

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE



Année 1993

Thèse N°345

LA MUCOVISCIDOSE - SON ASPECT DIGESTIF
Discussion sur 20 dossiers du service de Pédiatrie
du C.H.U. de LIMOGES

THESE
Pour LE DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement
le 3 NOVEMBRE 1993

par

Véronique SEIGNE épouse LAUB
Née le 4 Décembre 1966 à Laguenne (Corrèze)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur J.L. BENEYTOUT
Monsieur le Professeur L. DE LUMLEY
Madame A.M.DESMAISON, Maître de conférence

Président
Juge
Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur RABY

ASSESSEURS

Monsieur le Professeur GHESTEM (1er Assesseur)

Monsieur DREYFUSS, Maître de Conférences (2ème Assesseur).

PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BENEYTOUT Jean-Louis	Biochimie
BERNARD Michel	Physique - Biophysique
BOSGIRAUD Claudine	Microbiologie
BROSSARD Claude	Pharmacotechnie
BUXERAUD Jacques	Chimie organique - Chimie Thérapeutique
CHULIA Albert	Pharmacognosie
CHULIA Dominique	Pharmacotechnie
DELAGE Christiane	Chimie Générale et Minérale
GALEN François Xavier	Physiologie
GHESTEM Axel	Botanique et Cryptogamie
GUICHARD Claude	Toxicologie
HABRIOUX Gérard	Biochimie
LEFORT DES YLOUSES Daniel	Pharmacie Galénique
NICOLAS Jean Albert	Bactériologie et Virologie, Parasitologie
OUDART Nicole	Pharmacodynamie
PENICAUT Bernard	Chimie Analytique et Bromatologie
RABY Claude	Pharmacie Chimique et Chimie
TIXIER Marie	Biochimie

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES

ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A mes parents,

*qui ont su m'aider et me soutenir au cours de
mes études.*

A Philippe,

*pour toute son aide et sa compréhension, avec
tout mon amour.*

A Dominique,

pour sa disponibilité et sa compétence.

A toute ma famille et mes amis,

A Pierre

pour sa patience et à toute son équipe.

Qu'ils trouvent ici le témoignage de ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur J.L.BENEYTOU
Professeur des Universités de Biochimie

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.
Veuillez trouver ici le témoignage de notre gratitude pour l'intérêt que
vous avez bien voulu porter à notre travail.

Nous vous exprimons toute notre reconnaissance et vous assurons
de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur L. DE LUMLEY WOODYEAR
Professeur des Universités de Pédiatrie
Médecin des Hôpitaux

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Nous vous remercions de l'entière disponibilité et de l'accueil que vous nous avez réservé au sein de votre service.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer ici nos plus vifs remerciements.

A Madame A.M. DESMAISON
Maître de Conférence des Universités de Biochimie

Nous tenons particulièrement à vous remercier de nous avoir confié ce travail. Nous garderons en souvenir toute la gentillesse et la disponibilité que vous nous avez réservées. Veuillez trouver ici le témoignage de toute notre gratitude pour l'enseignement que vous nous avez dispensé.

Nous vous exprimons ici toute notre reconnaissance.

PLAN

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : LA MUCOVISCIDOSE - DESCRIPTIF DE LA MALADIE -

A - HISTORIQUE ET EVOLUTION

B - ASPECT GENETIQUE

B - I - Epidémiologie

B - II - Le Gène

B - III - Corrélations clinico-génétiques

C - PHYSIOPATHOLOGIE

C - I - Atteinte des glandes sudoripares

1 - Rappel physiologique

2 - Anomalies dans la Mucoviscidose

C - II - Atteinte de l'épithélium respiratoire

1 - Rappel physiologique

2 - Les mouvements ioniques au niveau de l'épithélium respiratoire

3 - Les transports ioniques dans les voies aériennes chez les sujets atteints de Mucoviscidose

D - TESTS DIAGNOSTIQUES

D - I - Le test de la sueur

D - II - Le dépistage néonatal

- 1 - Dosage de la trypsine immuno-réactive
- 2 - Le test méconial

D - III - Le dépistage anténatal

- 1 - Par étude des enzymes digestives
- 2 - Par la biologie moléculaire

E - LES EXPRESSIONS DE LA MUCOVISCIDOSE

E - I - L'atteinte broncho-pulmonaire

- 1 - Anatomopathologie
- 2 - Expression clinique
- 3 - Traitement des manifestations respiratoires
- 4 - Transplantation pulmonaire et cardio-pulmonaire

E - II - Expressions autres que respiratoires et digestives dans la Mucoviscidose

- 1 - Les manifestations cardiaques
- 2 - Les manifestations métaboliques
- 3 - Les manifestations génitales
- 4 - Les manifestations rhumatologiques

E - III - L'atteinte digestive

1 - Le pancréas

1 - 1 - Le suc pancréatique, composition et rôle

1 - 1 - 1 - La sécrétion hydrominérale

1 - 1 - 2 - La sécrétion enzymatique

a - Les enzymes lipolytiques

b - Les enzymes protéolytiques

c - Les enzymes glycolytiques

1 - 2 - Physiopathologie du pancréas exocrine

1 - 3 - Anatomopathologie du pancréas exocrine

1 - 4 - Anomalies fonctionnelles et conséquences cliniques de l'atteinte pancréatique exocrine

1 - 5 - Atteinte du pancréas endocrine

2 - L'atteinte intestinale

2 - 1 - L'iléus méconial

2 - 2 - L'environnement acide duodéal

2 - 2 - 1 - Inactivation des enzymes pancréatiques

2 - 2 - 2 - Précipitation des sels biliaires

2 - 2 - 3 - Malabsorption des graisses

2 - 3 - L'altération des fonctions sécrétoires, digestives et d'absorption de l'intestin grêle

2 - 4 - Le syndrome d'obstruction de l'intestin distal

2 - 5 - Autres manifestations digestives

2 - 5 - 1 - Le prolapsus rectal

2 - 5 - 2 - Le reflux gastro-oesophagien

3 - L'atteinte hépato-biliaire

3 - 1 - Le foie

3 - 1 - 1 - La cirrhose biliaire focale

3 - 1 - 2 - La cirrhose biliaire multilobulaire

3 - 1 - 3 - Complication majeure : l'hypertension portale

3 - 2 - La vésicule biliaire et le système biliaire

3 - 2 - 1 - La bile

3 - 2 - 2 - Anomalie de la vésicule biliaire

3 - 2 - 3 - Anomalie de la bile

3 - 2 - 4 - Conséquences cliniques

3 - 3 - Utilisation de l'acide urodésoxycholique

F - SCORE D'EVALUATION DE SHWACHMAN

***DEUXIEME PARTIE :
CONSEQUENCES DIGESTIVES***

A - PATHOGENIE DE LA MALNUTRITION

A - I - La digestion des lipides

- 1 - La lipase et la colipase pancréatique
- 2 - Le bicarbonate de sodium - PH
- 3 - Les sels biliaires
- 4 - La lipase linguale
- 5 - La phospholipase A₂

A - II - La digestion des protides

A - III - La digestion des glucides

B - LES CARENCES SPECIFIQUES

B - I - Augmentation des besoins énergétiques

- 1 - La déperdition digestive
- 2 - Les complications pulmonaires
- 3 - Le défaut primitif cellulaire
- 4 - La diminution de la prise énergétique
- 5 - L'apport énergétique recommandé

B - II - Carence en acides gras essentiels

B - III - Carences vitaminiques

- 1 - Les vitamines liposolubles

- 1 - 1 - La vitamine A ou rétinol***
- 1 - 2 - La vitamine D***
- 1 - 3 - La vitamine E***
- 1 - 4 - La vitamine K***

2 - Les vitamines hydrosolubles

B - IV - Le besoin hydrominéral

- 1 - Le besoin en eau**
- 2 - Les besoins en sodium**
- 3 - Les besoins en calcium, phosphore et magnésium**

B - V - Déficit en oligo-éléments

- 1 - Le Fer**
- 2 - Le Zinc**
- 3 - Le Sélénium**

C - INTER-RELATIONS ENTRE ETAT PULMONAIRE ET ETAT NUTRITIONNEL

D - LE TRAITEMENT DE LA MALNUTRITION

D - I - L'opothérapie substitutive

- 1 - Composition des différents produits**
- 2 - Le sort du médicament**
- 3 - La posologie**
- 4 - Les limites**

D - II - Thérapeutique à visée anti-acide

- 1 - Le bicarbonate de sodium et les anti-acides
- 2 - Les anti H₂

D - III - Autres thérapeutiques

D - IV - La supplémentation

- 1 - En Taurine
- 2 - En Vitamines
- 3 - En Oligo-éléments
- 4 - En Acides gras essentiels
- 5 - Les triglycérides à chaîne moyenne

D - V - La diététique

1 - Alimentation du nourrisson

- 1 - 1 - L'allaitement maternel*
- 1 - 2 - Les laits modifiés*
- 1 - 3 - Les substituts du lait*

2 - Alimentation de l'enfant jusqu'à l'âge adulte

- 2 - 1 - La supplémentation orale*
- 2 - 2 - Modification des habitudes alimentaires*

3 - L'assistance nutritionnelle artificielle

3 - 1 - Alimentation entérale

- 3 - 1 - 1 - Par sonde nasogastrique*
- 3 - 1 - 2 - Par gastrostomie*
- 3 - 1 - 3 - Par jéjunostomie*
- 3 - 1 - 4 - La réalisation*

3 - 2 - La nutrition parentérale

- 3 - 3 - Les résultats de l'assistance nutritionnelle.*

TROISIEME PARTIE :
DISCUSSION SUR 20 DOSSIERS D'ENFANTS
ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE DANS LE
SERVICE DE PEDIATRIE I DU CHU DE
LIMOGES

CONCLUSION

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La Mucoviscidose ou fibrose kystique du pancréas est la plus fréquente des maladies génétiques léthales au sein des populations blanches d'origine Européenne.

Les progrès de la médecine symptomatique, de la prise en charge nutritionnelle et du dépistage précoce de la maladie ont permis d'amener la plupart des malades à l'âge adulte. Bien que l'issue de la maladie soit encore dramatique, l'ensemble des recherches réalisées et en particulier au niveau génétique, font espérer une meilleure compréhension des mécanismes impliqués et la découverte d'un traitement radical.

La prise en charge des malades le plus précocément possible a pour but de prolonger la vie de ces enfants dans les meilleures conditions possibles dans l'attente de ce traitement.

PREMIERE PARTIE

LA MUCOVISCIDOSE

Description de la maladie

A - HISTORIQUE ET EVOLUTION

A - HISTORIQUE ET EVOLUTION

Si quelques descriptions cliniques déjà anciennes l'évoquaient, la Mucoviscidose est d'individualisation récente. En effet, en 1905 LANSTEINER a décrit une fibrose kystique du pancréas chez un enfant décédé d'iléus méconial. Puis en 1924 CLARK ET MADFIELD établissent une corrélation entre les signes digestifs et les lésions histologiques du pancréas (25).

Elle est alors considérée comme une maladie exclusivement pancréatique bien que les signes respiratoires aient attiré l'attention, mais apparaissaient alors comme secondaires aux troubles digestifs.

Ce n'est qu'à partir de 1936, que les signes respiratoires deviennent fondamentaux, grâce aux travaux de FANCONI qui établissent la relation entre des broncheectasies observées chez certains malades avec un aspect anatomique particulier du pancréas. En 1938 D. ANDERSEN décrit les principales lésions pulmonaires, intestinales et hépatiques et érige cette affection à une entité distincte sous le nom de fibrose kystique du pancréas.

Des études anatomopathologiques montrent que l'affection touche en fait l'ensemble des glandes à mucus, d'où le terme de mucoviscidosis donné par FABER en 1940. L'épaississement de l'ensemble des sécrétions pouvait donner une explication physiopathologique cohérente des différentes localisations de la maladie du pancréas, aux voies biliaires, des bronches au canal déférent (51). C'est en 1953, que DI SAN'AGNESE

et DARLING vont faire une découverte fondamentale qui va permettre de diagnostiquer la mucoviscidose du vivant du malade et surtout de faire un grand pas dans les investigations des anomalies du transport électrolytique trans-épithélial. (52). En effet, ils ont constaté une augmentation anormale des ions chlorures et sodium dans la sécrétion sudoripare.

Cette découverte ainsi que les progrès de la génétique fondamentale et de la biologie moléculaire vont apporter de nombreuses réponses quant à la physiopathologie de la maladie. La génétique clinique permettait d'identifier le caractère héréditaire autosomique récessif de la maladie (52). En 1985, le gène de la mucoviscidose est localisé sur le bras long du chromosome 7, isolé, disséqué, on en connaît maintenant la taille, la constitution, le message et surtout la protéine codée : CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductor Regulator). (23). Cette protéine de transport semble intervenir de très près dans la régulation des canaux chlores (22).

Les progrès de la médecine symptomatique ont permis d'amener la plupart des malades à l'âge adulte. Très vite, elle s'est attaquée au moins aux conséquences de la maladie (52). Au niveau respiratoire, la désobstruction des bronches apparaît comme un élément déterminant quant au pronostic vital de la maladie (42). La mobilisation physique des sécrétions par la kinésithérapie respiratoire et les tentatives de fluidification des sécrétions par humidification et utilisation de mucolytiques contribuent à cette désobstruction. Les cures d'antibiothérapie séquentielle et les progrès de la bactériologie permettent un contrôle efficace visant à ralentir la constitution des dégâts anatomiques irréversibles causés par les surinfections fréquentes. (52).

Sur le plan de la lutte contre l'insuffisance pancréatique et la malnutrition, une véritable évolution a eu lieu par la mise en évidence des besoins énergétiques très élevés,

des déficits nutritionnels spécifiques et par l'utilisation des enzymes pancréatiques sous forme galénique gastro-résistante (54). Ceci a permis de passer de l'utilisation de régimes alimentaires à base de protéines hydrolysées et d'acides gras à chaîne moyenne d'une palatabilité médiocre à un régime proche de la normale augmentant ainsi les prises caloriques (52). On a assisté à une véritable révolution de la diététique et à la prise en compte de la place très importante de la nutrition dans le déroulement même de la maladie.

Les progrès de la médecine chirurgicale ont permis d'offrir en dernier lieu la possibilité de greffes d'organes aux malades en phase ultime, à un stade où la survie attendue est toutefois compatible avec les délais d'attente des greffons. Un programme de transplantation cardiopulmonaire ou bipulmonaire a été mis en place au printemps 1987 (43).

L'amélioration du devenir des mucoviscidosiques est évidente et le nombre de patients arrivant à l'âge adulte augmente régulièrement (30). Les moyens mis en oeuvre permettront de comprendre les mécanismes en cause et de disposer de thérapeutiques médicales réellement curatives et autorisent de nombreux espoirs quant à la survie des malades.

B - ASPECTS GENETIQUES DE LA MALADIE

B - ASPECTS GENETIQUES DE LA MALADIE

B - I - Epidémiologie

La Mucoviscidose ou fibrose kystique du pancréas est la plus fréquente des maladies génétiques léthales au sein des populations blanches d'origine Européenne. Tous les auteurs s'accordent pour admettre une fréquence de 1 sur 2 000 à 1 sur 2 500 naissances vivantes. Dans les autres races, la fréquence serait de 20 à 40 fois moindre (31).

En France, à partir des données de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie, on estime qu'environ 300 nouveaux cas sont pris en charge chaque année, ce qui compte tenu de l'espérance de vie de ces patients, conduit à évaluer entre 4 000 et 6 000 le nombre actuel de cas (42).

Son mode de transmission est autosomique de caractère récessif. La symptomatologie clinique ne s'exprime que chez les sujets homozygotes (aa), les hétérozygotes (A a) sont phénotypiquement normaux. En France, la fréquence des hétérozygotes est de 1 sur 25 (5).

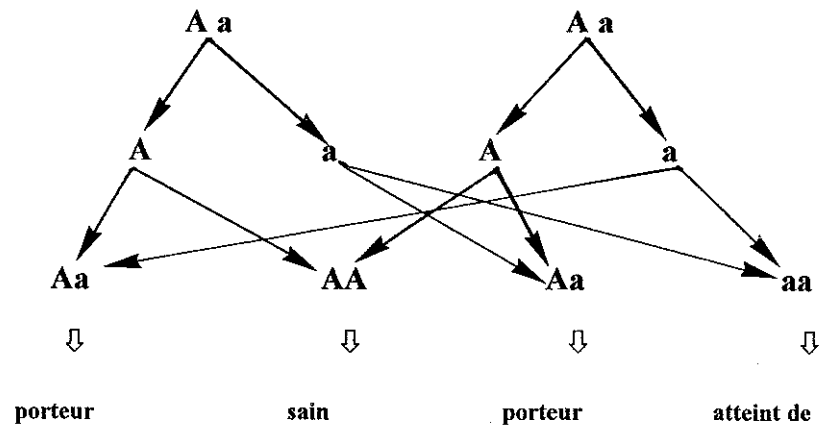
Dans une même fratrie, garçons et filles sont atteints avec une même fréquence. Deux parents hétérozygotes (A a : porteur du caractère anormal a et du caractère normal A) pourront donner naissance :

- dans un cas sur quatre à un enfant atteint de la mucoviscidose (a a),
- dans deux cas sur quatre à un enfant porteur du gène muté (A a),
- dans un cas sur quatre à un enfant sain (A A)

Parents hétérozygotes

Gamètes

Descendants



mucoviscidose

Un couple ayant déjà eu un enfant atteint de mucoviscidose a donc un risque sur quatre d'avoir un autre enfant atteint (5).

B - II - Le Gène

Le gène de la mucoviscidose a été localisé dès 1985 par les équipes de TSUI et RIORDAN au Canada et par COLLINS aux U.S.A., sur le bras long du chromosome 7 et plus précisément sur la bande 3 - 1 (23). Le clonage de ce gène en septembre 1989 restera sans nul doute une date capitale dans l'histoire de la maladie et de la génétique inverse (21). Le gène a donc été localisé, cartographié, séquencé de façon à en déduire son produit.

Il s'agit d'un grand gène s'étendant sur quelques deux cent cinquante kilobases et composé de vingt quatre à vingt six voire vingt sept parties codantes ou exons. Il est transcrit en un messager de six mille cinq cent bases que l'on retrouve dans tous les tissus cibles de la mucoviscidose (64).

L'A.R.N. messager décrit commande la synthèse d'une protéine de mille quatre cent quatre vingt acides aminés, dénommée C.F.T.R. (cystic fibrosis transmembrane conductor regulator). Cette protéine partage de nombreuses similitudes concernant sa composition et son organisation avec une famille de transporteurs A.T.P. dépendant (23). Il ressort qu'elle est composée :

- d'une région transmembranaire constitué de deux motifs homologues chacun comprenant six segments de caractères hydrophobes ;

- d'une région intracytoplasmique divisée en deux zones :

- * un domaine R. dit Régulateur situé à la jonction entre les deux motifs précédemment décrits. Il porte de nombreux sites de phosphorylation par les protéines kinases A et C.

- * deux domaines N.B.F. (Nucléotides Binding Folds) correspondant à un domaine hydrophile de liaison à l'A.T.P. (22) ; (64).

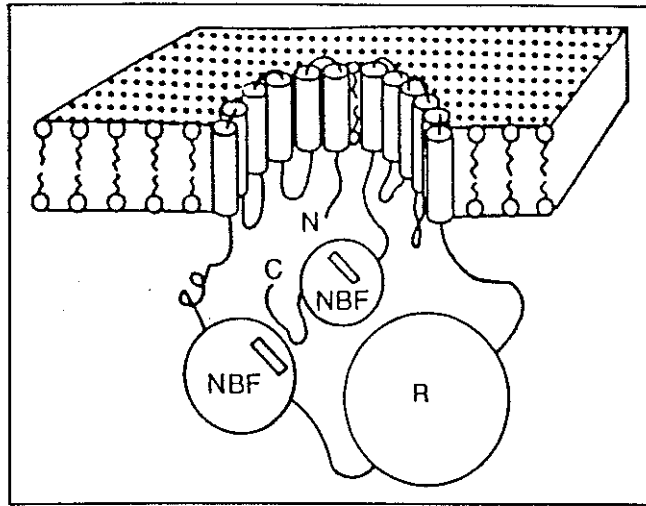


Figure N° 1 : Schéma de la protéine C.F.T.R. (23)

On sait que cette protéine produite par le gène intervient en quelques façons dans la régulation du transport des ions chlores (22).

D'emblée en Septembre 1989, le groupe de TSUI décrit une mutation majoritaire à l'intérieur du gène. Elle correspond à une délétion de trois acides nucléiques (cytosine, thymine, thymine) au sein de l'exon 10 se traduisant par la perte d'une phénylalanine en position 508 de la protéine : $\Delta F 508$ (21). Cette mutation entraîne une altération du domaine NBF, entraînant l'impossibilité pour la CFTR de fixer l'A.T.P. (22). Elle apparaît comme étant de loin la mutation la plus fréquente à l'origine de la mucoviscidose, en effet on la retrouve sur plus de 70 % des chromosomes CF, et jamais sur un chromosome normal (22).

