet, « Place des apports oraux en acides gras oméga-3 dans la mucoviscidose », *Nutr. Clin. Métabolisme*, vol. 20, n° 1, p. 41-47, mars 2006, doi: 10.1016/j.nupar.2005.12.006.
- [63] A. Munck, « Inflammation et infection pulmonaire liées à la mucoviscidose », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 22, n° 3, p. 526-528, juin 2005, doi: 10.1016/S0761-8425(05)85593-7.
- [64] M.-P. Vasson, *Compléments alimentaires : les clés pour les conseiller à l'officine*, Le Moniteur des Pharmacies. in Pro-officina-2015.
- [65] V. Pallet et V. Enderlin, « Vitamine A et vieillissement cérébral », *Ol. Corps Gras Lipides*, vol. 18, n° 2, p. 68-75, mars 2011, doi: 10.1051/ocl.2011.0375.
- [66] D. Rigaud, « Mucoviscidose : aspects nutritionnels - Cystic fibrosis: nutritional consequences and management », n° 3, p. 7, 2004.

- [67] D. Turck *et al.*, « ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis », *Clin. Nutr.*, vol. 35, n° 3, p. 557-577, juin 2016, doi: 10.1016/j.clnu.2016.03.004.
- [68] « VITAMINE_A.pdf ». Consulté le: 19 février 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/VITAMINE_A.pdf
- [69] « Vitamine A - Complément alimentaire », VIDAL. <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/vitamine-a-retinol.html> (consulté le 19 février 2023).
- [70] J.-F. Landrier, « Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action », *OCL*, vol. 21, n° 3, p. D302, mai 2014, doi: 10.1051/ocl/2014001.
- [71] E. Tissandié, Y. Guéguen, J.-M. A.Lobaccaro, J. Aigueperse, et M. Souidi, « Vitamine D : Métabolisme, régulation et maladies associées », *médecine/sciences*, vol. 22, n° 12, Art. n° 12, déc. 2006, doi: 10.1051/medsci/200622121095.
- [72] J.-C. Souberbielle, « La vitamine D : de la physiologie à la pratique ».
- [73] « Mallet_metabolismevitD.pdf ». Consulté le: 19 février 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2013/11/Mallet_metabolismevitD.pdf
- [74] J.-C. Guillard, « Les interactions entre les vitamines A, D, E et K: synergie et/ou compétition », *Ol. Corps Gras Lipides*, vol. 18, n° 2, p. 59-67, mars 2011, doi: 10.1051/ocl.2011.0376.
- [75] « VITAMINE_E.pdf ». Consulté le: 21 février 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/VITAMINE_E.pdf
- [76] « Vitamine E - Complément alimentaire - VIDAL ». <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/vitamine-e-tocopherols-tocotrienols.html> (consulté le 21 février 2023).
- [77] P. Borel et C. Desmarchelier, « Genetic Variations Involved in Vitamin E Status », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 17, n° 12, p. 2094, déc. 2016, doi: 10.3390/ijms17122094.
- [78] A. De Luca, « Carences vitaminiques (hormis la carence en vitamine D) », *J. Pédiatrie Puériculture*, vol. 34, n° 6, p. 295-308, déc. 2021, doi: 10.1016/j.jpp.2021.07.003.
- [79] La moniteur des pharmacies N°3054, « La vitamine K », n° Cahier 2, nov. 2014.
- [80] « Ostéoporose: le cocktail vitamines D et K | Penser Santé ». <https://www.pensersante.fr/osteoporose-le-cocktail-vitamines-d-et-k> (consulté le 21 février 2023).
- [81] « Présentation du rôle du sodium dans l'organisme - Troubles hormonaux et métaboliques », *Manuels MSD pour le grand public*. <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-hormonaux-et-m%C3%A9taboliques/%C3%A9quilibre-%C3%A9lectrolytique/pr%C3%A9sentation-du-r%C3%B4le-du-sodium-dans-l-organisme> (consulté le 22 février 2023).
- [82] G. D. Jones *et al.*, « Selenium deficiency risk predicted to increase under future climate change », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 114, n° 11, p. 2848-2853, mars 2017, doi: 10.1073/pnas.1611576114.
- [83] « Snapshot ». Consulté le: 19 février 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/selenium.html>
- [84] D. Hubert, « Mucoviscidose de l'adulte », *EMC - Pneumol.*, vol. 5, n° 3, p. 1-11, janv. 2008, doi: 10.1016/S1155-195X(08)47980-X.
- [85] D. Turck, « Aspect physiopathologique des troubles nutritionnels au cours de la mucoviscidose », p. 8 Archives de pédiatrie 10 suppl.3 (2003) - ELSEVIER.
- [86] D. Rigaud, « Mucoviscidose : aspects nutritionnels », *Mise Au Point*, p. 7-n°3, mai/juin 2003.
- [87] « Alexandre - 2019 - Haute Autorité de santé.pdf » « Haute Autorité de santé / Diagnostic de la dénutrition de l'enfant et de l'adulte.pdf » - novembre 2019 - Texte des recommandations HAS .
- [88] « Turck et al. - 2016 - ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care fo.pdf ».