A l'heure actuelle, deux cent cinquante mutations autres ont été répertoriées, la plupart d'entre elles correspondaient à des altérations au niveau de deux régions fonctionnellement importantes de la protéine : les deux N.B.F. (21). Cette multiplicité des mutations rend l'établissement des corrélations clinicogénétiques et le diagnostic anténatal plus difficile (22).

Cependant, on attend de la découverte du gène et des outils qu'elle procure, une meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie et une thérapeutique plus

efficace. Dès lors que l'on comprendra mieux les relations complexes qui lient le défaut primaire de la maladie, les anomalies du mucus et les infections bronchopulmonaires spécifiques. Des corrélations clinicogénétiques ont déjà été mises en évidence.

B - III - Corrélations clinico-génétiques

Les corrélations clinico-génétiques sont rendues difficiles par la multiplicité des mutations. La meilleure étude de cas de relation clinico-génétique est celle de la délétion ΔF 508 et de l'insuffisance pancréatique (59).

KEREM et AL partent de la distinction entre les formes comportant ou non une insuffisance pancréatique (85 % et 15 % respectivement). Ils déduisent de la proportion de ces formes et de la fréquence de la mutation ΔF 508 chez les malades, la conclusion que parmi les formes sévères 46 % sont homozygotes pour cette mutation et 33 % sont hétérozygotes pour cette mutation et pour une mutation non ΔF (22).

Une étude réalisée au centre de mucoviscidose de Vérone montre qu'il n'existe pas d'association entre la mutation ΔF 508 et la concentration en chlore et en sodium dans la sueur (59). On recherche actuellement une corrélation entre ces concentrations et la présence d'autres mutations.

D'autres auteurs ont également trouvé une corrélation entre la mutation ΔF 508 et le syndrome d'iléus méconial, en effet plus de 92 % des chromosomes provenant des patients mucoviscidosiques ayant un iléus méconial portent la délétion (10).

Malheureusement aucune corrélation aussi claire, que celles concernant la mutation ΔF 508, n'a été définie entre les différentes mutations du gène et les manifestations de la maladie en particulier avec l'atteinte pulmonaire.

C - PHYSIOPATHOLOGIE

C - PHYSIOPATHOLOGIE

La fibrose kystique du pancréas ou mucoviscidose se caractérise par une anomalie du moins physique des sécrétions produites par les glandes exocrines, qui peut affecter les voies respiratoires, les glandes sudoripares, le pancréas, les tractus digestif, biliaire et génito-urinaire (37).

Au cours des dix dernières années, les efforts considérables de recherche ont permis des progrès remarquables dont le plus spectaculaire comme nous l'avons vu est la découverte du gène de la mucoviscidose et de son produit la C.F.T.R. Cette protéine apparentée à la famille des glycoprotéines membranaires intervient dans la régulation des transports ioniques, en particulier le transport des ions chlorures. Le lien entre l'altération de la protéine codée et les anomalies cellulaires épithéliales doit être établi pour connaître les sites potentiels d'intervention et pour corriger les sécrétions anormales.

Troubles des mouvements ioniques dans la mucoviscidose

Les anomalies des transports ioniques dans la mucoviscidose sont dominées par une diminution de la perméabilité au chlore des cellules épithéliales affectées par la maladie (8). Une conséquence pour toutes les sécrétions de l'organisme en serait un assèchement et un épaissement pouvant créer des obstructions. (37). Les investigations ont surtout porté sur les troubles des transports électrolytiques des glandes sudoripares et de l'épithélium respiratoire.

C - I - Atteinte des glandes sudoripares

Le diagnostic de la maladie repose sur le test de la sueur après la constatation que dans la mucoviscidose, la concentration de sel dans la sueur est anormalement élevée (trois à cinq fois la normale) (8).

1 - Rappel Physiologique :

La glande sudoripare est constituée de deux parties :

- la partie glomérulaire sécrétrice ;
- le canal excréteur.

La partie sécrétrice produit un liquide à peu près isotonique appelé sueur primaire. Dans le canal excréteur imperméable à l'eau, le sodium est absorbé activement par les cellules épithéliales entraînant avec lui une absorption passive de chlore. La concentration en sel de la sueur est donc relativement faible (8).

2 - Anomalies dans la mucoviscidose :

Dans la mucoviscidose, ces deux zones sont touchées.

En 1983 QUINTON P. rapporte les premières expériences de mesure de différence de potentiel trans-épithélial effectuées sur les canaux excréteurs et qui traduisent la répartition des ions de part et d'autre de la membrane. Chez les malades atteints de mucoviscidose, les mesures révèlent une augmentation de la différence de potentiel (37). Normalement dans la paroi qui borde les canaux excréteurs, la conductance pour les ions chlorures, qui traduit essentiellement leur absorption, est très élevée. Chez les malades, la conductance de l'épithélium aux ions chlorures est diminuée (42), l'épithélium est incapable de réabsorber ces

ions chlorures. Cette imperméabilité au chlore entraîne une diminution de l'absorption de sodium, d'où l'élévation de la concentration de sel dans la sueur (8).

D'autre part, SATO rapporte une série d'études concernant la partie sécrétrice. Il constate ici aussi une agmentation du potentiel trans-épithélial mais surtout des anomalies de stimulation aux β adrénergiques. Les glandes sudoripares ne répondent pas à l'action des β adrénergiques (isoproténérol), (50), bien que les récepteurs soient normaux (37).

Dans les glandes sudoripares, il existe donc une anomalie glomérulaire portant sur la sécrétion de la sueur et son contrôle par les β adrénergiques et une anomalie des canaux excréteurs portant sur la réabsorption des ions chlorures.

C - II - Atteinte de l'épithélium respiratoire

1 - Rappel physiologique

L'épithélium respiratoire est normalement recouvert d'une couche liquidienne qui s'interpose entre le tapis de mucus, mobilisé par les battements ciliaires, et la surface de l'épithélium. Cet ensemble constitue le système mucociliaire qui permet l'évacuation des micro-organismes et des particules inhalées. La composition ionique de ce film liquidien est la résultante d'un double processus :

- la sécrétion d'eau et de NaCl par l'épithélium et les éléments glandulaires de la muqueuse ;
- la réabsorption des ions (Na^+ et Cl^-) et de l'eau par la surface de l'épithélium régulant ainsi l'hydratation du système (37).

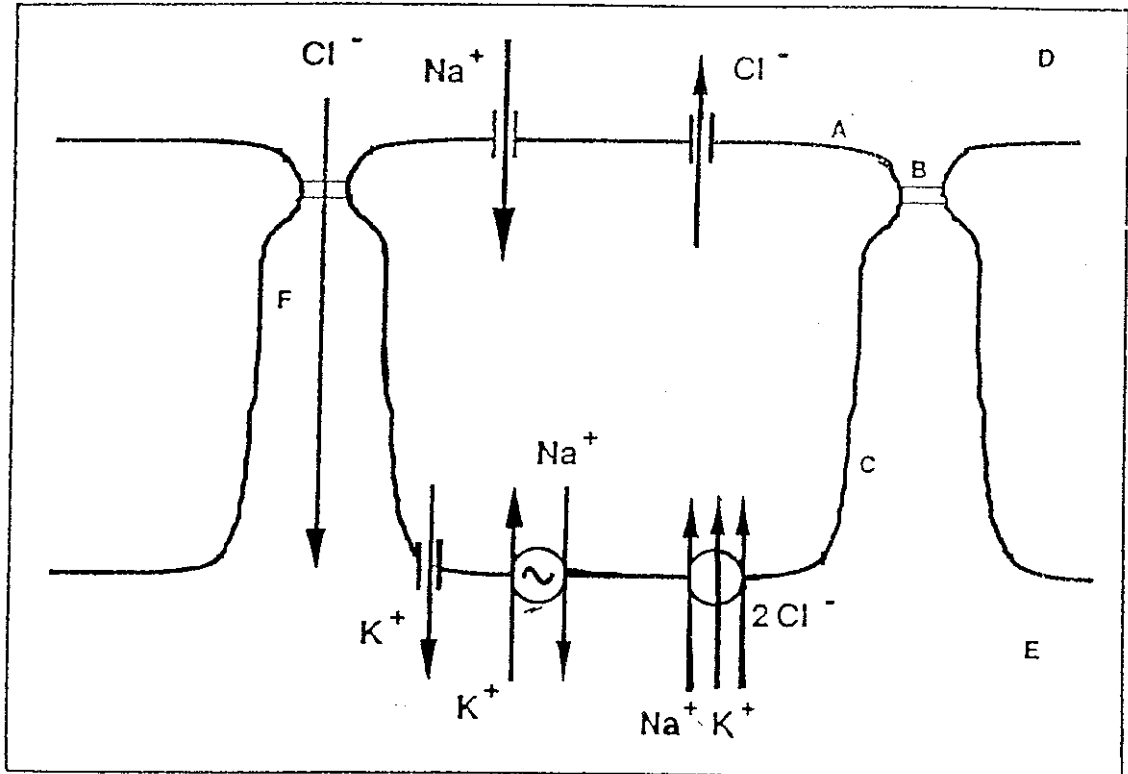
2 - Les mouvements ioniques au niveau de l'épithélium respiratoire

A la surface de l'épithélium, on peut également mesurer les différences de potentiels trans-épithéliaux qui résultent des différents phénomènes de sécrétion et de réabsorption des ions Cl^- et Na^+ (37).

La réabsorption du sodium résulte de deux mécanismes. Il entre dans la cellule épithéliale par les canaux sodiques situés dans la membrane apicale. Il ressort au niveau de la membrane baso-latérale sous l'action d'une pompe $\text{Na}^+ / \text{K}^+ / \text{A.T.P. ase}$ (37).

Les cellules de l'épithélium respiratoire sont équipées pour absorber et sécréter les ions chlorures. Les ions Cl^- sont absorbés passivement au niveau para-cellulaire sous l'effet du gradient électrique engendré par les mouvements actifs du sodium. Ils peuvent aussi être sécrétés dans la lumière car il existe au niveau de la membrane baso-latérale un cotransporteur $\text{Na}/\text{K}/2\text{Cl}$ qui permet d'accumuler du chlore à l'intérieur de la cellule et il ressort par les canaux chlores situés au niveau de la membrane apicale en cas de stimulation par des agents neurohormonaux (8). Les agents qui utilisent comme second messenger l'AMPc (β adrénergique et certaines prostaglandines par exemple) et ceux qui augmentent la concentration intracellulaire en Calcium (bradykinine et histamine par exemple) stimulent la sécrétion du chlore (8).

Y



Modèle des transports ioniques dans les cellules épithéliales des voies aériennes humaines. A : membrane apicale, B : jonction serrée, C : membrane basolatérale, D : lumière, E : interstitium, F : espace paracellulaire. La partie gauche de la figure montre les mécanismes impliqués dans l'absorption de sodium (qui entraîne une absorption paracellulaire de chlore) : canaux sodium apicaux et pompe Na/K ATPase. A droite, sont représentés les mécanismes impliqués dans la sécrétion active de chlore : canaux chlore apicaux et cotransporteur Na/K/2Cl.

Figure N° 2 : Transports ioniques dans les cellules épithéliales des voies aériennes (8)

3 - Les transports ioniques dans les voies aériennes chez les sujets atteints de mucoviscidose

KNOWLES et AL ont montré une augmentation du potentiel trans-épithélial de la muqueuse respiratoire (8). On retrouve une imperméabilité aux ions chlorures.

Les anomalies de l'épithélium respiratoire apparaissent plus complexes dans la mesure où l'augmentation de la différence de potentiel est aussi en partie la traduction d'une augmentation de la réabsorption de sodium (37). Cette réabsorption exagérée est facilement démontrée par l'action de l'amiloride qui en bloquant les canaux sodiques apicaux diminue de beaucoup plus la différence de potentiel chez les sujets atteints de mucoviscidose que chez les sujets normaux.

De la même façon que pour les glandes sudoripares, il y a une anomalie de la réponse β adrénergique. L'administration d'isoproténéról n'induit pas la sécrétion d'ions Cl^- , mais plutôt une accentuation de la réabsorption du sodium (37).

Les anomalies ioniques de la muqueuse respiratoire associent une augmentation de la réabsorption du sodium, une diminution de la perméabilité des ions chlorures et une insensibilité aux β adrénergiques. On peut remarquer que l'absorption exagérée de sodium est en accord avec la déshydratation des sécrétions bronchiques observée dans la mucoviscidose.

L'introduction des techniques de "Patch Clamp" a permis de mieux comprendre le fonctionnement des canaux chlorures au niveau cellulaire. Il en ressort qu'il existe une anomalie de la sécrétion de chlore qui n'est pas stimulée par les agents activant la protéine Kinase A ou C (8 ; 50) alors que leurs concentrations sont normales.

Il est désormais admis qu'il existe dans les organes cibles de la mucoviscidose une perméabilité anormalement basse des membranes cellulaires au chlore. Cette imperméabilité ne résulte pas d'une absence ou d'une anomalie structurelle des canaux chlores mais plutôt de leur régulation sans que l'on en connaisse le mécanisme exact (8). Il existe dans la mucoviscidose d'autres anomalies biologiques, notamment l'absorption accrue de sodium dans les voies aériennes, l'anomalie de la composition du mucus, les infections bronchiques préférentielles à *Pseudomonas aeruginosa*, les anomalies de fonctions mitochondriales qui ne trouvent pas actuellement d'explication satisfaisante dans la seule imperméabilité membranaire au chlore.

D - TESTS DIAGNOSTIQUES

D - TESTS DIAGNOSTIQUES

D - I - Le Test de la sueur :

Depuis la première publication de DI SANT'AGNESE, faisant mention de l'élévation de la teneur du chlore et du sodium dans la sueur des enfants atteints de mucoviscidose, le test de la sueur s'est imposé comme le grand test diagnostique de la maladie.

C'est un test spécifique de l'affection dans 98 % des cas, il est positif dès la naissance et le reste durant la vie (42).

La meilleure méthode pour l'examen de la sueur est la méthode dite "Ionophorèse" proposée par GIBSON et COOKE (31). La sécrétion sudorale est provoquée en faisant passer un courant de très faible intensité à travers une compresse imprégnée de pilocarpine. La sueur est ensuite recueillie sur une gaze ou un papier filtre déchloruré, pesé avant et après le recueil. Il est indispensable que l'analyse porte sur une quantité de sueur supérieure à 100 mg (29).

A l'état normal, le taux de chlore de la sueur est inférieur à cinquante milliosmoles/litre et le taux de sodium inférieur à soixante milliosmoles/litre (29). Dans le cas de la mucoviscidose le chlore est supérieur à soixante et le sodium à soixante dix.

Le test est dit positif si la concentration en chlore (et en sodium) est supérieure à soixante milliosmoles/litre (31). Pour affirmer le diagnostic il est nécessaire d'avoir deux tests franchement positifs.

D - II - Dépistage Néonatal

1 - Dosage de la trypsine immunoréactive

Le dosage se fait par une méthode immunoréactive (CROSSLEY et ELLIOT) sur une tache de sang séchée recueillie au cinquième ou sixième jour de vie post-natale (29), de la même façon que l'on recueille le sang pour le dépistage systématique de la phénylcétonurie et de l'hypothyroïdie. (19). Le dosage de la trypsine immunoréactive sanguine est actuellement le seul test applicable à un dépistage néonatal de masse de la mucoviscidose.

Il est basé sur l'augmentation de la concentration en trypsinogène dans le sérum des nouveaux nés atteints de mucoviscidose. Chez les sujets sains, la trypsine est à sa valeur la plus élevée à la naissance, elle diminue ensuite rapidement avec l'âge jusqu'à dix huit mois, remonte progressivement jusqu'à l'âge adulte. Dans le cas d'enfants atteints de mucoviscidose, les niveaux de trypsine sont multipliés par trois ou même cinq à la naissance, et restent élevés dans la majorité des cas pendant au moins six mois. (34). Les valeurs retrouvés chez les nouveaux nés normaux de cinq jours sont aux alentours de 300 µg/L et on considère comme pathologiques les taux supérieurs à 900 µg/L (42).

Deux hypothèses ont été proposées pour tenter d'expliquer cette hypertrypsinémie néonatale dans la mucoviscidose :

- une obstruction des canaux pancréatiques, cette obstruction entraînant un passage accru des enzymes de la sécrétion pancréatique dans le sérum ;
- une augmentation de la synthèse du trypsinogène par un processus d'adaptation lié à un défaut d'activation du trypsinogène (34).

La sensibilité du test est de 96,9 % et sa spécificité de 99,7 % au cinquième jour de vie, de 100 % lors d'un deuxième prélèvement réalisé à la fin du premier mois (29).

Cependant, il existe des faux positifs avec hypertrypsinémie prolongée dans les obstructions intestinales, les atrésies biliaires et certains syndrômes malformatifs (Trisomie 18) de même qu'il existe des faux négatifs lorsque le prélèvement a lieu dans les jours qui suivent la levée d'un iléus méconial (42).

Un test de dépistage positif exige son contrôle par un test de la sueur fait secondairement.

2 - Le test méconial

Il repose sur la recherche d'albumine dans le premier méconium émis par le nouveau-né à terme, puisqu'on constate une hyperconcentration en albumine. Il s'agit d'un test grossier de dépistage, car responsable de trop de faux positifs (31).

Le dépistage néonatal de la mucoviscidose permet une prise en charge précoce des malades, de façon à minimiser les lésions pulmonaires dans l'attente d'un traitement médical que l'on espère pour bientôt.

D - III - Dépistage anténatal

Il ne peut être envisagé que pour des couples à risque élevé (1/4), c'est-à-dire ayant déjà eu un enfant atteint (5).

Le diagnostic anténatal a connu trois étapes, une avant la localisation du gène, et deux après :

- étude des enzymes digestives dans le liquide amniotique,
- analyse de l'A.D.N. foetal par méthode indirecte nécessitant une étude familiale préalable,
- recherche de la mutation ΔF 508 après s'être assuré qu'elle était en cause dans la famille (70 %).

1 - Le Diagnostic anténatal par étude des enzymes digestives

En 1983, D. BROCK mettait fortuitement en évidence l'effondrement des enzymes digestives dans le liquide amniotique (5). Un diagnostic anténatal était dès lors possible, il repose sur l'effondrement des enzymes digestives dans le liquide amniotique : gamma glutamyltransférase, leucine amino-peptidase, phosphatases alcalines totales. L'amniocentèse doit être faite entre la dix septième et la dix neuvième semaine d'aménorrhée (5), après contrôle du terme en échographie. Un tel diagnostic ne peut être considéré comme fiable à 100 % puisqu'il existe 1 à 2 % de faux positifs et 8 % de faux négatifs (44).

Cette critique s'ajoute aux autres tels que des résultats incertains imposant un deuxième examen et surtout le terme déjà très avancé de la grossesse.

Etant donné le caractère relativement agressif, tardif et encore expérimental de cette technique, ses indications sont limitées aux couples ayant déjà eu un enfant atteint de mucoviscidose (42).

2 - Le Diagnostic anténatal par la biologie moléculaire

Actuellement, compte tenu de sa précocité (huitième semaine de grossesse) mais aussi de sa meilleure fiabilité, le diagnostic anténatal par les procédés de la biologie moléculaire à partir d'un prélèvement de villosités choriales est utilisé de préférence à celui par l'étude des enzymes digestives du liquide amniotique (5).

Un diagnostic anténatal par biologie moléculaire doit être précédé d'une étude familiale de l'A.D.N. (44).

La découverte de la mutation ΔF 508 a ouvert le chemin à la détection directe du gène.

Les deux conjoints sont porteurs de la mutation ΔF 508 ; un diagnostic précoce est possible : recherche de la mutation à l'état homozygote chez le foetus.

Si un seul des conjoints est porteur de la mutation, le diagnostic anténatal n'est possible que si l'on est capable de différencier par la méthode indirecte le chromosome 7 porteur du gène de celui qui ne l'est pas chez le parent non porteur de la mutation.

Si aucun des conjoints n'est porteur de la mutation, le diagnostic anténatal par biologie moléculaire est possible par la méthode indirecte si l'on peut différencier les deux chromosomes 7 des deux parents. Si cela est impossible pour l'un des parents, le foetus

homozygote atteint ne peut être reconnu du foetus hétérozygote. Le diagnostic repose alors essentiellement sur l'étude des enzymes digestives (5)

La biologie moléculaire et le conseil génétique, ne permettent pas d'alléger de façon significative le fardeau de cette affection puisqu'ils ne peuvent être proposés qu'après la naissance d'un premier enfant atteint. En revanche ils ont un grand intérêt pour préciser le statut des apparentés (44)

E - LES EXPRESSIONS DE LA MUCOVISCIDOSE

E - LES EXPRESSIONS DE LA MUCOVISCIDOSE

La mucoviscidose est globalement une exocrinopathie généralisée frappant les glandes séreuses (sudoripares et parotides) et les glandes à sécrétion muqueuse. Initialement, ces dernières sont morphologiquement normales et leur altération secondaire est une conséquence de l'anomalie de leurs sécrétions. Celles-ci du fait de leur caractère adhérent et épais, induisent la destruction des parenchymes par le biais de la rétention, de la surinfection et de la fibrose, de sorte que les principales manifestations cliniques de la mucoviscidose sont de pathogénie obstructive (29).

Au polymorphisme des atteintes correspond de multiples expressions de la maladie. La forme classique qui associe troubles digestifs, troubles pulmonaires et mauvais état nutritionnel reste le tableau clinique le plus habituellement observé (31).

La forme classique

* **Séméiologie pulmonaire** :

- " Bronchite sécrétante "

* **Séméiologie Digestive** :

- Insuffisance pancréatique exocrine en lipase et trypsine - Stéatorrhée.

* **Troubles nutritionnels** :

- Retard staturo-pondéral,
- Manifestations carencielles (oligo-éléments, vitamines lipo-solubles, A.G.E.).

E - I - L'atteinte Broncho-pulmonaire

L'atteinte broncho-pulmonaire isolée ou associée à d'autres manifestations est présente dans 99 % des cas. Elle conditionne le pronostic vital et la qualité de la survie (31).

A la naissance, les poumons et les bronches des enfants atteints de mucoviscidose sont sains (42). Les lésions de l'arbre respiratoire et du parenchyme pulmonaire se développent rapidement dès les premières semaines de la vie. La séméiologie pulmonaire est liée à la constitution précoce d'une bronchite sécrétante. L'atteinte initiale de l'appareil respiratoire est l'obstruction par les sécrétions muqueuses anormales des bronchioles et ce n'est que secondairement que l'obstruction gagne les gros troncs bronchiques (29). Cette obstruction a comme corollaire obligatoire l'infection avec bronchite proprement dite et l'altération de l'appareil muco-ciliaire. Obstruction et infection interfèrent l'une sur l'autre, et dans des délais de temps plus ou moins rapides apparaissent la diminution des échanges gazeux, l'hypoxémie, l'insuffisance respiratoire chronique et enfin, la défaillance du coeur droit (29).

1 - Anatomopathologie

Macroscopiquement, les poumons apparaissent hétérogènes avec des plaques emphysémateuses alternant avec des plages atelectasiques (42). Ce qui est frappant, ce sont l'intensité et la diffusion des lésions inflammatoires associées : nodules broncho-pneumoniques, micro-abcès, dilatations bronchiques transformant souvent les poumons en véritables "éponges de pus" (29).

Microscopiquement, les lésions portent sur les bronches et le parenchyme pulmonaire. On observe une augmentation du nombre de l'activité des glandes séro-muqueuses qui sont

fréquemment hyperplasiques, dilatées et engorgées (29). Certains territoires sont le siège d'une ectasie, avec destruction fibro-inflammatoire pariétale et disparition de l'armature musculaire lisse.

2 - Expression clinique

Les premiers signes respiratoires apparaissent très précocément et seront la traduction de l'hypersécrétion, de la surinfection et de l'obstruction.

La toux est le signe le plus évocateur, au début sèche, d'allure quinteuse, coqueluchoïde, elle devient rapidement productive et permanente. Sur un fond de bronchite chronique, viendront se greffer des épisodes aigus de bronchites dites "asthmatiformes", de bronchopneumopathies virales ou microbiennes (29).

L'aggravation se fait le plus souvent par à-coup, à l'occasion de poussées de surinfections plus ou moins réversibles. Elle va être marquée par :

- l'exagération de la toux de plus en plus productive,
- l'apparition d'une dyspnée à l'effort puis au repos,
- une polypnée signant l'insuffisance ventilatoire,
- une dystrophie thoracique,
- un hippocratisme digital, une cyanose signant la lutte respiratoire,
- la bronchorrhée devient de plus en plus évidente, mucopurulente avec prédominance de deux germes : le staphylocoque doré puis et surtout le bacille pyocyanique ou *Pseudomonas Aéruginosa* (31).

L'apparition du *Pseudomonas Aéruginosa* traduit habituellement un tournant évolutif de la maladie et son éradication par les antibiotiques restent aléatoires. Il provoque ainsi que

le Staphylocoque Auréus une réponse immunitaire globale avec une réaction d'hypersensibilité de type III (16). Cette réaction va entraîner l'apparition dans le sérum des malades des complexes immuns circulants. Ceux-ci, en activant la voie du complément vont entraîner l'inflammation, avec libération d'histamine (polynucléaires basophiles), de sérotonine (plaquettes), de protéases (polynucléaires neutrophiles), responsables en partie de la destruction bronchique (27).

L'atteinte des voies aériennes inférieures est constamment associée à une pathologie des voies respiratoires supérieures, à type de rhinopharyngites, de sinusites chroniques et de polyposé nasale.

L'évolution du syndrome respiratoire se fait par cycles avec une aggravation de l'état antérieur à chaque poussées déclenchées par les infections. L'aggravation se traduira ensuite par un tableau d'insuffisance respiratoire chronique associée le plus souvent à une composante cardiaque de type surcharge ventriculaire droite.

La question qui se pose est de déterminer la relation qui unit une mutation du gène de la mucoviscidose, l'anomalie des mouvements ioniques au niveau de l'épithélium respiratoire et l'apparition de la surinfection si particulière rencontrée chez les malades atteints de mucoviscidose (38).

3 - Le traitement des manifestations respiratoires

Il repose sur deux principes :

- L'évacuation régulière des sécrétions des voies aériennes,
- la lutte contre l'infection.

*** La libération des voies aériennes**

La désobstruction des bronches dans la mucoviscidose est l'élément thérapeutique déterminant. Le contrôle de l'obstruction des voies respiratoires exige une fluidification des sécrétions, leur mobilisation et leur évacuation.

La fluidification est assurée au moyen d'aérosols.

- Les mucorégulateurs antérieurement utilisés comme N acétylcystéine, le propylène glycol, la bromhénine sont souvent abandonnés en raison de leur action néfaste sur l'augmentation du volume de sécrétion et leur caractère irritant. On va utiliser per-os la N acétylcystéine (MUCOMYST*) (53).

- L'amiloride qui est utilisé habituellement comme diurétique, lorsqu'il est administré par voie aérosol, il va inhiber l'absorption exagérée du sodium et donc de l'eau, contribuant ainsi à diminuer la viscosité (11). Dernièrement RICHARD BOUCHER Md et Coll ont montré que l'adjonction d'ATP ou d'UTP stimulait le transport du chlore au niveau des voies aériennes (12).

- La DNase. L'ADN issu des leucocytes détruits, constitutif du pus, joue un rôle important dans l'hyperviscosité du mucus bronchique des mucoviscidosiques. La possibilité de disposer d'une désoxyribonucléase recombinante humaine par génie génétique a permis d'envisager de casser cet ADN et d'en espérer une action sur la filance et la clairance mucociliaire (53).

- L'alpha - 1 antitrypsine. Parmi les éléments délétères liés à l'inflammation intervient la libération par les globules blancs détruits d'élastase. L' α 1 antitrypsine, après administration par aérosols, apparaît comme un inhibiteur de cette activité élastasique qui altère

progressivement le tissu pulmonaire. Elle ne doit pas être utilisée avec un appareil ultrasonique sous peine de destruction de la molécule (53).

Il ne faut pas oublier la simple humidification de l'air inspiré.

Ces différents agents auraient un intérêt quant à l'action des antibiotiques, qui verraient leurs taux augmenter au niveau des tissus cibles et assureraient donc une meilleure lutte contre l'infection (42).

La mobilisation et l'évacuation des sécrétions font appel aux techniques de *kinésithérapie* respiratoire : percussion, vibration manuelle, accélération du flux respiratoire. Dans certains cas, la liberté des voies aériennes imposera des broncho-aspirations voire des lavages bronchiques localisés (31). La kinésithérapie apporte en outre le moyen de mieux apprécier l'état sécrétoire et ventilatoire du patient, et la seule possibilité d'extraire une partie du mucus profond aux fins d'étudier le germe prédominant et sa sensibilité aux antibiotiques.

*** La lutte contre l'infection - L'antibiothérapie**

Le contrôle le meilleur possible de l'infection exige que toute surinfection soit reconnue et traitée précocément. Le choix de l'antibiotique ou des antibiotiques associés doit tenir compte du germe identifié et des paramètres pharmacocinétiques des molécules utilisées de façon à avoir une concentration suffisante au niveau de l'épithélium bronchique (42).

On utilisera essentiellement des aminosides, des pénicillines modifiées, des céphalosporines de troisième génération. Si le staphylocoque doré et l'*Haemophilus Influenzae* peuvent être traités avec une certaine efficacité par l'antibiothérapie per os, les infections à *Pseudomonas Aëruginosa* sont plus difficiles à éradiquer et plus sévères dans leur

pronostic. Dans le cas d'infection bronchique chronique à pyocyanique (présence du germe dans les sécrétions pendant plus de six mois et constatation de précipitines antipyocyaniques en abondance dans le sérum) il faudra faire appel de façon systématique ou non à des traitements antibiotiques répétés par voie intraveineuse (29).

Sauf en cas de nécessité chez un enfant malade, infecté chronique et dont la fonction pulmonaire est très dégradée, une antibiothérapie à la demande ou discontinue doit être préférée. L'administration des antibiotiques par voie aérosol pendant de longues périodes apparaît comme un traitement prometteur (16).

L'antibiothérapie présente d'autre part un rôle bénéfique sur les réactions inflammatoires. Ceci indirectement en diminuant le nombre de germes, ayant pour conséquence un blocage de toutes les réactions immunologiques attribuées à une forte charge microbienne qui contribuent à la destruction de l'épithélium bronchique (27).

* Autres traitements

- L'immunoprophylaxie :

Il faut insister sur la prévention des infections microbiennes virales et autres et cela par la qualité de l'environnement et par les vaccinations qui doivent être particulièrement recommandées dans cette affection : B.C.G., Coqueluche, Rougeole, Grippe (31).

- L'exercice physique :

Il va permettre d'améliorer la fonction pulmonaire, l'endurance et de renforcer les groupes musculaires secondaires (thoraciques, abdominaux, para-vertébraux) (29). Par l'hyperventilation qu'il induit, l'exercice physique favorise l'expectoration et peut se substituer éventuellement aux séances de drainage. Il permettra aussi une meilleure insertion sociale (42).

- L'oxygénothérapie.
- Broncho-dilatateurs.
- Traitement anti-inflammatoire.

4 - Transplantation pulmonaire et cardio-pulmonaire

Les transplantations des deux poumons, avec ou sans le coeur, offrent une nouvelle possibilité, pour les patients sévèrement atteints, d'autant plus que sur les greffons, la maladie ne semble pas réapparaître (67).

Le groupe national "Transplantation et Mucoviscidose" créé sous l'égide de l'Association Française de Lutte contre la Mucoviscidose (A.F.L.M.) par NAVARRO rassemble toutes les équipes françaises concernées : chirurgiens thoraciques, pédiatres, pneumologues spécialistes, réanimateurs, immunologues... (43).

Les indications à la transplantation cardio-pulmonaire ou bipulmonaire sont l'objet de nombreuses discussions. Les patients concernés ne peuvent être qu'en situation d'insuffisance respiratoire sévère, avec détérioration de la qualité de vie, malgré une thérapeutique symptomatique maximaliste et bien conduite. A l'inverse leur état général doit leur permettre d'attendre un greffon disponible dans les délais "habituels" (6 à 12 mois en moyenne) (43). C'est dire combien il peut être difficile de déterminer au mieux la date à laquelle un jeune malade doit être mis en liste d'attente. Les critères de contre-indication rendent compte pour partie du caractère multisystémique de la Mucoviscidose (cirrhose, insuffisance rénale ou cardiaque, problèmes psychologiques...).

Ce programme reste limité par le faible nombre d'organes disponibles provenant d'enfants. Le nombre restreint de donneurs impose une sélection rigoureuse. En fait, les donneurs potentiels d'âge pédiatrique ne sont pas rares et l'expérience montre que dans la plupart des cas, les familles ne s'opposent pas au prélèvement d'organes. Le problème qui se pose est que les donneurs potentiels restent souvent en état de survie artificielle plusieurs jours ce qui entraîne une détérioration des poumons, au point de ne plus être utilisables (67). Les besoins sont loins d'être couverts.

Au manque de greffons vient s'ajouter le problème des comptabilités entre donneur et receveur.

La préparation à la chirurgie est d'ordre médical, logistique et psychologique. Une antibiothérapie intensive empirique à base de ceftazidime le plus souvent est mis en place pendant des semaines voire des mois, ceci pour éviter l'apparition de *Pseudomonas aeruginosa* qui représente une aggravation de la maladie. Il est apparu que les patients qui supportaient la longue période post-opératoire avec ses aléas étaient ceux dont l'état nutritionnel était le meilleur. De là l'idée de préparer aussi les patients avant l'intervention au plan nutritionnel (nutrition entérale à débit constant ou parentérale) (43).

Le traitement immunosuppresseur post-opératoire pour éviter le rejet de la greffe fait appel à une triple association : l'azathioprine, le sérum antilymphocytaire et surtout la cyclosporine A (43).

Les complications immédiates en dehors du rejet, sont l'oedème pulmonaire, les hémorragies d'origine pleurale, les infections aiguës. Parmi les causes d'échec secondaire de la greffe on retrouve le rejet, les infections, les sténoses trachéobronchiques et une manifestation chronique du rejet qui est la bronchiolite oblitérante. (43).

La transplantation bipulmonaire ou cardiopulmonaire dans la Mucoviscidose est une nouvelle technique qui s'ajoute à l'arsenal thérapeutique. Et les efforts portant sur la période immédiate post-opératoire devraient permettre d'augmenter la fraction des survivants à la greffe (plus de 88 %) (43).

E - II - Expressions autres que respiratoires et digestives dans la Mucoviscidose

Séméiologie diverse :

- Manifestations cardiaques,
- Manifestations métaboliques,
- Manifestations génitales,
- Manifestations rhumatologiques.

1 - Les manifestations cardiaques

Elles sont de deux ordres :

- *Le coeur pulmonaire chronique* : L'atteinte cardiaque est secondaire aux manifestations pulmonaires. L'hypoventilation entraîne une hypertension artérielle pulmonaire. Les signes cliniques sont la tachycardie et la dyspnée. On constate une hypertrophie ventriculaire droite.

- *La myocardiopathie primitive* : Les manifestations cardiaques sont apparemment primitives. Le tableau clinique est d'installation brutale. On observera une cardiomégalie, une hépatomégalie, des altérations électrocardiographiques à type d'hypervoltage, de troubles de la repolarisation ou des troubles du rythme. Le tableau est décrit sous le nom de nécrose ou de fibrose myocardique.

2 - Manifestations métaboliques

Elles sont fréquentes : accès de déshydratation aiguë avec hyponatrémie,

hypochlorémie, coups de chaleur, diarrhée chlorée, épisodes de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, enfin, diabète sucré d'installation tardive. Son incidence n'est pas corrélée avec la gravité de la maladie mais avec l'ancienneté, il s'agit le plus souvent d'un diabète sans acidocétose, non insulino-dépendant et souvent tardif car les îlots β de Langherhans semblent longtemps épargnés.

3 - Les manifestations génitales

Si la puberté est souvent retardée, la stérilité touche diversement les deux sexes, essentiellement l'homme.

Chez l'homme, l'étude du sperme retient une azoospermie, un volume réduit du liquide séminal et des modifications chimiques de ce dernier. Les cas de paternité sont exceptionnels.

Chez la femme, on parle d'une diminution de l'indice de fertilité, due à une modification de la composition chimique du mucus cervical responsable d'un défaut de migration des spermatozoïdes. L'ovulation est normale.

4 - Les manifestations rhumatologiques

Elles sont rares. On rencontre des ostéo-arthropathies hypertrophiantes qui se manifestent par des douleurs osseuses des extrémités, des arthralgies des genoux, des chevilles et des poignets, avec souvent la présence d'épanchement liquidien articulaire. Des manifestations articulaires souvent cliniquement inflammatoires (arthrites) peuvent également survenir.

E - III - L'atteinte digestive

1 - Le pancréas

Le nom de fibrose kystique du pancréas donné par FANCONI en 1936 à la première description de la maladie montre bien que l'atteinte pancréatique est l'une des caractéristiques fondamentales de la Mucoviscidose.

La fibrose kystique du pancréas est une des causes la plus commune d'insuffisance pancréatique externe des nourrissons et des enfants aux U.S.A., CANADA et EUROPE de l'Ouest. 85 à 90 % des patients souffrants de mucoviscidose présentent un dysfonctionnement du pancréas exocrine, avec une sécrétion enzymatique inférieure à 1 à 2 % de la normale, responsable d'une stéatorrhée et d'un coefficient d'excrétion des graisses supérieur à 7 % des graisses ingérées (41).

1 - 1 - Le suc pancréatique, composition et rôle

Le suc pancréatique est un liquide visqueux, clair, de PH alcalin contenant des éléments minéraux et des enzymes. Il est déversé au niveau du duodénum où il permet la digestion des aliments.

1 - 1 - 1 - La sécrétion hydrominérale

Le liquide pancréatique est iso-osmotique au plasma. Il est caractérisé par une concentration élevée en bicarbonates. Les taux de sodium et de potassium sont étroitement dépendants de leur niveau plasmatique, ils varient parallèlement à celui-ci (57). Les deux anions importants sont le Chlore et le Bicarbonate, leur proportion varie avec le débit de sécrétion.

C'est la sécrétion de Bicarbonate qui joue le rôle le plus important dans la digestion des aliments. En effet, il tamponne l'acidité duodénale, créant ainsi un milieu favorable à l'action des enzymes pancréatiques et surtout de la lipase.(DESPEUX...76)

1 - 1 - 2 - La sécrétion enzymatique

Le pancréas sécrète des hydrolases qui agissent sur les trois groupes de substances s'offrant à la digestion : Lipides, Protides et Glucides.

a - Les enzymes lipolytiques :

*** La lipase et la colipase**

La lipase est une enzyme qui hydrolyse les triglycérides (T.G.). Elle agit à l'interface des particules émulsionnées de T.G. qu'elles transforment en acides gras (A.G.) et en monoglycérides. Son PH d'action se situe entre 7 et 8 et elle est inactivée à un PH inférieur à 4.

L'activité lipasique est étroitement liée à la présence de la colipase. C'est un cofacteur de la lipase qui favorise son adsorption sur les longues chaînes de T.G..

Les acides biliaires en émulsionnant les lipides permettent l'action de la lipase, par contre à fortes doses il l'inhibe. La Colipase intervient en réactivant la lipase lorsqu'elle est inhibée par les sels biliaires. (15).

*** La phospholipase A**

Elle est sécrétée sous forme inactive et est activée par la trypsine au niveau duodéal. Elle a pour fonction l'hydrolyse des phospholipides pour permettre leur absorption sous forme de lysolécithine. La présence de phospholipides non hydrolysés gêne l'assimilation des A.G., du cholestérol et des sels biliaires.

Les enzymes lipolytiques du pancréas ont un rôle indispensable et essentiel dans l'absorption intestinale des graisses, les autres enzymes à action lipasique n'ont qu'un rôle accessoire. La malabsorption des graisses traduite par une stéatorrhée se produit lorsqu'il existe un déficit en lipase ou un obstacle à l'écoulement du suc pancréatique.

b - Les enzymes protéolytiques

* Les endopeptidases : Trypsine, Chymotrypsine, Elastase et Collagénase.

Elles sont sécrétées sous forme inactive.

- Le trypsinogène est activé en trypsine par l'entérokinase puis il existe une autocatalyse, la trypsine activant elle-même le trypsinogène. Les sels biliaires libèrent l'entérokinase de la muqueuse, la solubilisent et augmentent son activité.

- Le chymotrypsinogène est activé en chymotrypsine par la trypsine.

- L'élastase et la collagénase sont deux protéines qui agissent respectivement sur les chaînes protéiques des fibres élastiques et des fibres de collagène.

* Les exopeptidases

Elles détachent les acides aminés de bout de chaîne les carboxypeptidases et les aminopeptidases.

* Les nucléases

Ce sont des hydrolases agissant sur les nucléoprotéines.

Le déficit de la sécrétion pancréatique externe où l'obstruction des voies pancréatiques provoquent une insuffisance plus ou moins marquée de la digestion et de l'absorption des produits (15).

c - L'enzyme glycolytique

C'est l' α -amylase qui hydrolyse le glycogène, l'amidon et l'amylopectine en dextrines et maltose. Elle est l'analogue de l'amylase salivaire dont elle poursuit l'action.

1 - 2 - Physiopathologie du pancréas exocrine dans la Mucoviscidose

Comme tous les épithélias sécrétoires, le pancréas est capable de deux processus sécrétoires distincts, la sécrétion de protéines et la sécrétion d'eau et des électrolytes. Si le site de synthèse des protéines est clairement localisé dans la cellule acineuse, le site de sécrétion des électrolytes est attribué en majorité aux cellules centro-acineuses et ductulaires, mais il y a une contribution certaine de la part des cellules acineuses.

Comme dans toutes les glandes exocrines, le flux primaire contenant les protéines est produit par la portion sécrétoire de la glande puis est modifié à mesure qu'il descend dans les canaux par la sécrétion et la réabsorption des électrolytes et de l'eau par les cellules ductulaires.