- [89] P. Alexandre, « Haute Autorité de santé », 2019 - Diagnostic de la dénutrition de l'enfant et de l'adulte.pdf » - novembre 2019- argumentaire scientifique.
- [90] Christelle, « Mucoviscidose et allaitement ». <https://www.illfrance.org/vous-informer/des-etudes/1283-mucoviscidose> (consulté le 5 février 2023).
- [91] I. Sermet-Gaudelus *et al.*, « Recommandations nationales pour la prise en charge du nourrisson dépisté atteint de mucoviscidose. Consensus de la fédération des centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose », *Arch. Pédiatrie*, vol. 21, n° 6, p. 654-662, juin 2014, doi: 10.1016/j.arcped.2014.03.014.
- [92] « ADIARIL pdre p sol buv réhydratation - Parapharmacie », VIDAL. <https://www.vidal.fr/parapharmacie/adiaril-pdre-p-sol-buv-rehydratation-21627.html> (consulté le 5 février 2023).
- [93] « alimentation nourrisson.pdf » J.Sarles - CRCM pédiatrique de Marseille - Archives de pédiatrie 10 suppl.3 (2003) ELSEVIER.
- [94] « Muco_babybrochure_FR-def-2012.pdf ». Consulté le: 30 janvier 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.muco.be/wp-content/uploads/2021/06/Muco_babybrochure_FR-def-2012.pdf
- [95] « LivreRECETTE_1erpart.pdf ». Consulté le: 30 janvier 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.cfsource.fr/sites/g/files/hubmab276/files/2022-05/LivreRECETTE_1erpart.pdf
- [96] « L'alimentation dans le traitement de la mucoviscidose ». <https://www.printfriendly.com/p/g/ikx7TW> (consulté le 22 mars 2022).
- [97] « Vanharen - Les diététiciennes des centres de revalidation.pdf ». Consulté le: 30 janvier 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.muco.be/wp-content/uploads/2021/06/Muco_Atable_FR_2011-en-entier-definitif.pdf
- [98] « Boisson fruitée ». <http://fr.bsnutrition.com/boisson-fruitee.html> (consulté le 30 janvier 2023).
- [99] « Anorexie mentale, boulimie, compulsions alimentaires et troubles du comportement alimentaire - Sonde gastrique: intérêt dans l'anorexie mentale et la boulimie - Association Autrement ». Consulté le: 11 avril 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.anorexie-et-boulimie.fr/articles-606-sonde-gastrique-interet-dans-l-anorexie-mentale-et-la-boulimie.htm>
- [100] « Arab et Petit - 2011 - Complications des gastrostomies percutanées (hors .pdf ». Consulté le: 29 janvier 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.sfnm.org/images/stories/pdf_pratiquesnutrition/Arab%20NCM%20n%C2%B025%203%20%28sept%29%202011.pdf
- [101] « mucoviscidose.pdf ». Consulté le: 30 janvier 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2013/mucoviscidose.pdf>
- [102] « manuel-pari-lc-sprint.pdf ». Consulté le: 7 mars 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.axairmedical.com/wp-content/uploads/2021/09/manuel-pari-lc-sprint.pdf>
- [103] L. Vanharen, « Les diététiciennes des centres de revalidation ».
- [104] « Éducation thérapeutique du patient Définition, finalités et organisation: Juin 2007 », *Obésité*, vol. 4, n° 1, p. 39-43, mars 2009, doi: 10.1007/s11690-009-0174-4.
- [105] « 1_DISQUE-GRAPAGRA.pdf ». Consulté le: 7 mars 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://educationtherapeutique.muco-cftr.fr/downloads/ETP-pratique/conducteurs-outils/competences-autosoins/nutri/1_DISQUE-GRAPAGRA.pdf
- [106] « 2_ADAPTER_ENZYMES_PANCREATIQUES.pdf ». Consulté le: 7 mars 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://educationtherapeutique.muco-cftr.fr/downloads/ETP-pratique/conducteurs-outils/competences-autosoins/nutri/2_ADAPTER_ENZYMES_PANCREATIQUES.pdf

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2022/2023

Nom : PUCHE
Prénom : Roxane

Titre de la thèse : Les carences nutritionnelles chez les patients atteints de la mucoviscidose : conséquences, traitements et prévention

Mots-clés : mucoviscidose - CFTR – maladie génétique - carences nutritionnelles - nutrition – dénutrition – pluridisciplinaire

Résumé : La mucoviscidose est une maladie pulmonaire chronique grave, entraînant une hypersécrétion d'un mucus très visqueux. Ceci entraîne l'atteinte de nombreux organes, notamment les poumons qui est l'atteinte la plus connue dans cette maladie. Aux poumons, on peut ajouter une affection importante de l'appareil digestif. Cela entraîne une malabsorption des nutriments pouvant être à l'origine de carences nutritionnelles voire d'une dénutrition. Ces carences peuvent affaiblir l'ensemble des autres fonctions organiques entraînant une augmentation de la morbidité et de la mortalité. Afin de prévenir ces sur-risques de dégradation de la santé du patient, une prise en charge nutritionnelle adaptée est indispensable. Celle-ci passe par les professionnels spécialisés dans la mucoviscidose, notamment au sein du CRCM mais également par les pharmaciens qui sont les professionnels de santé les plus accessibles.

Membres du jury :

Président : Monsieur CARNOY Christophe, Professeur des Universités à la faculté de pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur CARNOY Christophe, Professeur des Universités à la faculté de pharmacie de Lille

Assesseur : Monsieur LE ROUZIC Olivier, Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier, CRCM Adulte, Service de Pneumologie et Immuno-Allergologie, CHRU de Lille

Membres extérieurs :

Monsieur CATTIAUX Jérôme, Docteur en Pharmacie, titulaire à Cambrai

Madame DENOYELLE Anne, Docteur en Pharmacie