Dans la Mucoviscidose, il est difficile de savoir quel type de sécrétion est modifié et quel type cellulaire est atteint. Car les études effectuées sur la sécrétion pancréatique à partir de tubages duodénaux ont été essentiellement faites sur des malades présentant déjà des troubles de la fonction pancréatique. Cependant, des études récentes effectuées sur des malades dits "suffisants pancréatiques", c'est-à-dire ayant un coefficient d'absorption des graisses supérieur à 90 %, ont montré que la caractéristique la plus frappante était une hyperconcentration des protéines enzymatiques et une diminution du taux des bicarbonates. Ces résultats montrent que dans le pancréas de malades atteints de Mucoviscidose, avant

destruction pancréatique, il pourrait y avoir une modification à la fois dans la sécrétion des macromolécules et dans celle de l'eau.

D'autre part, les travaux de NEZELOFF, ont montré que la première manifestation de l'atteinte pancréatique apparaît très précocément, dès la dix huitième semaine de vie in utéro. Elle se caractérise par la présence à l'intérieur de quelques acinis de précipités éosinophiles qui seraient la conséquence de l'hyperconcentration enzymatique. A ce stade du développement, les ductules et les canaux sont indemnes. Cela semblerait indiquer que la première atteinte de la maladie se situerait plutôt au niveau de la fonction acinaire de la glande.

Il faut considérer avec prudence, la distinction entre les suffisants et insuffisants pancréatiques. Si 15 % des malades ne présentent pas d'insuffisance pancréatique fonctionnelle, cela peut simplement signifier que leur pancréas n'est détruit que partiellement puisque l'on sait que 10 % du potentiel sécrétoire de la glande suffisent à prévenir une insuffisance pancréatique.

Compte tenu du caractère évolutif des lésions pancréatiques, et du fait que les "suffisants pancréatiques" semblent avoir une durée de vie plus longue, on mesure l'importance de comprendre la physiopathologie de l'atteinte pancréatique dans la Mucoviscidose dans l'espoir d'une thérapeutique précoce (34)

1 - 3 - Anatomopathologie du pancréas exocrine

Les lésions anatomiques du pancréas exocrine sont précoces (dix sept ou dix huitième semaine de la vie in utéro), elles sont presque constantes (90 % des cas), évolutives et spécifiques.

Le volume du pancréas est normal, il a une consistance bosselée avec une lobulation anormalement apparente (29).

Microscopiquement, on observe trois aspects caractéristiques :

- La présence au centre des acinis et dans les canaux excrétoires de dépôts légèrement acidophiles, d'aspect muqueux prenant la coloration au P.A.S..
- Une dilatation microkystique des acinis et des canaux excréteurs.
- Une fibrose interstitielle systématisée de caractère non inflammatoire.

En général, les lésions pancréatiques sont causées par l'obstruction des petits canaux par les sécrétions et les débris cellulaires. Les îlots de Langherans sont longtemps épargnés (58).

Lorsque l'affection est sévère, à la fibrose s'associe une adipose plus ou moins dense, laquelle peut aboutir à une véritable transformation lipomateuse du pancréas (29).

Les autres aspects anatomiques : pancréatite, lithiase, calcifications sont exceptionnels. Le degré des complications est variable. Cependant, il existe un léger parallélisme avec l'état général.

1 - 4 - Les anomalies fonctionnelles et les conséquences cliniques de l'atteinte pancréatique exocrine

*** Anomalies fonctionnelles**

On observe une réduction du débit des sécrétions pancréatiques, les aspirations duodénales sont de petits volumes, visqueuses et contiennent de faibles concentrations en bicarbonate et globalement en enzymes (58).

Sur le plan fonctionnel on admet que l'achylie est précédée d'une phase où seule est perturbée l'élimination des bicarbonates (13).

Les enzymes sont alors en concentration anormalement élevées. A terme, elles sont diminuées, voire effondrées dans leur débit et leur activité en particulier en ce qui concerne la lipase pancréatique (29).

Chez certains patients ne présentant pas de défaut d'absorption (sans stéatorrhée - 10 à 15 %), la sécrétion pancréatique est supérieure à 1 à 2 % de la normale est donc suffisante pour éviter la stéatorrhée chez ces enfants appelés "suffisants pancréatiques". En fait, chez les "suffisants pancréatiques" le débit acinaire est significativement abaissé et la concentration en protéines augmentée prédisposant à l'obstruction canaliculaire et à la destruction progressive : à la naissance, 38 % des enfants dépistés sont suffisants pancréatiques, ils ne sont plus que 23 % à un an (41). Le déficit de sécrétion de l'eau et des bicarbonates est toujours présent.

* Conséquences fonctionnelles

L'insuffisance du pancréas tient sous sa dépendance :

- Le caractère anormal des selles avec stéatorrhée,
- La baisse de la lipidémie,
- La carence en A.G. essentiels et en vitamine liposolubles,
- L'élimination excessive des protéines (13).

L'insuffisance pancréatique externe peut avoir comme effet une perte significative qualitative et quantitative de la malabsorption des protéines, cependant le principal problème est la malabsorption des lipides (36).

Elle tient sous sa dépendance l'essentiel des troubles digestifs. La conséquence clinique essentielle est une diarrhée chronique à type de stéatorrhée. Les selles sont pâteuses,

grumeleuses, parfois franchement grasseuses, fréquentes et augmentées de volume et surtout nauséabondes, d'odeur aigrelette particulière (29).

Elle explique le profil du comportement digestif de ces enfants qui par ailleurs ont très volontiers une boulimie globale élective pour les hydrates de carbone. L'anorexie se substitue souvent à la boulimie surtout en période d'infections pulmonaires.

1 - 5 - Atteinte endocrinienne du pancréas

Au cours de l'enfance, la fonction endocrine du pancréas est épargnée, mais la destruction progressive du pancréas exocrine peut au cours de son évolution toucher également les îlots de Langerhans.

L'intolérance au glucose a été trouvée chez approximativement 30 % des patients atteints de Mucoviscidose et cliniquement significatif avec un diabète sucré dans 1 à 2 % des cas. Chez les sujets âgés de plus de 25 ans, un diabète sucré survient dans 8 à 15 % des cas (58).

L'augmentation de l'hémoglobine glycosylée autorise un diagnostic précoce. Les complications vasculaires : néphropathie glomérulaire, rétinopathie proliférative naguère inconnues sont maintenant signalées et liées à la prolongation de la vie. Ce diabète est sensible à de petites doses d'insuline et évolue peu. (60).

2 - L'atteinte intestinale

La malabsorption des nutriments dans la Mucoviscidose a des origines multifactorielles. Bien que les troubles de la fonction exocrine du pancréas semblent être les

principaux responsables, il est intéressant de noter que les extraits pancréatiques, même à large dose, ne peuvent corriger complètement la malabsorption (3).

L'intestin est un tube compliqué avec des fonctions d'absorption et de sécrétion. La plupart des symptômes dans la Mucoviscidose ne sont pas seulement le résultat d'une perturbation de l'absorption mais aussi le résultat d'une perturbation de la fonction de sécrétion des glandes (36).

Les principales manifestations gastro-intestinales que nous allons rencontrer sont les suivantes :

- l'iléus méconial du fœtus et du nouveau-né,
- l'environnement acide duodéal,
- l'altération des fonctions sécrétoires, digestives et d'absorption de l'intestin grêle,
- le syndrome d'obstruction de l'intestin distal ou "équivalent de l'iléus méconial".

(18).

2 - 1 - L'iléus méconial

L'iléus méconial constitue la manifestation initiale de la maladie, il est présent chez 10 à 15 % des nouveaux nés présentant une Mucoviscidose et 30 % des iléus méconiaux relèvent de cette étiologie (31). C'est une occlusion aiguë néonatale par le méconium. Les premiers signes cliniques n'apparaissent qu'à la naissance dans les quarante huit heures. Ils sont caractéristiques de l'occlusion, avec un retard à l'élimination du méconium, une distension abdominale et des vomissements (14)

L'insuffisance pancréatique développée in utero peut expliquer la prédisposition des nouveaux-nés à faire un iléus méconial. Cependant des travaux d'OPPERHEIMER et ESTERLY ont rapportés que des nouveaux-nés morts présentant un iléus méconial avaient

un pancréas parfaitement normal. La présence d'un iléus méconial serait directement liée à la sévérité des altérations des glandes intestinales (58).

L'occlusion est en fait due à l'augmentation très importante de la viscosité du mucus. La composition du mucus présente des altérations majeures, il contient moins d'eau que chez un sujet normal (65 % dans la C.F., contrôle 75 %) (18). On note une augmentation des protéines indégradables du sérum telle que l'albumine, les α , β et γ globulines et des IgA (14 ; 18).

On observe également une augmentation des mucoprotéines, des glycoprotéines et des sucres réducteurs. L'activité des dissacharidases est fortement augmentée (x 5 pour la maltase, x 18 pour la sucrase, x 100 pour la lactase). A l'inverse, entre la dix septième et dix huitième semaine de gestation, les activités des glycosidases, phosphatases alcalines et de la gamma-glutamyltranspeptidase sont au-dessous de 5 à 10 % des normales dans le liquide amniotique. La réduction des activités enzymatiques dans le liquide amniotique a été utilisée pour le diagnostic prénatal de la Mucoviscidose. Cette réduction d'activité a été expérimentalement attribuée à la séquestration des enzymes due à la présence d'un mucus visqueux ou à l'apparition précoce de l'obstruction de l'intestin distal.

La radiographie constitue un élément important de diagnostic d'iléus. Un iléus méconial non compliqué présente caractéristiquement un iléon distal rétréci avec une allure en chapelet due à des boulettes grises et dures de méconium, au-delà le colon est inutilisé. A proximité, la paroi iléale est hypertrophiée et devient très distendue contenant un méconium très visqueux, adhérent, allant du vert foncé au noir. En amont, la dilatation diminue et la contenance peut être semi-fluide (58).

Ainsi peut être réalisée une obstruction complète, ce mécanisme peut être pur (dans 60 % des cas) et il est caractéristique de l'iléus méconial non compliqué. Dans 50 % des cas,

l'iléus peut être compliqué de volvulus, d'atrésie intestinale et ou de péritonite méconiale, l'étiologie de ces complications est toujours mécanique. Lorsque l'iléus est compliqué, l'intervention chirurgicale s'impose en urgence (29 ; 31).

Si l'iléus n'est pas compliqué, l'enfant subira un lavement à la gastrographine ou à l'hypaque 50 dans un double but diagnostique et thérapeutique. L'injection du produit opaque, sous pression, suivie sur écran de télévision, permet de franchir l'obstacle méconial ; l'appel liquidien qu'entraîne l'hyperosmolarité du produit décolle le méconium et stimule le péristaltisme intestinal provoquant l'évacuation par l'anus des billes méconiales pathologiques (70).

Cette méthode peut conduire à une intervention d'urgence dans deux circonstances : soit en raison de l'absence d'opacification de l'anse grêle dilatée en amont de l'obstacle faisant craindre une complication, soit devant une fuite du produit de contraste témoignant d'une perforation.

A l'inverse tout peut se limiter à une simple retard d'évacuation du méconium (au-delà de la vingt quatrième heure) où à une simple difficulté de son élimination (au-delà du sixième jour) (29).

2 - 2 - L'environnement acide duodéal

Deux phénomènes vont concourir à cet environnement acide duodéal.

D'une part, une hypersécrétion acide gastrique qui a été observée chez la plupart des patients atteints de Mucoviscidose, les prédisposants à contracter des ulcères gastriques et duodénaux (18).

D'autre part, la sécrétion bicarbonatée pancréatique qui est altérée dans la Mucoviscidose et ce de façon proportionnelle à la sécrétion enzymatique. Le bicarbonate de sodium a un rôle très important car en tamponnant l'acidité duodénale, il crée un milieu favorable à l'action des enzymes pancréatiques et des sels biliaires.

L'hypersécrétion acide gastrique, conjuguée à la déficience de la sécrétion bicarbonatée pancréatique provoquent une diminution du PH duodéal (36). En période post-prandiale, le PH est beaucoup plus faible chez les patients atteints de Mucoviscidose que chez les sujets sains (18), il descend rapidement en dessous de 4 (69).

2 - 2 - 1 - Inactivation des enzymes pancréatiques

C'est la première conséquence de cette acidité duodénale. En effet la lipase pancréatique est inactivée en-dessous d'un PH de 4 la trypsine en-dessous d'un PH de 3,5. Rappelons que ces enzymes sont déjà en quantité insuffisante en raison de la déficience de la sécrétion pancréatique.

2 - 2 - 2 - La précipitation des sels biliaires

Les sels biliaires ont pour rôle l'émulsification des lipides au niveau duodéal, permettant ainsi l'action de la lipase et de la colipase. Dans la Mucoviscidose on observe un déficit quantitatif et qualitatif des sels biliaires.

L'excrétion excessive des sels biliaires dans les selles constatée chez la plupart des patients atteint de Mucoviscidose, a pour conséquence la diminution du pool d'acides biliaires (29 ; 69) et une synthèse exagérée compensatrice du foie. Cette synthèse exagérée se traduit par une augmentation du rapport glycine/taurine conjugaison en raison de la faible réserve en taurine de l'organisme (47).

La précipitation acide des sels biliaires au niveau duodéal est accentuée par la prédominance des formes glycolates qui ont un PK A élevé et pour lesquelles le PH devrait être compris entre 6 et 8 pour ne pas précipiter (69).

2 - 2 - 3 - Malabsorption des graisses

En raison de l'incapacité du suc pancréatique à neutraliser le PH du bol alimentaire gastrique, la précipitation exagérée des sels biliaires joue un rôle important dans la malabsorption des graisses. En effet, en raison de leur faible quantité et de leur mauvaise qualité, les sels biliaires vont faillir à la formation de micelles lipidiques et donc provoquer une incapacité d'action de la lipase et de la colipase à dégrader les lipides alimentaires (42).

Tous ces phénomènes concourent donc à une diminution de l'absorption des graisses et une augmentation de la stéatorrhée. Outre l'utilisation des extraits pancréatiques gastro-résistants, la supplémentation en taurine (30 mg/Kg/Jour) semble intéressante pour améliorer la solubilisation des lipides (29).

2 - 3 - L'altération des fonctions sécrétoires, digestives et d'absorption de l'intestin grêle

Le dysfonctionnement de la muqueuse de l'intestin grêle dans la Mucoviscidose a été avancé à la suite d'études qui ont montré des déficits d'absorption apparemment inexplicables par l'insuffisance pancréatique, ou qui persistaient après une thérapie adéquate d'enzymes pancréatiques. Comme exemple on peut rappeler la correction imparfaite de la stéatorrhée sous traitement d'enzymes pancréatiques, la malabsorption des sels biliaires, la diminution de l'activité de certains enzymes intestinaux, etc... Il est cependant difficile de déterminer le caractère primitif ou seulement secondaire de tels troubles (29 ; 31).

De nombreuses études et manifestations cliniques ont montré des altérations des fonctions intestinales.

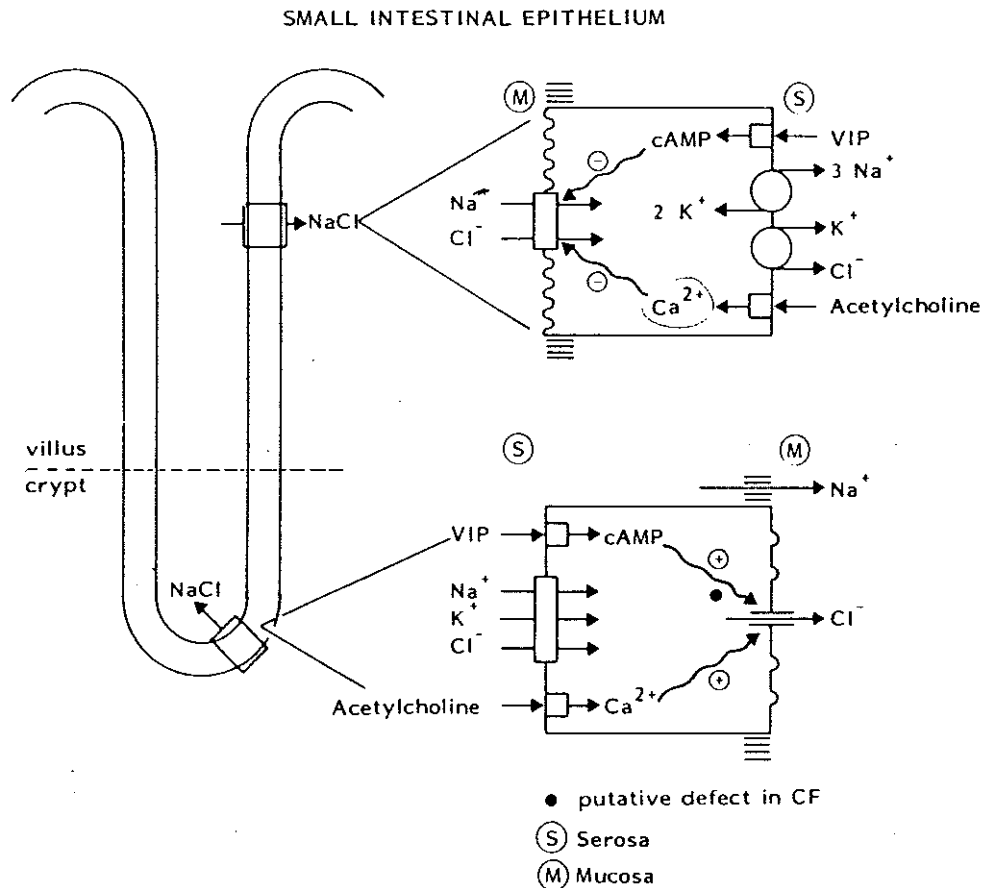
Au niveau de l'intestin grêle, les biopsies sont d'apparence normale ou bien on peut noter quelques lésions minimales de la muqueuse en microscopie optique. Il existe une multiplication des cellules calciformes et une dilatation des glandes de Brunner et de Lieberkühn entraînant une hypersécrétion intraluminaire de mucus (29 ; 31). L'étude en microscopie électronique révèle la présence d'une couverture lamellaire de mucus épais qui recouvre les villosités intestinales et peut par elle seule perturber l'absorption (29 ; 18).

Une attention particulière a été accordée à l'influence du mucus dans le processus de résorption de l'épithélium intestinal (3). La production anormale de mucus dans l'intestin provoque des problèmes comparables à ceux rencontrés au niveau des poumons (phénomènes d'obstruction : iléus, de malabsorption, de perturbation de la flore bactérienne intestinale) (36). Le mucus est sécrété en quantité anormalement élevée et présente des anomalies de composition. Les mucines dans la Mucoviscidose présentent un coefficient de sédimentation augmenté et une haute teneur en hydrate de carbone à chaîne lourde et une proportion augmentée de galactose et de fucose, qui pourraient être éventuellement responsables de la viscosité (18 ; 3).

On observe ici aussi un dérèglement du transport du chlore qui résulte d'une diminution de la sécrétion du chlore (18). Des mesures de la réponse électrique de l'épithélium intestinal à différents agonistes provoquant une sécrétion prouvent l'évidence de ce déficit de sécrétion du chlore (3). Les canaux chlore sont présents, au moins au nombre de quatre. Au niveau des entérocytes, ni la voie de l'A.M.P. cyclique ni celle du calcium sont capables de stimuler la sécrétion de chlore (au niveau respiratoire seule la voie de l'A.M.P.c est défectueuse). Des études électrophysiologiques ont porté sur la différence de réponse aux

8

stimuli des cellules villositaires et des cellules des cryptes intestinales. Il apparaît qu'au niveau des villosités, l'absorption du Cl^- et du Na^+ et de l'eau qu'elle entraîne est normale. Alors qu'au niveau des cryptes on assiste à un blocage des canaux sécréteurs entraînant une diminution de la sécrétion du Cl^- , Na^+ et de l'eau. Le résultat de ces deux phénomènes combinés concourt à la déshydratation du mucus couvrant l'épithélium intestinal (3).



A model of the cell membrane processes in the crypt cell compared with the villus cell of small intestinal epithelium. A putative defect in CF is hypothesized that blocks the secretion of chloride ions via the chloride channel in the mucosal membrane of the crypt cell.

Figure N° 3 : Sécrétion et absorption du chlore au niveau des cellules des cryptes et des villosités intestinales (3).

Les observations cliniques et les données biochimiques montrent que le déficit primaire de la Mucoviscidose concerne à la fois le transport du chlore et la sécrétion de mucus.

Sur le plan enzymatique, bien que chez certains patients, des études aient trouvé des activités de dissaccharidases et d'entérokinases intestinales élevées, chez d'autres on va noter des déficits enzymatiques en lactase, entérokinase et alanylphénylalanine dipeptidase (36 ; 18).

La mauvaise absorption des nutriments dans la Mucoviscidose peut diminuer le stimulus alimentaire sur les entérocytes et provoquer ainsi une diminution de leur sécrétion enzymatique. On a observé le phénomène de séquestration des enzymes par le mucus épais expliquant la diminution de l'activité des phosphatases alcalines et des glycosidases retrouvées dans le liquide amniotique.

Les fonctions d'absorption de la muqueuse sont également altérées. Une diminution du transport de certains acides aminés : phénylalanine, glycine, des acides gras et du rétinol peut être présente dans la Mucoviscidose (18 ; 36). On a vu le déficit d'absorption des acides biliaires et les conséquences de la rupture du cycle entérohépatique. On a observé par contre une augmentation de l'absorption active du glucose et de l'alanine (18).

2 - 4 - Le syndrome d'obstruction de l'intestin distal

Chez les enfants plus âgés, adolescents et chez les adultes atteints de Mucoviscidose, une obstruction mécanique de la région stercorale peut apparaître.

Des mécanismes autres que l'épaississement des sécrétions intestinales et l'achylie pancréatique participent sûrement, incluant les résidus alimentaires non digérés, une anomalie de la motilité intestinale (temps de transit prolongé) (36), une dilatation de l'intestin due à la stase fécale, et la déshydratation des selles (18 ; 58).

L'incidence de l'obstruction intestinale distale est estimée à au moins 10 % des patients atteints de Mucoviscidose.

On se retrouve dans une situation comparable à celle de l'iléus du nouveau-né, le tableau clinique est celui d'une occlusion avec présence d'une masse abdominale (14). Les symptômes les plus courants sont les douleurs abdominales pouvant être accompagnées de crampes, une distension abdominale, une constipation, une anorexie et la perception constante d'une masse mobile dans la fosse iliaque droite (29).

Des doses insuffisantes ou un arrêt de la prise des enzymes pancréatiques de remplacement, les infections respiratoires récentes ou concomitantes, des changements diététiques ont été incriminés comme facteurs précipitants. (58).

En l'absence de complications chirurgicales, les syndrômes d'obstruction distale relèvent de l'utilisation de traitements médicaux, semblables à ceux utilisés pour l'iléus méconial. On pratiquera à des lavements avec Nacétyl cystéine en solution à 4 % ou avec des substances hyperosmolaires (gastrographine) (28).

X

2 - 5 - Autres manifestations digestives

2 - 5 - 1 - Le prolapsus rectal

On le rencontre le plus souvent dans les trois premières années de la vie, il est constaté chez environ 20 % des malades et peut justifier par sa seule présence un test de la sueur (29).

Il est la conséquence d'une série d'éléments, l'hypertrophie, le ralentissement du transit intestinal, une augmentation de la pression intra-abdominale, la diarrhée chronique, les efforts de toux (31).

Son évolution est le plus souvent régressive à la suite du traitement de la maladie.

2 - 5 - 2 - Le reglux gastro-oesophagien

Il est la conséquence de la distension pulmonaire, outre les symptômes digestifs dont il est responsable, il peut représenter un facteur aggravant de l'état respiratoire.

3 - L'atteinte hépatobiliaire

L'atteinte hépatobiliaire peut apparaître à n'importe quel âge bien que sa fréquence augmente avec l'âge de survie. OPPENHEIMER et ESTERLEY démontrèrent la nature évolutive du processus (58).

3 - 1 - Le foie

3 - 1 - 1 - *La cirrhose biliaire focale*

Les petits canaux biliaires sont dilatés et obstrués par une substance amorphe éosinophile ressemblant à ce qui est trouvé au niveau pancréatique (58). Une réaction inflammatoire péricanaliculaire avec une prolifération du tissu conjonctif conduisent à une fibrose localisée aux espaces portes. L'obstruction muqueuse des petits canaux biliaires et la fibrose focale biliaire sont caractéristiques de la Mucoviscidose. A ce stade, la cirrhose biliaire focale est encore compatible avec l'intégrité histologique fonctionnelle de larges aires de parenchyme hépatique non atteintes (29).

Elle est cliniquement latente, les tests biologiques de la fonction hépatique sont généralement normaux et tout se limite à la constatation d'une hépatomégalie.

3 - 1 - 2 - *La cirrhose biliaire multilobulaire*

Elle est l'aboutissement évolutif du stade focal de la cirrhose biliaire. Les canaux biliaires sont nombreux et entourés de multiples travées de fibrose, l'inflammation devient chronique et infiltrante et de nombreux nodules de régénération irréguliers apparaissent (58 ; 20).

Les foyers scléreux s'étendent et encerclent les lobules hépatiques. Le remaniement tissulaire hépatique peut aboutir à une hypertension portale avec toutes les conséquences que cela entraîne.

La cirrhose multilobulaire biliaire se révèle par une hépatomégalie, avec un caractère nodulaire du foie qui peut être détecté par palpation, parfois ce sont les hémorragies digestives (varices oesophagiennes) liées à l'hypertension portale ou encore une ascite qui seront les premiers symptômes de l'atteinte hépatique (60). Lorsque les tests de la fonction hépatique deviennent anormaux, la cirrhose est déjà installée.

3 - 1 - 3 - Complication majeure : l'hypertension portale

L'hypertension portale est une des graves complications pouvant survenir chez des patients atteints de Mucoviscidose et pouvant survivre suffisamment longtemps sans complication pulmonaire majeure. Sa fréquence est de 2 %. Elle est responsable d'une splénomégalie avec hypersplénisme et des varices oesophagiennes sont presque toujours présentes pouvant être responsables d'hémorragies digestives (48).

3 - 2 - La vésicule biliaire et le système biliaire

3 - 2 - 1 - La bile

La bile est une sécrétion externe du foie, elle est sécrétée de façon continue par le foie et s'accumule dans la vésicule biliaire d'où elle est déversée dans le duodénum au moment de la digestion.

Composition :

- Eau 97 %

- Mucines,
- Pigments biliaires : bilirubine,
- Sels biliaires : glyco et taurocholates,
- Cholestérol, lécithines et A.G. libres ou saponifiés,
- des sels minéraux.

En dehors des périodes digestives, la bile reflue dans la vésicule biliaire où elle est stockée et transformée en perdant 9/10ème de son eau.

Le cholestérol est excrété par la bile sous forme d'un complexe hydrosoluble grâce aux sels biliaires et aux lécithines. Il est à la limite de sa solubilité et parfois peut précipiter formant des calculs biliaires.

3 - 2 - 2 - Anomalie de la vésicule biliaire

Chez un tiers des patients atteints de Mucoviscidose, indépendamment de l'âge et de la pathologie hépatique, une "microvésicule biliaire" a été communément observée (58). Cette vésicule biliaire atrophiée est souvent exclue radiologiquement (20).

3 - 2 - 3 - Anomalie de la bile

La bile des patients atteints de Mucoviscidose est rendue visqueuse par des mucoprotéines. Des bouchons muqueux se forment et empêchent l'écoulement du flux biliaire, cet obstacle mécanique aggrave la cholestase (51).

Il existe également un défaut épithélial responsable d'une diminution de la sécrétion des bicarbonates et probablement d'une déshydratation relative entraînant une hyperviscosité de la sécrétion (24).

Les sels biliaires jouent un rôle majeur dans la formation de la bile. Ils sont responsables de l'élimination biliaire des lipides (solubilisation du cholestérol et des lécithines) et sont à l'origine d'une grande partie du flux d'eau (force osmotique) (51).

Chez les patients atteints de Mucoviscidose et de troubles hépatiques, la concentration sérique des sels biliaires est très élevée. Ceci met en évidence l'incapacité du foie à éliminer rapidement les sels biliaires vers le compartiment biliaire (51).

D'autre part, l'atteinte digestive entraîne une malabsorption des acides biliaires et donc une perturbation du cycle entérohépatique qui se traduit par une élimination exagérée des sels biliaires dans les selles. La synthèse exagérée compensatrice du foie et les faibles réserves en taurine de l'organisme concourent à la formation prépondérante d'acides biliaires conjugués à la glycine. D'autre part, un déficit primaire des cellules de la muqueuse intestinale dans l'absorption des acides biliaires a été proposé en raison de la diminution de l'absorption des acides biliaires tauroconjugués par la muqueuse iléale (47).

Cette rupture du cycle entérohépatique est incriminée dans la formation des lithiases biliaires (20). On aura une précipitation du cholestérol du fait de sa mauvaise solubilisation par défaut des acides biliaires dans la vésicule.

3 - 2 - 4 - Conséquences cliniques

*** L'ictère obstructif**

Il est essentiellement observé en période néonatal, c'est un ictère rétionnel d'évolution prolongée mais rare (29). Il est habituellement la conséquence de l'obstruction des voies biliaires par les sécrétions biliaires anormalement épaisses (68).

L'évolution vers un cirrhose n'est pas une conséquence obligatoire.

*** Conséquences de la malabsorption des acides biliaires (A.B.)**

Malabsorption des A.B.

Augmentation de la perte fécale des A.B.	Réduction du pool A.B.	augmentation du rapport	Forme Glycoconjuguée Forme Tauroconjuguée
Diarrhée	Formation de calculs biliaires	diminution de la concentration duodénales des A.B.	⇒ Inhibition de la formation des micelles Malabsorption des lipides Maladie Hépatique

3 - 3 - Utilisation de l'acide urodésoxycholique (U.D.C.A.)

Comme nous venons de le voir les sels biliaires sont responsables de la sécrétion biliaire des lipides et sont à l'origine d'une grande partie du flux d'eau. Tous les sels biliaires n'ont pas la même activité et leur influence sur la sécrétion de l'eau et des lipides varie avec chaque espèce de molécule. Par ailleurs, l'hépatocyte n'a pas la même aptitude pour transporter tel ou tel sel biliaire.

Ainsi les sels biliaires hydrophobes tel le chénodésoxycholate dans l'hépatocyte pourra se traduire par une cholestase et à un stade plus évolué par une cytolysse (cytotoxique). A l'inverse les sels biliaires hydrophiles tel l'urodésoxycholate sont mieux transportés par le foie et sont cholérétiques.

Dans la Mucoviscidose, le foie présente une incapacité à éliminer rapidement les sels biliaires vers le compartiment biliaire. Le chénodésoxycholate représente 46 % du pool des sels biliaires. La bile de ces patients est rendue visqueuse par les mucoprotéines formant des bouchons muqueux. Il convient de proposer une molécule capable :

- de stimuler le flux d'eau pour dégager les canaux biliaires de leurs bouchons muqueux,
- de stimuler la sécrétion hépatocytaire des sels biliaires hydrophobes tel que le chénodésoxycholate qui est cytotoxique.

L'U.D.C.A. remplit ces deux conditions (51).

Ainsi l'utilisation de l'U.D.C.A. chez des patients atteints de Mucoviscidose et présentant tous une cholestase chronique, s'est révélée d'une grande efficacité dans la grande majorité des cas. Les paramètres de cholestase et d'inflammation ont été améliorés de manière significative. Ceci pendant une période thérapeutique de huit mois à un an.

Cependant, il est nécessaire d'évaluer l'effet à long terme du traitement par l'U.D.C.A. sur l'évolution de la fibrose focale biliaire et le développement de la cirrhose multilobulaire au cours de la Mucoviscidose et aussi de définir clairement sa place dans le traitement et la prévention des manifestations hépatiques de la Mucoviscidose.

Elle se présente sous les spécialités URSOLVAN*, DELURSAN*.

F - SCORE DE SHWACHMAN ET KULZYCKI

F - SCORE DE SHWACHMAN ET KULZYCKI

Le score de Shwachman va permettre d'apprécier l'état des malades et leur évolution. Il prend en compte plusieurs paramètres : fonctionnels, cliniques, nutritionnels, pulmonaires. Tous ces paramètres ont été quantifiés et codés.

On considère que le score est excellent entre 100 et 86, devient médiocre à partir de 55 et sévère en dessous de 40.

D'une façon générale, certains éléments sont considérés comme de mauvais pronostic dans la mucoviscidose. En particulier, la maladie est plus grave chez la fille que chez le garçon à partir de l'adolescence. Le pronostic sera d'autant plus mauvais que les atteintes seront multiples, que la radiographie pulmonaire aura rapidement un aspect anormal, que la colonisation à l'expectoration sera multiple, que la croissance staturo-pondérale sera interrompue (42).

SCORE DE SHWACHMAN-KULZYCKI

ETAT	Nombre de Points	Activité	Examen Clinique	Croissance Nutrition	Radio Pulmonaire
Excellent (86 à 100 points)	25 points par case	<ul style="list-style-type: none"> activité normale tolérance à l'effort normale fréquentation scolaire régulière joie de vivre 	<ul style="list-style-type: none"> ne tousse pas pouls et respiration normaux pas de dilatation thoracique pas d'hippocratisme 	<ul style="list-style-type: none"> poids et taille au-dessus de -0.6 DS bon appétit selles d'aspect normal 	<ul style="list-style-type: none"> pas d'emphysème pas d'exagération des opacités bronchiques parahilaires pas d'infiltration, pas d'atélectasie
Bon (71 à 85 points)	20 points par case	<ul style="list-style-type: none"> légère limitation de l'effort parfois passif ou irritable bonne fréquentation scolaire 	<ul style="list-style-type: none"> petite toux sèche de temps en temps pouls et respiration normaux au repos légère dilatation thoracique hippocratisme débutant 	<ul style="list-style-type: none"> poids et taille au-dessus de - 1.2 DS appétit normal selles fréquentes et anormalement molles. 	<ul style="list-style-type: none"> emphysème minime légère accentuation des axes broncho-vasculaires pas d'infiltration, pas d'atélectasie.
Moyen (56 à 70 points)	15 points par case	<ul style="list-style-type: none"> se repose souvent passif ou irritable assez bonne fréquentation scolaire 	<ul style="list-style-type: none"> toux chronique le matin, après l'effort ; pas de toux nocturne pouls et respiration de fréquence un peu trop élevée augmentation du diamètre thoracique, dépression du diaphragme parfois râles ronfants ou sibilants. hippocratisme + 	<ul style="list-style-type: none"> poids et taille au-dessus de - 2 DS maigreux modérée appétit normal selles volumineuses et férides 	<ul style="list-style-type: none"> emphysème modérée hyperclarté pulmonaire exagération des opacités broncho-vasculaires quelques atélectasies localisées parfois infiltrats transitoires
Mauvais (41 à 55 points)	10 points par case	<ul style="list-style-type: none"> activité physique diminuée dyspnée d'effort susceptible, irritable mauvaise assiduité scolaire 	<ul style="list-style-type: none"> toux chronique, productive fréquence du pouls et de la respiration augmentée dilatation thoracique avec déformation hippocratisme ++ cyanose fréquente 	<ul style="list-style-type: none"> poids et taille au-dessus de - 2 DS amyotrophie, maigreux appétit diminué selles malformées, volumineuses, graisseuses, très férides. 	<ul style="list-style-type: none"> emphysème thoracique prononcé silhouette cardiaque étroite parfois atélectasie segmentaire ou lobaire opacités persistantes bulles d'emphysème franche accentuation des axes broncho-vasculaires
Grave (40 et au-dessous)	5 points par case	<ul style="list-style-type: none"> limitation sévère de l'activité dyspnée d'effort et orthopnée inactif impossibilité de fréquenter l'école 	<ul style="list-style-type: none"> accès de toux fréquents, souvent avec vomissements tachypnée et tachycardie thorax dilaté en barillet râles disséminés hippocratisme +++ cyanose 	<ul style="list-style-type: none"> petit, dénutri arrêt de la croissance selles fréquentes et volumineuses prolapsus rectal fréquent 	<ul style="list-style-type: none"> lésions étendues emphysème marqué avec nombreux aspects kystiques infiltrats et atélectasies, lobaires ou étendus broncheectasie et abcès

DEUXIEME PARTIE

CONSEQUENCES DIGESTIVES

A -PATHOGENIE DE LA MALNUTRITION

A - PATHOGENIE DE LA MALNUTRITION

Le phénomène de malabsorption dans la Mucoviscidose est multifactoriel, cependant l'insuffisance pancréatique semble en être le principal facteur (36).

La maldigestion concerne essentiellement les lipides. La digestion des protéines est aussi perturbée, mais de façon moindre, alors que les glucides sont dégradés presque normalement. Ainsi des expériences de privation totale des sécrétions pancréatiques pratiquées chez le chien montrent que le retentissement fonctionnel est surtout propondérant sur l'absorption des lipides. En effet, les lipides sont malabsorbés à 90 %, les protides sont absorbés à 50 % et les glucides à 70 % (35).

A - I - La Digestion des lipides

La digestion des lipides est dépendante de plusieurs facteurs dont le principal reste l'action lipolytique de la lipase pancréatique.

1 - La lipase et la colipase pancréatique

La lipase pancréatique est l'enzyme essentiel de la dégradation des lipides. Elle agit au niveau duodénal transformant les triglycérides en acides gras et en monoglycérides. Son action optimale nécessite la présence de différents paramètres de l'environnement duodénal :

- **La colipase** : Indispensable, c'est un cofacteur de la lipase, également sécrétée par le pancréas. Elle permet à la lipase d'atteindre sa cible : le substrat lipidique recouvert de sels biliaires (15).

- **Le PH duodénal** : Le PH optimum d'action de la lipase doit être compris entre 7 et 8. En dessous de 4, elle est inactivée.

- **Les Sels biliaires** : Sans l'émulsification des lipides par les sels biliaires, l'action lipasique ne peut se faire.

L'atteinte pancréatique dans la Mucoviscidose provoque une diminution de la sécrétion enzymatique et donc en particulier de la lipase et de la colipase. (29). On observe une diminution de leurs activités, de plus accentuée par un environnement duodénal défavorable à savoir une diminution du PH et une quantité et qualité insuffisantes de sels biliaires. Ceci se traduisant par une excrétion exagérée des lipides dans les selles à type de stéatorrhée, par l'apparition de carences en acide gras essentiels et d'une diminution de l'apport énergétique.

2 - Le Bicarbonate de Sodium - PH

La sécrétion de bicarbonate par le pancréas joue un rôle majeur dans la digestion des lipides, en tamponnant le milieu acide duodéal, créant ainsi un milieu favorable à l'action des enzymes pancréatiques et des sels biliaires. Dans la Mucoviscidose, la sécrétion bicarbonatée pancréatique est altérée et ce de façon proportionnelle à la sécrétion enzymatique. A ce phénomène vient s'associer celui de l'hypersécrétion d'acide gastrique constatée chez la plupart des enfants atteints de Mucoviscidose (18). La diminution du PH duodéal relevée chez les patients atteints de Mucoviscidose (36), engendre un milieu défavorable à l'action des enzymes pancréatiques naturels ou ceux apportés par la substitution thérapeutique. D'autre part, on observe une précipitation des sels biliaires à PH acide, accentuant encore la mauvaise dégradation des lipides (69).

3 - Les Sels biliaires

Les acides biliaires sont synthétisés par le foie, puis conjugués à la glycine et à la taurine. Ils sont déversés dans la bile lors des repas au niveau duodéal. Ce sont des tensio-actifs qui vont permettre la formation de micelles lipidiques indispensables à l'action de la lipase et de la colipase (29). Comme nous venons de le voir, ils sont sensibles au PH duodéal qui devrait être compris entre 6 et 8 pour éviter la précipitation des formes glycoconjuguées (69). Ils sont ensuite recyclés grâce au cycle entérohépatique.

Dans la Mucoviscidose, plusieurs études ont mis en évidence une excrétion excessive des sels biliaires dans les selles (29 ; 42), avec pour conséquence la réduction du pool d'acides biliaires circulants. Cette excrétion excessive de sels biliaires serait due en grande partie à une diminution de leur absorption intestinale, un déficit primaire des cellules intestinales quant à leur absorption a été proposé (47).

L'interruption du cycle entérohépatique engendre une synthèse hépatique exagérée compensatrice (29). Dont la conséquence sera une augmentation du rapport glycine/taurine conjugaison, ceci en raison des faibles réserves en taurine de l'organisme. (47). La prédominance des formes glycolates au niveau duodénal accentue la précipitation acide des sels biliaires.

La réduction du pool d'acides biliaires et la précipitation acide duodénal accentuée par la prédominance des acides conjugués à la glycine, entravent la formation des micelles lipidiques et donc l'action de la lipase et donc accroissent la malabsorption des graisses.

4 - Les Lipases extra-pancréatiques - (Lipase linguale)

Chez les patients atteints de Mucoviscidose, la lipase préduodénale peut représenter jusqu'à 90 % de l'action lipolytique et être responsable de l'hydrolyse de 15 % des graisses alimentaires (69 ; 45). Il n'existe pas d'augmentation compensatrice de son activité.

5 - La Phospholipase A2

Elle est sécrétée sous forme inactive dans le suc pancréatique, puis activée par la trypsine. Elle hydrolyse les phospholipides. Dans la Mucoviscidose son taux est pratiquement nul, la présence des phospholipides non hydrolysés gêne l'assimilation des acides gras, du cholestérol et des acides biliaires (69).

A - II - La Digestion des Protides

La dégradation des protides alimentaires est sous la dépendance des enzymes protéolytiques du pancréas : les endopeptidases avec la trypsine, chymotrypsine, l'élastase, la collagénase et les exopeptidases avec les carboxy et amino-peptidases.

Dans la Mucoviscidose, le déficit de la sécrétion pancréatique provoque une insuffisance de digestion et d'absorption des protéines (15 ; 36). Cette malabsorption peut aller jusqu'à 50 % de l'apport protéique (35). Elle se traduit par une excrétion excessive d'azote dans les selles à type de créatorrhée (45).

D'autre part, des troubles de l'absorption intestinale participent vraisemblablement à la mauvaise utilisation des protides alimentaires, car certaines études ont mis en évidence une altération du transport transmembranaire de certains acides aminés (36 ; 45).

Il existe peu de manifestations cliniques de malnutrition protéique. Chez le nourrisson, des cas de malnutrition sévère peuvent être observés sous forme d'hypoprotidémie avec oedème et anémie (58). Chez le grand enfant l'hypoalbuminémie peut se voir, elle est souvent liée à l'insuffisance respiratoire (14).

La présence dans la lumière intestinale d'une grande quantité de protéines non digérées semble jouer un rôle important dans la maldigestion des lipides. En effet, il apparaît qu'il existe une compétition entre la lipase et les protéines au niveau de l'interface huile/eau (69).

A - III - La Digestion des Glucides

D'une manière générale, les polymères du glucose sont bien absorbés, car on admet une bonne compensation du défaut d'amylase pancréatique grâce aux enzymes salivaires ou intestinales. L'amylase salivaire et l'activité dissacchidasique intestinale qui ne sont pas touchées jouent un rôle compensateur important. Cependant, il existe une diminution de l'activité lactasique intestinale sans pour autant qu'elle provoque une intolérance au lactose. A l'inverse les autres dissaccharidases, la maltase et l'invertase ont une activité normale ou même augmentée au niveau de la muqueuse jéjunale (14).

Cependant, la muqueuse (production excessive du mucus anormalement épais) et la modification de la flore intestinale s'accompagnent d'éléments évoquant une fermentation, qui a tendance à entraver l'appétit et donc à une diminution de l'apport énergétique (45).

B - LES CARENCES SPECIFIQUES

B - LES CARENCES SPECIFIQUES

B - I - Augmentation des besoins énergétiques

De nombreux facteurs concourent au déséquilibre de la balance énergétique, la malabsorption n'apparaît plus comme la seule cause de malnutrition.

1 - La Déperdition digestive

Les troubles nutritionnels sont dominés par l'insuffisance pancréatique mais aussi par une déficience des sels biliaires et l'altération des fonctions d'absorption intestinale (32). Du fait de cette déperdition digestive, les besoins sont nettement supérieurs chez les enfants atteints de Mucoviscidose, l'apport calorique devra être nettement supérieur : 50 % de plus que l'apport calorique normal pour l'âge (13).

2 - Les complications pulmonaires

Toute complication pulmonaire diminue l'efficacité de la ventilation nécessitant une augmentation du volume minute. Cette augmentation du travail respiratoire nécessaire au maintien du volume minute crée un besoin énergétique supplémentaire (68).

D'autre part, les infections des bronches augmentent la production d'un crachat purulent, qui avalé interfère avec l'assimilation des calories, provoque une sensation de satiété au niveau de l'estomac diminuant l'appétit.

De plus ces crachats contiennent des immuns complexes, dont la présence aura pour conséquence une sécrétion accrue de mucus adhérent créant une barrière supplémentaire à l'absorption des aliments (68).

3 - Défaut primitif cellulaire

Une étude de SHEPERD and Al, portant sur la consommation d'énergie mesurée chez neuf enfant atteints de Mucoviscidose, sans atteinte pulmonaire, a montré que la consommation moyenne était supérieure à 25 % de celle espérée en fonction de l'âge et du poids, ceci sans relation avec l'affection pulmonaire et avec la présence ou non d'insuffisance pancréatique (36).

SHAPIRO and Al ont suggéré que le déficit primaire de la Mucoviscidose impliquait le N.A.D.H. mitochondrial (Nicotinamide Adénine Dinucléotide Déhydrogénase). Ce complexe enzymatique joue un rôle important dans le métabolisme énergétique et le maintien de la balance électrolytique cellulaire (68).

Nous avons déjà vu que le déficit primaire de la Mucoviscidose concernait l'imperméabilité membranaire au chlore. L'augmentation de l'énergie consommée pour maintenir l'osmolarité cellulaire pourrait être responsable de l'élévation de la consommation totale d'énergie (36).

4 - Diminution de la prise énergétique

Pendant les premières années de vie, on observe chez les nourrissons une prise alimentaire très importante. Cependant cette boulimie fréquente fait suite l'anorexie.

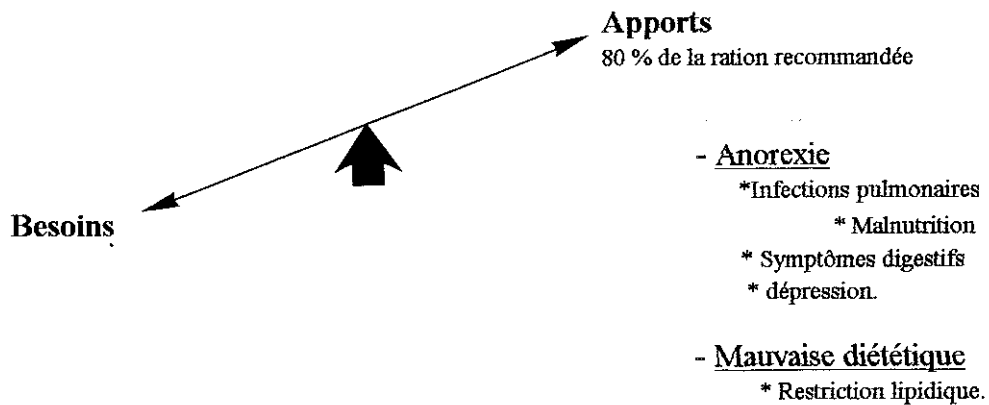
- Malabsorption - Déperdition digestive

- * Insuffisance pancréatique,
- * Anomalies intestinales,
- * Carence en sels biliaires.

- Maladie Pulmonaire

- * Augmentation du travail pulmonaire.

- Déficit primaire cellulaire



Déséquilibre de la Balance énergétique

En effet, il est prouvé que l'enfant atteint de Mucoviscidose ne consomme que 80 % de la ration recommandée chaque jour (29 ; 32 ; 58).

Les raisons de cet apport alimentaire faible sont multiples :

- Les recommandations diététiques ne sont pas toujours suivies ou parfois même ignorées. Certains patients réduisent encore leur apport lipidique diminuant ainsi leur prise calorique (les graisses étant la source la plus importante d'énergie) (49). D'autres utilisent les régimes alimentaires à base de protéines hydrolysées et de graisses à chaîne moyenne de palatabilité médiocre et concourent à la diminution de la prise énergétique.

- La limitation de l'appétit peut être également la conséquence des complications de la maladie :

* les infections pulmonaires,

* les manifestations digestives comme le syndrome obstructif distal responsable de douleurs abdominales, le reflux gastro-oesophagien parfois accompagné de vomissements, des symptômes de fermentation (36).

* le penchant dépressif souvent présent dans cette maladie.

5 - Apport énergétique recommandé

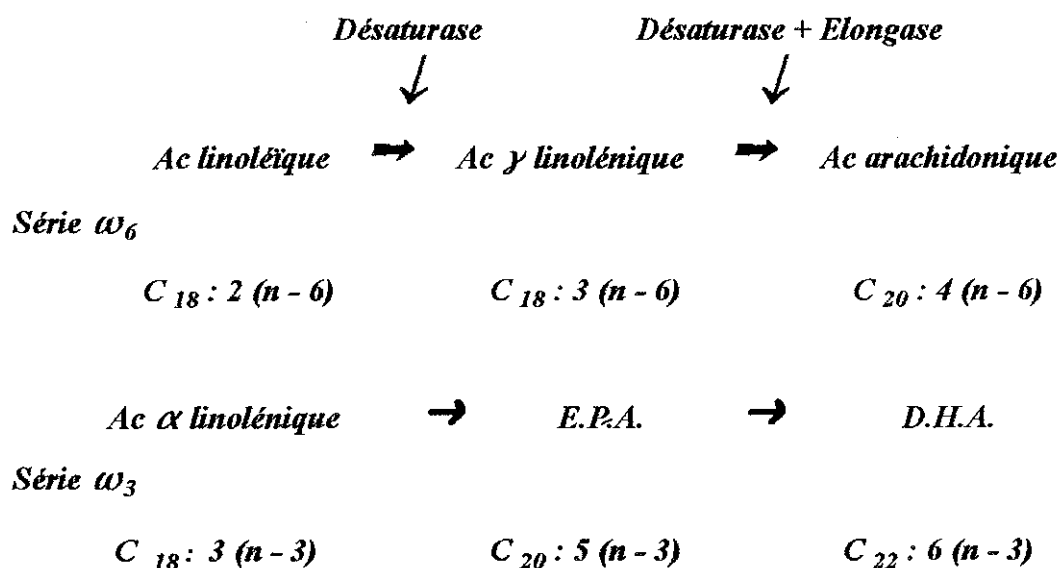
Actuellement, il est admis que l'apport énergétique souhaitable chez les patients atteints de Mucoviscidose doit être supérieur à la normale (68).

Les recommandations placent la ration entre 120 et 150 % de la ration habituellement recommandée en fonction de l'âge et du sexe (36 ; 32).

Récemment COREY a démontré qu'une intervention nutritionnelle vigoureuse normalise la croissance des enfants et des adolescents atteints de mucoviscidose (58 - 36).

B - II - Carence en acides gras essentiels (A.G.E.)

Les A.G.E. sont des acides gras polyinsaturés qui ne peuvent être synthétisés par l'organisme. Il s'agit de l'acide linoléïque et de l'acide α linoléinique.



Ils participent à la composition des membranes cellulaires de certains enzymes et de façon générale aux lipoprotéines.

Il existe peu de manifestations connues dues à une déficience en A.G.E., sauf si le malade reçoit un régime totalement dépourvu en A.G.E.. Le syndrome de privation se caractérise alors par un retard de croissance, des troubles cutanés et par une susceptibilité aux infections.

L'analyse de la composition du plasma en acides gras chez les patients atteints de Mucoviscidose met en évidence une diminution du taux d'A.G.E. et une augmentation des acides saturés comme les acides oléique, stéarique et palmitique (58). Ce profil correspond à celui des carences d'apport.

La malabsorption seule n'explique pas le taux anormal des acides gras observé dans la Mucoviscidose. On observe en effet des valeurs anormales chez des sujets apparemment indemnes sur le plan digestif (45). Une partie de l'acide linoléique est probablement utilisé à des fins énergétiques avec les mêmes effets que ceux dus à une carence d'apport. D'après VAN HUBBARD (65), l'apport calorique relatif à la dépense calorique semble être un facteur important.

Bien que discuté, cette carence en A.G.E. serait un facteur aggravant de l'atteinte pulmonaire.

L'abaissement des prostaglandines PGE 2 issues du métabolisme des A.G.E., apparaît en cause dans les troubles de la motricité pulmonaire. D'autre part, une modification qualitative des membranes cellulaires serait une source possible de perturbation de certains transports transmembranaires, comme celui de l'oxygène au niveau des globules rouges par exemple.

B - III - Carences Vitaminiques

1 - Les Vitamines liposolubles

La mauvaise digestion des lipides entraîne la malabsorption des Vitamines liposolubles A , D , E , K au niveau du duodénum.

1 - 1 - La Vitamine A ou Rétinol

Le déficit en Vitamine A circulante apparaît dans plus de 50 % des cas et cela *précocément* chez le nourrisson atteint de Mucoviscidose.

A la malabsorption s'ajoute un trouble métabolique au niveau hépatique portant sur la synthèse des protéines dont le Rétinol Binding Protein (R.B.P.) (45). Ainsi une augmentation du taux hépatique de vitamine A, correspondant à une déficience au niveau de son transport par la R.B.P. a été décrite (58) dans la Mucoviscidose.

Le Rétinol joue un rôle dans la différenciation des tissus épithéliaux (kératinisation, glande sébacée), dans la synthèse protéique (croissance cellulaire, sécrétion du mucus, stimulation immunitaire). Le Rétinol est le support universel de la vision, il participe à la formation du pourpre rétinien, récepteur de la lumière pour la vision crépusculaire. (7). L'hypovitaminose A retentit sur le maintien des barrières épithéliales notamment au niveau des bronches où le déficit s'accompagne d'une métaplasie squameuse, d'une disparition des cils, et d'une sécrétion purulente.

La carence en Vitamine A peut donc aggraver les lésions épithéliales bronchiques de la maladie (45).

D'autre part, des signes oculaires ont été rapportés chez des patients atteints de Mucoviscidose à type de Xérophtalmie, altérations de la cornée, de la vision nocturne (58).

Il existe une *relation entre un état de carence* apparente *et le Zinc*. Il a été suggéré qu'une déficience en Zinc pouvait jouer un rôle dans une moins bonne mobilisation de la Vitamine A stockée par le foie. Cependant, la supplémentation en Sulfate de Zinc (100 mg/jour), sur une courte période, n'a pas entraîné d'amélioration du statut en Vitamine A (17). Aussi est-il généralement conseillé d'apporter régulièrement des doses importantes de Vitamine A, de 7 000 à 12 000 UI/Jour, adaptées en fonction des bilans sanguins itératifs (17).

Il semble préférable de réaliser cet apport sous forme d'injections de solutions aqueuses, mieux résorbées que les solutions huileuses (7).

1 - 2 - La Vitamine D

La Vitamine D intervient essentiellement au niveau de la croissance, du métabolisme des os et des muscles et de la régulation du phosphore et du calcium dans l'organisme.

Les mesures du taux de 25 OH Vitamine D chez les patients atteints de Mucoviscidose sont variables. Le dosage met en évidence chez 36 % des malades une diminution relative du taux sérique par rapport aux témoins, avec une hyperparathyroïdie et une ostéopénie (17). Les signes de rachitisme sont cependant exceptionnels en comparaison des carences en Vitamines A et E. L'ostéoporose nutritionnelle constatée chez quelques adolescents pourrait être en partie la conséquence d'une carence relative en Vitamine D (45).

Ces phénomènes doivent inciter à prescrire des doses suffisantes de Vitamine D, de l'ordre de 1 000 à 2 000 UI/jour, associées à un contrôle trimestriel du taux de 25 OH D. (17)

1 - 3 - La Vitamine E

L'absorption de la Vitamine E ou α tocophérol nécessite une sécrétion biliaire et pancréatique normale, en son absence l'absorption devient nulle. On conçoit donc que puissent exister des carences dans la Mucoviscidose (4).

En effet, il a été retrouvé un déficit en tophérol chez la majorité des patients atteints de Mucoviscidose. La traduction de ce déficit reste le plus souvent biologique. Néanmoins, le faible taux sérique de Vitamine E entraîne une sensibilité accrue des globules rouges à l'oxydation, des modifications dans la composition des membranes cellulaires et dans le mécanisme de régulation des prostaglandines (6).

La symptomatologie n'est donc pas fréquente, elle apparaît uniquement lorsque la carence est sévère et prolongée. Les risques hématologiques et neurologiques d'une carence prolongée justifient la prescription d'apport de 4 à 10 mg/kg/jour entéraux ou parentéraux (17). La voie per os semble aussi efficace que l'apport par voie parentérale où on a rencontré des phénomènes inflammatoires et d'allergie générale.

Les besoins en Vitamine E sont en outre liés à la teneur en un oligo-élément essentiel : Le Sélénium. Certaines actions physiologiques ou métaboliques sous la dépendance de l'activité vitaminique E ne se réalisent qu'en présence de Sélénium (4).

1 - 4 - La Vitamine K

La Vitamine K est indispensable à la synthèse hépatique de différents facteurs de la coagulation : la prothrombine (II), la proconvertine (VII), le facteur anti-hémophilique B (IX), le facteur Stuart (X).

Chez le nourrisson atteint de Mucoviscidose, il existe un risque accru de carence en Vitamine K, , non seulement à cause de la malabsorption de la Vitamine K 1, mais aussi par une insuffisance de la flore intestinale accentuée par le traitement antibiotique altérant ainsi la synthèse endogène de Vitamine K 2 (7).

Ce déficit en Vitamine K expose à des risques hémorragiques importants qui justifient une supplémentation par injections régulières de 3 à 5 mg de vitamine tous les trois mois. Avec des contrôles biologiques itératifs surtout si les enfants ont reçu une cure d'antibiotiques (17).

Les effondrements du taux de prothrombine sont cependant rares sauf en cas de cirrhose associée et ou de traitement antibiotique prolongé (45).

2 - Les Vitamines hydrosolubles

Il est habituellement admis que toutes les vitamines hydrosolubles sont correctement absorbées au cours de la Mucoviscidose, à l'exception de la Vitamine B 12. Une étude récente a cependant mis en évidence un déficit en Vitamine B 6 qui serait lié aux troubles hépatiques.

La malabsorption de la Vitamine B 12 est le facteur essentiel, peut être par défaut d'un ligand sécrété par le pancréas. Une résection intestinale à la suite d'un iléus méconial peut entraîner un déficit acquis en Vitamine B 12. Sous opothérapie son taux plasmatique est satisfaisant dans la majorité des cas. Cependant, certaines équipes préfèrent compléter l'apport alimentaire par une charge trimestrielle de 0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ de vitamine B 12. Ceci permettant le maintien des taux plasmatiques normaux (17) Des commentaires identiques peuvent être faits sur la biotine et les folates.

B - IV - Le besoin hydrominéral

1 - Le besoin en eau

Presque toutes les complications de la Mucoviscidose sont causées par une clearance anormale du mucus. L'eau est la substance la plus importante qui peut être utilisée pour changer les propriétés de viscosité et d'élasticité du mucus d'après W. MILLER.

Au cours de la Mucoviscidose, il existe des pertes excessives occasionnées par les diarrhées chroniques, les états fébriles, et les complications pulmonaires. Ces dernières entraînant une diminution de l'efficacité de la ventilation, nécessitent une augmentation du volume minute ce qui provoque des pertes respiratoires d'eau et nécessite une augmentation de prise d'eau.

Les prescriptions diététiques pour tous les patients devraient inclure l'eau de façon à éviter tous risques de déshydratation (68).

2 - Les besoins en sodium

La perte excessive de sel dans la sueur doit être considérée comme très proche du déficit primaire (68).

Il y a plusieurs années des cas de déshydratation sévère aiguë hyponatrémique à la suite de coups de chaleur ont été décrits chez les enfants atteints de Mucoviscidose. La faible teneur en sel des préparations lactées diététiques pourraient être la cause de déplétions sodées observées chez le nourrisson (40).

Il semble préférable d'apporter une quantité de sel suffisante. Les besoins en sodium sont de 25 à 30 mmol/24 heures, cela correspond à un apport de NaCl de 2 g/jour pour le nourrisson et de 4 g/jour chez le grand enfant (29).

3 - Les besoins en Calcium - Phosphore et Magnésium

Ces trois sels minéraux jouent un rôle important dans la minéralisation osseuse. La malabsorption des lipides affecte de façon variable leur assimilation.

Bien que plusieurs études aient trouvé des taux plasmatiques normaux, une évaluation de ces trois paramètres semble nécessaire au vu de la fréquence de la déminéralisation osseuse.

B - V - Déficit en oligo-éléments

On insiste surtout sur la carence en Fer, Zinc et Sélénium.

1 - Le Fer

La situation concernant la sédérémie et la réserve en fer des patients atteints de Mucoviscidose a été discutée. Certains auteurs rapportant des taux normaux de fer et d'autres des carences en Fer chez les patients atteints de Mucoviscidose.

L'insuffisance pancréatique et le PH acide duodéal devrait favoriser l'absorption du fer alors que les extraits pancréatiques ont un effet contraire (58).

Les besoins en Fer ont été évalués autour de 2 mg/kg/jour pour assurer un taux plasmatique de fer et de ferritine dans les limites de la normale (17).

2 - Le Zinc

Il joue un rôle important dans la croissance, le métabolisme et la Vitamine A et dans celui des prostaglandines. Il a été trouvé des valeurs très abaissées dans la Mucoviscidose, il est donc préférable de supplémenter les patients avec 1 mg/kg/jour de Sulfate de Zinc (17).

3 - Le Sélénium

Un déficit en sélénium a été mis en évidence au niveau sérique.

Comme nous l'avons vu le sérénum intervient dans l'activité vitaminique E. La Vitamine E agit en effet en synergie avec la peroxydase du glutathion : sélénotéine du

cytosol. La fonction essentielle de l'ensemble anti-oxydant : Vitamine E - Sélénium - Glutathion est la protection des membranes cellulaires (4).

Pour couvrir les besoins, les apports conseillés en Sélénium sont de l'ordre de 10 μ g/kg/jour.

Il apparaît nécessaire de maintenir un taux correct en Fer, Zinc, Sélénium du fait du lien qui existe entre leur statut et les systèmes de défense contre les infections (17).

***C - INTER-RELATIONS ENTRE L'ETAT
PULMONAIRE ET L'ETAT NUTRITIONNEL***

C - INTER-RELATIONS ENTRE L'ETAT PULMONAIRE ET L'ETAT NUTRITIONNEL

A l'heure actuelle, les relations entre l'état nutritionnel et la fonction pulmonaire ne sont pas clairement définies.

Plusieurs études ont établi des corrélations entre la détérioration de la fonction respiratoire et le mauvais état nutritionnel. Même si le pronostic de la maladie reste fixé par le degré de l'atteinte pulmonaire, la malnutrition apparaît comme un facteur de complication extrêmement important chez les patients ayant des problèmes chroniques (46).

L'état nutritionnel d'après GASKIN aurait une incidence sur le pronostic de survie. D'autres études sont nécessaires pour confirmer cette relation et aussi pour expliquer les mécanismes par lesquels la nutrition peut influencer la fonction pulmonaire et la survie (26).

Néanmoins à l'heure actuelle, l'hypothèse prévalente postule que l'état nutritionnel est dépendant des altérations de la fonction respiratoire mais aussi inversement (26).

Les facteurs pouvant participer à la constitution d'un état de malnutrition sont multiples. Cependant, il existe une corrélation entre l'aggravation rapide de la fonction respiratoire et l'apparition d'un état de malnutrition qui à son tour va retentir sur la fonction pulmonaire.

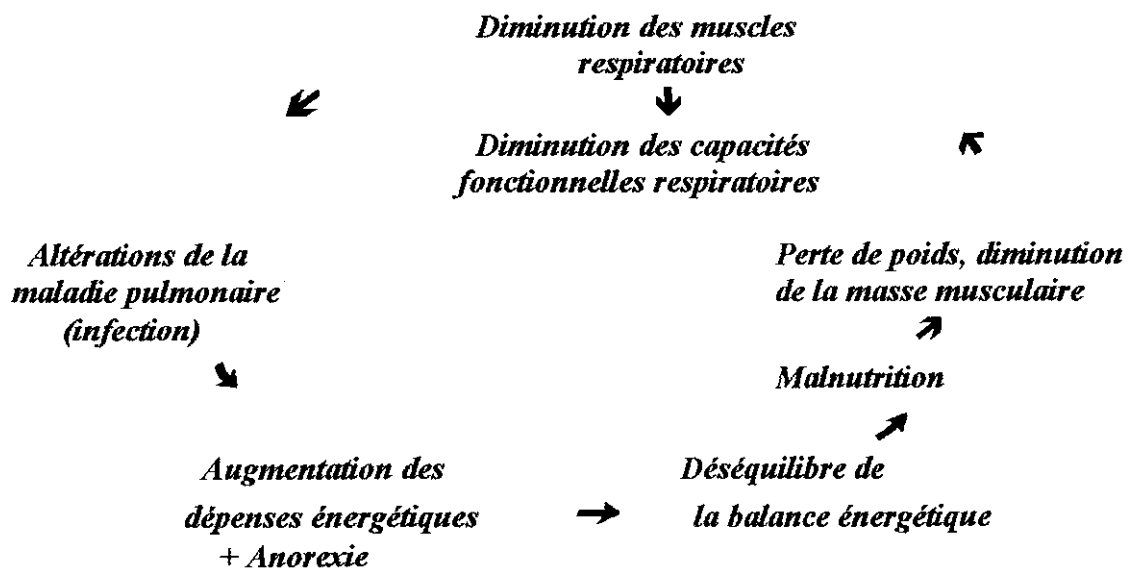
En effet, l'aggravation de la maladie pulmonaire entraîne une augmentation des dépenses énergétiques liées d'une part à l'hypercatabolisme dû à l'infection et d'autre part à une augmentation du travail des muscles respiratoires. Le point critique est atteint lorsque le patient ne parvient plus à absorber un apport calorique suffisant pour maintenir la balance

énergétique. Il est atteint d'autant plus rapidement qu'il apparaît dans ces conditions un état d'anorexie (45).

LANDS et ses collaborateurs ont comparé la fonction pulmonaire plus précisément la force du muscle respiratoire. Chez des patients atteints de Mucoviscidose avec une atteinte respiratoire et un état de dénutrition avec des groupes témoins sains, des groupes dénutris sans atteinte pulmonaire. La conclusion de leur étude a été que la malnutrition pouvait entraîner une diminution de la vigueur du muscle respiratoire (39).

L'explication proposée pour ces phénomènes est que la malnutrition entraîne une perte de poids corporelle aux dépens tout d'abord des réserves graisseuses puis de la masse maigre.

Il s'en suit une déperdition musculaire progressive qui va toucher entre autres les muscles respiratoires, provoquant une diminution des capacités fonctionnelles respiratoires. Cette altération de l'appareil respiratoire comme nous venons de le voir va retentir à son tour sur la nutrition. On va vers un cycle vicieux, le taux de survie chute alors brutalement (45).



Ce risque évolutif a motivé la mise en place de techniques d'assistance nutritionnelle. Il s'agit le plus souvent d'une nutrition entérale à débit constant nocturne par sonde nasogastrique. Les résultats nutritionnels sont unanimement considérés comme remarquables. A court terme, la nutrition entérale améliore le score de Shwachman sans modifier les paramètres ventilatoires. A plus long terme, la seule supplémentation orale améliore le score de Shwachman et paraît diminuer la fréquence des infections (55). Rappelons que certaines carences nutritionnelles (en protéines, acides gras, vitamines et oligo-éléments) altèrent les fonctions immunitaires.

Cependant d'après l'expérience Danoise, le meilleur moyen de lutter contre l'apparition d'une dénutrition reste la prévention des infections respiratoires par des cures d'antibiotiques au long cours (45).

D - LE TRAITEMENT

D - LE TRAITEMENT

D - I - L'opothérapie substitutive

La majorité des patients atteints de Mucoviscidose (85 à 90 %) présentent une insuffisance pancréatique externe. Même si le déficit porte sur l'ensemble de la sécrétion pancréatique externe, sur le plan fonctionnel les troubles sont principalement dus à une carence en activité lipasique et à un défaut en bicarbonates (42), se traduisant essentiellement par une malabsorption des graisses. La compensation de l'insuffisance pancréatique exocrine est un élément important de l'assistance nutritionnelle de ces enfants.

Etant donné que la malabsorption des graisses est considérée comme la conséquence majeure de l'insuffisance pancréatique exocrine, il paraît logique de tenir essentiellement compte de la teneur en Lipase des différents produits et de la capacité de ceux-ci à la libérer dans un milieu favorable à son activité.

Un pas décisif a été franchi, par la mise sur le marché des nouvelles formes galéniques d'extraits pancréatiques protégés, qui ont permis de révolutionner l'attitude diététique chez les mucosviscidosiques (54). Ces nouveaux produits répondent à différents impératifs permettant d'obtenir, au niveau duodénal une forte activité enzymatique :

- protection de la lipase au cours de la traversée gastrique, car elle est détruite à PH < à 4 (enrobage gastro-résistant) ;

- dimension du produit permettant une répartition homogène dans le bol alimentaire et donc améliorant la diffusion rapide de l'activité enzymatique (micro-comprimés ou micro-gélules) ;

- assurer la solubilisation du revêtement gastrorésistant dès que les conditions de PH du milieu permettent l'action de la lipase (dissolution nulle à PH < à 5,5).

Les nouvelles formes galéniques que sont des gélules contenant des microgranules ou des micro-comprimés gastrorésistants répondent donc à ces différents impératifs. Parmi les produits commercialisés en FRANCE, on trouve ALIPASE* (Laboratoire CILAG), CREON* (Laboratoire LTM), EUROBIOL 25000* (Laboratoire EURORGA).

1 - Composition de ces différents produits (Vidal 1993) (66)

	Principe actif	Activité Lipasique	Activité protéolytique	Activité amylolytique
ALIPASE *	<i>Pancréalipase 234,24 mg/gélule</i>	<i>7 500 UI</i>	<i>600 UI</i>	<i>5 800 UI</i>
CREON *	<i>poudre pancréas origine porcine 300 mg/gélule</i>	<i>12 000 UI</i>	<i>700 UI</i>	<i>12 000 UI</i>
EUROBIOL 25 000 *	<i>poudre pancréas porcine 237 à 307 mg/gélule</i>	<i>25 000 UI</i>	<i>1 250 UI</i>	<i>22 500 UI</i>

2 - Le sort du médicament

La présentation de ces trois produits leur permet de ne pas être détruits dans l'estomac, d'être libéré dans le duodéno-jéjunum et assure une répartition homogène dans le bol alimentaire.

Pour ALIPASE*, la dissolution est nulle à PH < à 5,5, et le délitement est maximum à PH 6,8. Les activités enzymatiques maximales apparaissent entre trente et quarante cinq minutes après administration orale.

Pour CREON*, il est stable en milieu gastrique pour un PH < à 6.

La libération des activités enzymatiques est :

- à PH 6 de 75 à 100 % en une heure,
- à PH 6,8 de 100 % en trente minutes,
- à PH 8 en milieu duodéal, totale en quinze minutes.

Pour EUROBIOL 25 000 *, il reste stable en milieu acide pour un PH < à 5,5 puis il se délite à PH croissant.

Le rapport Lipase/Protéase est élevé pour tous ces produits, ceci pour préserver la Lipase de l'inactivation protéolytique.

3 - Posologie

Pour parvenir à un rétablissement d'une digestion et d'une absorption lipidique de bonne qualité, on considère qu'il faut apporter in situ 18 à 30 000 unités de lipase par repas au niveau du duodénum.

Le dosage des enzymes est individuel, la suffisance pancréatique étant déterminée par la quantité et la nature des graisses dans les selles (68). La posologie est donc directement fonction de la stéatorrhée et des apports alimentaires, tant au niveau qualitatif qu'au niveau quantitatif.

♦ Chez le Nourrisson :

Les enzymes doivent être données avec tous les types de lait incluant les formules pré-digérées et le lait humain (61). Les capsules devront être ouvertes, les microsphères pourront être mélangées avec un véhicule non alcalin tel que du jus d'orange par exemple, ceci pour éviter un délitement prématuré (66).

La supplémentation pancréatique doit être déterminée sur une base individuelle pour débiter la thérapie la dose de base peut être de 1 000 à 2 000 UI de Lipase pour 120 ml de nourriture, elle sera ensuite ajustée en fonction de la croissance et de la caractéristique des selles (61).

Si un nourrisson a besoin de plus de 4 000 UI/120 ml de nourriture, il faudra rechercher la présence possible d'une autre étiologie associée de la malabsorption (comme l'intolérance au Lactose).

L'administration devra avoir lieu au cours de chaque repas. La posologie sera moyenne pour chaque spécialité :

- ALIPASE* : 1 à 2 gélules au début des repas,
- CREON* : 1 à 2 gélules / jour, on peut augmenter jusqu'à 4 gélules en fonction du chiffre de stéatorrhée,
- EUROBIOL 25 000* : 2 gélules/jour, il faudra donner des doses progressives car en raison de la forte teneur en Lipase, on peut avoir des risques de constipation sévère en cas de surdosage (66).

♦ Chez l'Enfant

Si l'enfant ne peut avaler les gélules, on pourra retirer les microgranules des capsules et les mélanger avec des compotes, yaourts, du riz, etc... Cependant, elles ne doivent ni être croquées, ni mâchées car cela détruirait la protection gastro-résistante et de plus révélerait le mauvais goût des enzymes. (32).

La posologie moyenne pour chaque spécialités est :

- ALIPASE* : 1 à 2 gélules au début des repas,

- CREON* : -

* Avant cinq ans : 2 à 4 Gélules/jour,

* Cinq à dix ans : 4 à 6 Gélules/jour,

* Après dix ans : 6 à 8 Gélules/jour.

Pour chaque tranche d'âge, la posologie peut être augmentée en fonction de la stéatorrhée, sans dépasser 8 Gélules/jour.

- EUROBIOL 25 000* : 4 Gélules/jour.

♦ Chez L'adulte

La posologie moyenne pour chaque spécialité est :

- ALIPASE* : 2 à 3 Gélules à chaque repas,

- CREON* : 6 à 9 Gélules/jour,

- EUROBIOL* : 6 Gélules/jour.

Il est clair que seule une adaptation posologique, effectuée à la demande permettra d'obtenir un équilibre digestif optimal chez chaque patient

Dans les cas de gastrectomie, il est également recommandé d'ouvrir les gélules.

4 - Limites

L'utilisation des extraits pancréatiques protégés constitue un réel progrès dans la prise en charge de la Mucoviscidose. Ils permettent d'obtenir une meilleure prise de poids grâce en particulier à l'augmentation de la prise des lipides et donc des calories, et ceci en ayant des caractéristiques de selles meilleures (32).

Cependant, il existe un certain nombre de patients qui répondent de façon insuffisante, chez lesquels, on n'arrive pas à diminuer la stéatorrhée même avec des doses élevées d'enzymes pancréatiques. Ceci se produit en particulier chez les malades qui ne peuvent pas produire une sécrétion bicarbonatée adéquate pour activer les enzymes gastro-protégés (61). Il faudra alors associé un traitement à visée anti-acide.

D - II - Thérapeutique à visée anti-acide

Comme nous l'avons déjà dit, certains patients présentent une absorption insuffisante des lipides alimentaires, et ce malgré des doses importantes d'enzymes pancréatiques. Ainsi-a-t-on essayé d'améliorer l'action de l'opothérapie et des sels biliaires en diminuant l'hyperacidité gastrique.

1 - Le bicarbonate de sodium et les anti-acides

Le bicarbonate et l'hydroxyde d'aluminium ont fait la preuve de leur efficacité, en faisant progresser l'absorption des graisses alimentaires de 70 à 75 %. (33). Ces produits doivent être absorbés en début du repas pour maintenir le PH gastrique au-dessus de 4 le plus longtemps possible. Il est à noter que la prescription de bicarbonate n'est pas sans danger lorsque la détérioration de la fonction cardio-respiratoire est patente.

2 - Les anti-H₂

L'utilisation de cimétidine a donné des résultats inconstants (28). Leur faible efficacité sur l'absorption des graisses est certainement due au fait que la suppression de la sécrétion acide est incomplète pendant les repas (3).

Ces médicaments, s'ils sont employés doivent être absorbés 30 à 45 minutes avant les repas pour que leur effet se fasse sentir pendant la digestion (32). Ce type de prescription ne doit pas être banalisée car les effets secondaires des traitements de longue durée par les anti H₂ ne sont pas connus chez les enfants (32).

Une telle adjonction, outre que les effets indésirables sont assez nombreux ainsi que les interactions médicamenteuses, n'est justifiée que dans les troubles de maldigestion non contrôlés par la diététique et les extraits pancréatiques (28).

D - III - Autres thérapeutiques

La meilleure connaissance de la physiopathologie de la malabsorption et l'efficacité insuffisante des extraits pancréatiques ont ouvert la voie à des tentatives visant à améliorer l'efficacité de ces produits.

L'addition d'un détergent synthétique, le tween 80 aux microsphères des préparations, comme un substitut possible des acides biliaires n' a pas permis d'améliorer l'absorption lipidique. L'excrétion des sels biliaires est restée pratiquement inchangée sous traitement, la cause de cet échec revient peut-être au PH duodéal trop bas (3).

Comme l'absorption des nutriments peut être empêchée par le mucus épais et collant étalé sur la muqueuse intestinale, l'utilisation d'une substance mucolytique : N - acétylcystéine comme adjuvant apparaissait comme une approche intéressante. La N - acétylcystéine qui est utilisée de façon extensive pour diminuer la viscosité du mucus au niveau des voies aériennes n'a pas donné une augmentation significative de l'absorption des graisses (3).

D - IV - La supplémentation

1 - En taurine

La taurine est un acide aminé qui participe à la conjugaison des sels biliaires au même titre que la glycine. Dans la Mucoviscidose comme nous l'avons déjà dit, il existe un déséquilibre dans cette conjugaison, avec une diminution importante de la quantité de sels biliaires liés à la taurine du fait de sa faible réserve dans l'organisme (47). On sait que les acides biliaires s'ils sont conjugués à la glycine précipitent plus facilement en PH acide que s'ils sont conjugués à la taurine.

Certains auteurs estiment que l'administration de 30 à 40 mg/kg/jour de taurine normalise la composition de la bile, diminue les pertes fécales d'acides biliaires, augmente le pool des acides biliaires et améliore la solubilisation des lipides hydrolysés (29). Cependant ce bénéfice n'est pas toujours général chez les enfants atteints de Mucoviscidose.

Ainsi une étude conduite par GEOFFREY et COLL conclut à une absence d'efficacité de la supplémentation en taurine quant au coefficient d'absorption des graisses (63).

De ce fait la supplémentation en taurine doit être administrée de façon individuelle, en particulier chez les patients présentant une sévère malabsorption, où son efficacité est souvent observée.

2 - En vitamines

Nous allons voir ici un récapitulatif des apports vitaminiques recommandés dans la Mucoviscidose (17 ; 7 ; 45).

<i>Vitamine A</i>	:	7 000 à 12 000 UI/jour
<i>Vitamine D</i>	:	1 000 à 2 000 UI/jour
<i>Vitamine E</i>	:	4 à 10 mg / kg / jour
<i>Vitamine K</i>	:	3 à 5 mg tous les trois mois
<i>Vitamine B₁₂</i>	:	0,4 µg / kg / jour tous les trois mois.

On va apporter ces vitamines grâce à des solutés polyvitaminiques tels que UVESTEROL*, ALVITYL*, HYDROSOL POLYVITAMINE* ROCHE.

La quantité de ces solutés en vitamine E étant insuffisante pour couvrir les besoins, on pourra associer du tocophérol par exemple dans EPHYNAL* (100 mg/comprimés).

Composition des différents solutés polyvitaminiques (66) :

- UVESTEROL* : Vitamine A, D, E, C ;
- ALVITYL* : Vitamine A₁, B₁, B₂, B₅, B₆, B₈, B₁₂, C, D₃, E, PP
- HYDROSOL* ROCHE : A, E, D, B₁, B₂, B₅, B₆, PP, C.

Un contrôle biologique doit être réalisé régulièrement.

3 - En Oligo-éléments

Le maintien du statut en oligo-éléments est obtenu par la prescription d'une préparation réalisée par la pharmacie centrale des hôpitaux.

Composition de la préparation R.D.R.

Chlorure de fer, Sulfate de Zinc, Sulfate de Cuivre, Fluorure de Sodium, Molybdate de Sodium, Sulfate de Manganèse, Iodure de Sodium, Sélénite de Sodium, Chlorure de Chrome.

Elle correspond en moyenne au déficit observé chez les enfants atteints de Mucoviscidose. La posologie étant de une ampoule pour 10 kg.

4 - Supplémentation en acides gras essentiels (AGE)

Comme nous l'avons observé précédemment, un déficit en AGE circulants, en acide linoléique et α linoléique en particulier est communément observé chez les enfants atteints de Mucoviscidose. Bien que la malabsorption et la carence d'apport alimentaire en AGE puissent être incriminées dans la genèse de ce déficit, les troubles nutritionnels ne sont pas les seuls facteurs en cause, car on retrouve un abaissement des AGE chez des sujets ne présentant pas de malabsorption (45).

Les conséquences de cette carence comme l'abaissement des PGE₂ intervenant dans la motricité bronchique, les modifications qualitatives des membranes cellulaires... encouragent à une supplémentation orale régulière en AGE. Il est possible de corriger le taux d'acide linoléique par des apports oraux supplémentaires en huile végétale qui en sont riches comme l'huile de maïs, de tournesol, de pépins de raisin, l'huile d'onagre (qui en contient 70 %). On peut également utiliser des spécialités diététiques comme LIPROCIL*.

L'intérêt de la supplémentation en acides gras ω_3 à longue chaîne a été étudié par le Docteur CHRISTOPHE et son équipe chez les patients atteints de Mucoviscidose. Il a été montré une corrélation positive chez ces patients entre la fonction pulmonaire et la concentration individuelle et totale en AG ω_3 dans les phospholipides du plasma (9). De cela, les patients atteints de Mucoviscidose peuvent tirer un bénéfice d'interventions diététiques visant à augmenter le taux de ces acides gras.

Les acides gras ω_3 appartiennent à la famille de l'acide α linoléique et sont considérés comme indispensables. On y retrouve l'EPA (acide eicosapentaénoïque $C_{20} : 5, n - 3$) et le DHA (acide docosahexaénoïque $C_{22} : 6, n - 3$).

L'étude a porté sur la recherche de la composition dans le sérum des esters du cholestérol, des AG libres, des phospholipides et des triglycérides à la suite d'une supplémentation de un mois en ω_3 .

A la fin de la supplémentation, la concentration totale en acides gras ω_3 est augmentée dans toutes les classes de lipides. Par contre, une à deux semaines après l'arrêt de la supplémentation, le taux d'acides gras est retourné aux valeurs avant traitement.

On va retrouver l'acide α linoléique dans les huiles de colza, de soja et de noix, et l'EPA ainsi que le DHA dans les huiles de poissons comme l'huile de foie de morue, l'huile de brochet, de truite. Il existe également une spécialité médicamenteuse qui en contient : MAXEPA* 30 % d'EPA et 30 % de DHA.

5 - Les triglycérides à chaîne moyenne ou T.C.M.

Il y a quelques années, plusieurs équipes préconisaient l'utilisation dans la Mucoviscidose des T.C.M. comme substrats préférentiels en raison de la mise en évidence de la facilité de leur absorption au niveau intestinal.

En effet, les T.C.M. sont des acides gras à chaîne moyenne C_8 à C_{12} les plus importants sont l'acide caprylique (C_8) et l'acide caprique (C_{10}). Leur absorption est facilitée car ils sont plus hydrosolubles, peuvent être absorbés directement par l'entérocyte, même en absence de sel biliaire, ils sont déversés directement vers la veine porte.

A l'heure actuelle, l'intérêt des T.C.M. dans le traitement de la Mucoviscidose a diminué, ceci depuis la meilleure tolérance des acides gras à chaîne longue rendue possible par la meilleure délivrance des enzymes pancréatiques en milieu duodéal. D'autre part, l'emploi au long cours de régime riche en T.C.M. a été incriminé dans la genèse des carences en acides gras essentiels (32).

Cependant les T.C.M. restent utiles en apportant une source supplémentaire de graisses plus facilement absorbée ou comme remplacement des acides gras à longue chaîne dans le lait des nourrissons (exemple : PREGESTIMIL*). Dans certains cas cliniques, en particulier à la suite de résection intestinale, d'une atteinte hépatique, de prolapsus rectal récurrent et de malnutrition sévère, la supplémentation en T.C.M. permet d'apporter une source d'énergie facilement absorbée.

D - V - La Diététique

La diététique de la Mucoviscidose a changé radicalement ces dernières années.

Traditionnellement, une alimentation pauvre en lipides était recommandée car elle devait diminuer la stéatorrhée, augmenter l'absorption des protéines et améliorer le caractère des selles.

Trois découvertes sont responsables de cette évolution, la première est l'apparition des enzymes pancréatiques sous forme gastroprotégée qui ont permis d'accéder à un régime normal en lipides.

La deuxième est la mise en évidence de la nécessité d'un apport énergétique supérieur à la normale pour les enfants atteints de Mucoviscidose, soit 120 % à 150 % de la ration habituellement recommandée en fonction de l'âge (36).

La troisième est l'interrelation qui existe entre l'état nutritionnel et l'état pulmonaire, et l'influence de l'état nutritionnel sur le pronostic de survie (26).

Ainsi le changement des recommandations diététiques a transformé le rôle de diététicien. Les régimes sont hypercaloriques, hyperprotéiques avec si nécessaire une supplémentation énergétique et protéique. Ils visent à maintenir ou à apporter le meilleur état nutritionnel possible pour la qualité de vie de l'enfant et une plus grande résistance aux infections (42) et surtout à éviter une chute vers la malnutrition.

Le Conseil Diététique est-il encore utile ?

Certains pédiatres considèrent le rôle du diététicien comme passif. Cependant, il existe de nombreux rapports qui révèlent une prise énergétique inadéquate et une croissance insuffisante des enfants atteints de Mucoviscidose.

Une étude réalisée à LEEDS sur 90 patients de 3 à 25 ans atteints de Mucoviscidose, portant sur leur contact diététique, leurs habitudes diététiques et les suppléments qu'ils utilisent, tend à prouver la réelle nécessité d'un conseil diététique (49).

Les enfants ont été répartis en trois groupes. Les deux premiers groupes ont eu une consultation diététique assez fréquente, le troisième n'en a jamais eu ou une fois au moment de la découverte de la maladie.

Les résultats de l'enquête montrent que les enfants des deux premiers groupes suivent un régime hypercalorique et utilisent des suppléments caloriques et protéïques, ils ont une alimentation lipidique normale.

Il existe quelques exceptions sur ce dernier point (5%), dues à une habitude antérieure à limiter les graisses et au mauvais goût qu'ils leur trouvent. Pour le troisième groupe, leurs habitudes diététiques sont plutôt dictées par des "on-dit", ils réduisent pour la plupart les graisses et les aliments sucrés, et ne comprennent pas la nécessité d'une alimentation hautement énergétique.

Ces résultats montrent clairement la nécessité des recommandations diététiques pour tous les patients atteints de Mucoviscidose s'ils veulent arriver à augmenter leur prise énergétique et éviter tout déséquilibre et toute malnutrition.

1 - Alimentation du nourrisson

Quel que soit le type de lait utilisé, y compris le lait humain, les enzymes pancréatiques devront être donnés à chaque repas. Cette supplémentation est déterminée comme nous l'avons vu sur une base individuelle.

1 - 1 - L'allaitement maternel

La majorité des auteurs tendent à revenir à l'allaitement maternel, car le lait humain est reconnu comme plus digeste. Il permet généralement d'obtenir une croissance normale chez les nouveaux-nés et les nourrissons atteints de Mucoviscidose, lorsqu'ils reçoivent une supplémentation enzymatique appropriée. Cependant, il faudra une attention particulière au niveau de deux complications métaboliques potentielles en cas d'allaitement : l'hypoprotidémie et l'alcalose hyponatrémique. Il faut donc contrôler leur statut protéique et électrolytique en même temps que leur croissance tous les un à trois mois d'intervalle (61). Ils devront recevoir une supplémentation en sel (NaCl), ceci spécialement pendant les mois d'été. Une supplémentation protéique pourra être envisagée à l'aide de substituts de lait à base de protéines hydrolysées (exemple : PEPTI JUNIOR*).

1 - 2 - Les laits modifiés

Comme pour la plupart des enfants, ce sont les laits de vache modifiés qui vont représenter la source la plus importante d'alimentation pour les nourrissons atteints de Mucoviscidose pendant la première année de vie (32). Ces laits modifiés contiennent un taux de protéines légèrement augmenté par rapport au lait de femme (de 1,5 à 2 g au lieu de 1,1 g/100 ml), ainsi qu'une quantité de glucides plus importante représentée par du Lactose, des dextrines maltose.

Nous pouvons remarquer que la fréquence de l'intolérance au lactose n'est pas plus importante dans la Mucoviscidose, mais elle doit être envisagée si une diarrhée persiste avec une bonne supplémentation enzymatique (61). La supplémentation en lipides ou en glucides peut être nécessaire pour acquérir une densité énergétique à 2,8 KJ/l soit 20 KCal/30 ml (62).

1 - 3 - Les substituts de lait

Chez certains nourrissons ayant des difficultés de croissance, ou lorsque l'on aura un antécédent d'iléus méconial, il vaut mieux utiliser des substituts de lait à base de protéines hydrolysées, enrichis en triglycérides à chaîne moyenne (TCM). (32).

Parmi ces résultats de laits on trouve : -

- PEPTI JUNIOR * (Nutricia),

- ALFARE * (Dietima)

- PREGESTIMIL * (Mead Johnson)

- et NUTRAMIGEN * (Mead Johnson).

Caractéristiques de ces laits (66).

	ALFARE *	PEPTI JUNIOR *	PREGESTIMIL *	NUTRAMIGEN *
Protéines	100 % de protéines du lactosérum hydrolysées.		100 % de caséine Absence de β (moins allergisant)	hydrolysée lactoglobuline Supplémentation - tyroxine - - cystéine - - tryptophane
Taurine	—	—	+	+
Carnitine	—	—	+	+
Glucides	Dextrine Maltose 90 %		Dextrine-Maltose - Amidon - Saccharose. (Absence de lactose).	
Lipides	50 % de TCM (huile de Maïs)		TCM 40 %	Huile de maïs 100%

Ces quatre laits contiennent une supplémentation en Vitamines (A₁, B₁, B₂, B₅, B₆, B₉, B₁₂, C, E, K, PP, Biotine, etc...) PREGESTINIL* et NUTRAMIGEN * contiennent en plus de la vitamine D, il faudra donc en tenir compte si on supplémente en vitamines. Il sont également enrichis en sels minéraux et oligo-éléments (K⁺, Na⁺, Ca⁺⁺, Mg, Mn, I, Fe, Zn, Cu, ...).

De Ces compositions, on constate que ces substituts de lait conviennent à l'alimentation du nourrisson atteint de Mucoviscidose. Ce sont des produits qui sont riches en protéines hydrolysées facilement assimilables, ils sont supplémentés en vitamines et en oligo-

éléments, ils contiennent une quantité importante de T.C.M. et A.G.E. (contenus dans les huiles végétales).

Deux d'entre eux sont en plus supplémentés en Taurine et Carnitine. On a déjà vu l'effet de la Taurine sur l'absorption des lipides, la Carnitine est nécessaire au transport des Acides gras à l'intérieur des mitochondries où se fait leur β oxydation, responsable d'une production d'énergie. (Le nouveau-né synthétise cet acide aminé en faible dose).

Si l'utilisation de ces produits et d'une supplémentation ne suffit pas à éviter une malnutrition, chez certains nourrissons une période de nutrition parentérale pourra être bénéfique (32).

Si le nourrisson grandit normalement, l'utilisation du lait de vache peut être recommandée entre douze et dix huit mois en ajustant la dose d'enzymes pancréatiques (61).

2 - Alimentation de l'enfant jusqu'à l'âge adulte

Il est important de surveiller la croissance et le statut nutritionnel à chaque visite à l'hôpital, ceci pour déceler rapidement toute détérioration et administrer une intervention nutritionnelle appropriée et ceci quelque soit l'âge.

Il faut varier l'alimentation de façon à étendre le plus possible les préférences alimentaires de l'enfant, il faut aussi tenir compte de l'activité physique qui varie au jour le jour (61). Ceci ayant toujours pour but de couvrir les besoins énergétiques élevés de l'enfant atteints de Mucoviscidose. Tout au cours de l'enfance, on va observer des variations de ces besoins énergétiques, auxquelles vont aussi se greffer des problèmes d'insertion sociale.

★ Problème au moment de la scolarisation 6 à 12 ans

L'administration de médicaments ou de supplémentation diététique peut devenir un problème majeur pendant cette période. L'acceptabilité du traitement va dépendre de la compréhension des enseignants et surtout des autres élèves qui pourraient provoquer un stress chez l'enfant.

★ Problème de l'adolescence et de la puberté

Cette période est marquée par une augmentation des besoins énergétiques à cause de l'accélération de la croissance, du développement endocrinien, de l'activité physique plus importante, et des infections pulmonaires qui deviennent plus fréquentes à cette période.

On observe souvent une cassure de la courbe de croissance pendant la période de puberté. Ceci arrive de plus à une période sociale difficile et psychologiquement stressante (61).

★ A l'âge adulte

Le patient est alors responsable de l'entier management de sa maladie.

2 - 1 - La supplémentation orale

Du fait de ces variations de demandes énergétiques, accompagnées d'un environnement psychologique plus difficile, de nombreux enfants atteints de Mucoviscidose n'arrivent plus à maintenir une nutrition satisfaisante. La supplémentation orale d'un régime normal apparaît comme la meilleure solution, et ceci de façon précoce.

- Différents compléments nutritionnels

De nombreux produits à base de protéines, de lipides, de glucides, de minéraux et de vitamines doivent être utilisés très tôt pour éviter un déséquilibre du statut nutritionnel (32).

- Produits hyperprotidiques - hypercaloriques (66)

Ce sont des mélanges polymériques qui peuvent se présenter sous forme de boissons, de flans, de crèmes, de potages.

Exemples :

- FORTIMEL* Nutricia

- boisson hyperprotidique apportant 1 Kcal pour 1 ml,
- les protéines représentent 39 % de l'apport énergétique total = A.E.T.
- les lipides représentent 19 % de l'A.E.T. dont 9,8 % d'acide linoléique
- les glucides représentent 42 % de l'A.E.T.

- FORTIPUDDING* Nutricia

- flan hyperprotidique apportant 132 Kcal pour 100 g
- P = 31 % de l'A.E.T.
- L = 20 % de l'A.E.T.
- G = 50 % de l'A.E.T.
- complexe vitaminiq ue et minéral.

- NUTRICREMAL* Sodieta l

- crème hyperprotidique et hypercalorique apportant 150 Kcal / 125 g
- P = 30 % de l'A.E.T.

- L = 20 % de l'A.E.T.
- G = 50 % de l'A.E.T.
- complexe vitaminique et minéral.

- TONEXIS * et TONEXIS HP * Sopharga

- liquide 1 Kcal / 100 ml
- vitamine + sels minéraux

« TONEXIS * : P = 15 % de l'A.E.T.

L = 30 % de l'A.E.T.

G = 55 % de l'A.E.T.

« TONEXIS HP * : (*hyperprotidique*)

P = 30 % de l'A.E.T.

L = 20 % de l'A.E.T.

G = 50 % de l'A.E.T.

- Produit essentiellement hyperprotidique

- PROTIL* 1 Nutripharm Jacquemaire Santé
- Valeur énergétique de 372 Kcal / 100 g donc 92,5 % des calories sont d'origine protéique.
- P = 86 g / 100 g
- L = 3,2 g
- G = 0,3 g

- Produits de supplémentation lipidique

- LIPROCIL* Sopharga
- liquide. Valeur énergétique 900 Kcal / 100 g
- T.C.M. représentent 80 g / 100 g. L'acide linoléique représente 14,7 % des lipides totaux
- vitamines A₁, E₁, B₂.

- Produit de supplémentation glucidique

- CALOREEN * Sopharga
- Ce sont des polymères du glucose
- valeur énergétique de 400 Kcal / 100 g.

2 - 2 - Modifications des habitudes alimentaires

L'anticipation de tout problème de malnutrition doit être le but du traitement diététique de la Mucoviscidose, ceci de façon à préparer les patients mais aussi la famille à des périodes de besoins énergétiques augmentés et ou à la diminution de l'appétit.

La première possibilité comme nous venons de le voir est l'utilisation de suppléments oraux. La deuxième possibilité est la modification des habitudes alimentaires de façon à augmenter la prise énergétique mais ceci sans provoquer de grands bouleversements (61) . Il est indispensable de vouloir tout changer, le régime sera ajusté à l'enfant, en fonction de son alimentation habituelle (42).

- Exemple concret :

Lors de la réalisation d'une soupe à la tomate, au lieu de la préparer avec de l'eau, on peut ajouter à moitié du lait ou de la crème, la garnir de fromage et de croûtons. Ainsi, on apporte à une préparation initiale un apport de nutriments plus énergétiques sans la changer totalement (61).

La prise orale chez les enfants atteints de Mucoviscidose peut être influencée par de nombreux facteurs psychosociaux et environnementaux. Les familles doivent être encouragées à avoir des heures de repas régulières, pendant lesquelles la famille se retrouve ensemble sans différence entre les enfants sains et les enfants malades. Il faut accentuer la

convivialité que l'on retrouve au cours d'un repas (61). Il faut donc bien sûr inclure les parents dans le programme.

Malgré l'application de toutes ces recommandations diététiques, d'une bonne supplémentation en enzymes pancréatiques, certains enfants ne peuvent acquérir une nutrition adéquate souvent à cause de leur besoin énergétique élevé et de l'anorexie. Il faut alors passer à une assistance nutritionnelle plus agressive comme l'alimentation entérale ou parentérale.

3 - Assistance nutritionnelle artificielle

3 - 1 - La nutrition entérale à débit constant

Elle représente la deuxième étape d'intervention nutritionnelle. Elle consiste à administrer une solution nutritive directement au niveau de l'estomac ou du jéjunum. Ceci au moyen d'une sonde reliée à une pompe qui permet d'assurer un débit stable. La réalimentation a généralement lieu pendant les heures de sommeil pour ne pas gêner les activités diurnes des patients. La sonde d'alimentation peut être placée par différentes voies :

- nasogastrique,
- par gastrostomie,
- par jéjunostomie.

3 - 1 - 1 - Par sonde nasogastrique

L'alimentation par sonde nasogastrique s'avère en règle générale peu agressive. Cette technique peut être aisément utilisée à domicile après un apprentissage au milieu hospitalier (61). Toutefois, chez certains patients, les nausées ou vomissements, la mauvaise tolérance

nasale (irritation, polype), le rejet de la sonde sous des efforts de toux, conduisent à proposer d'autres méthodes (55).

3 - 1 - 2 - La gastrostomie

La gastrostomie peut être mieux acceptée par les patients qui requièrent un support nutritionnel à long terme, mais elle n'est pas sans complication (62). La sonde de gastrostomie peut être placée soit par voie percutanée sous contrôle endoscopique, soit par voie chirurgicale avec installation d'un bouton (56). Cependant, l'utilisation des sondes de gastrostomie s'accompagne de risques de reflux gastro-oesophagien et de vomissements. Ce problème peut être corrigé soit en adaptant le débit d'alimentation, soit en modifiant la position nocturne (surélévation de la tête du lit), ou en ayant recours à des médicaments comme la Dompéridone (PERIDYS* MOTILIUM*) (62).

3 - 1 - 3 - La jéjunostomie

L'installation d'une sonde de jéjunostomie peut aussi pallier au problème de reflux gastro-oesophagien. Cependant sa manipulation est plus délicate et surtout plus aléatoire quant aux pullulations microbiennes (56).

3 - 1 - 4 - La réalisation

Quel que soit le mode d'administration choisie, la nutrition entérale complémentaire vise à fournir 120 à 130 % de l'apport calorique recommandé pour l'âge, avec une proportion de lipides allant pour la ration quotidienne de 15 à 20 % de l'énergie totale et un apport protéique renforcé (55).

La mise en route de l'alimentation par voie entérale doit être progressive, la densité calorique va être augmentée puis le volume jusqu'au maximum de tolérance pour chaque patient (61).

Les produits qui sont utilisés vont être semblables à ceux administrés pour la supplémentation orale.

Il n'existe pas de méthode idéale de délivrance des enzymes pancréatiques pendant la nuit. Il est généralement recommandé de les prendre avant le début de l'alimentation entérale (61).

3 - 2 - La nutrition parentérale

Elle peut aller de supplémentation intermittente, voire conjoncturelle au moment des cures d'antibiotiques, à un programme de nutrition parentérale élaboré, complémentaire d'une alimentation orale ou exclusif (56). On va utiliser des solutés riches en lipides et en glucides et qui contiennent un mélange d'acides aminés en proportion convenable, il est nécessaire d'adjoindre des oligo-éléments et des vitamines.

La nutrition parentérale va permettre l'accomplissement de programmes de renutrition efficaces chez des patients ne supportant pas, ou dont l'état clinique n'autorise pas la nutrition entérale (résection intestinale, attente d'une transplantation) (61). Cependant, cette technique de réalimentation ne peut être poursuivie très longtemps en raison des lourds impératifs techniques inhérents à cette méthode.

3 - 3 - Les résultats de l'assistance nutritionnelle

Les résultats nutritionnels sont unanimement considérés comme remarquables. Toutes les études réalisées ont rapportées une augmentation de l'apport calorique accompagné d'un gain de poids, ceci quelque soit la méthode utilisée (56). Ces programmes de renutrition ont également eu des répercussions bénéfiques sur la qualité de vie des patients ainsi qu'une meilleure participation aux activités (61). On a même constaté une stimulation de la synthèse protéique alors que le catabolisme azoté était réduit (56).

L'efficacité de la renutrition entérale ou parentérale entraîne-t-elle une amélioration de la fonction pulmonaire ? De nombreuses équipes obtiennent une amélioration des paramètres respiratoires de leurs patients, ou une absence de dégradation de ces paramètres, ils ont également observé une diminution de la fréquence des infections. Cependant, certains auteurs observent une poursuite de la dégradation de la fonction pulmonaire sous nutrition entérale ou parentérale (26 ; 55). Tout semble dépendre du degré d'atteinte pulmonaire, ainsi les résultats publiés par SOUTTER et Al montrent que si l'on compare les effets d'une supplémentation nutritionnelle entérale chez des sujets aux fonctions ventilatoires gravement touchées par rapport à d'autres plus modérément atteints, on n'observe une amélioration significative que dans le deuxième groupe (56).

On peut tirer comme enseignements de l'ensemble de ces résultats, la nécessité d'une prise en charge nutritionnelle précoce, de façon à éviter l'apparition d'une malnutrition qui amplifie l'aggravation de l'atteinte pulmonaire.

TROISIEME PARTIE

***DISCUSSION SUR 20 DOSSIERS D'ENFANTS
ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE DANS LE
SERVICE DE PEDIATRIE I DU C.H.U. DE
LIMOGES***

DISCUSSION SUR VINGT DOSSIERS D'ENFANTS ATTEINTS DE
MUCOVISCIDOSE DANS LE SERVICE DE PEDIATRIE I
du C.H.U. de LIMOGES

Pour les vingt enfants atteints de Mucoviscidose, nous avons relevé différents paramètres:

- Le sexe,
- L'âge,
- Le poids et la taille
- Analyses bactériologiques,
- Le score d'évaluation de Shwachman,
- Les anomalies hépatiques,
- La recherche génétique de mutation,
- La stéatorrhée,
- Le traitement de supplémentation enzymatique pancréatique.

Ces relevés ont été effectués au cours du premier semestre de l'année 1993, à partir des visites les plus récentes, dans le service de Pédiatrie I du C.H.U de LIMOGES.

Il est bien évident qu'un échantillon de vingt enfants ne peut permettre de tirer des conclusions statistiques sur la maladie. Ce travail doit être considéré comme une illustration pratique de cette maladie, il permet cependant d'établir des comparaisons avec les données généralement observées dans la Mucoviscidose.

Remarque :

Un dossier n'est pas exposé dans ce travail, il concerne une jeune femme de trente quatre ans chez qui le seul symptôme de la Mucoviscidose est un test de la sueur positif. Elle ne présente aucune complication pulmonaire. Elle présente une atteinte peu sévère de la maladie.

RELEVES DES DIFFERENTS PARAMETRES

Patients	Sexe	Age (an)	Poids (kg)	Taille (cm)	Analyses des Crachats		Score de Schwachman	Anomalies hépatiques		Mutation	Stéatorrhée (g/j)	Traitement enzymatique Nature - Posologie
					pyocyaniq.	Staphylocoque		clinique et écho	biologiques			
1 - A - C	F	7	20,5 - 1 δ	120 M	+	+ ou -	95	-	-	Non fait	8,4	CREON* 6 gel/j
2 - B - A	M	2	11,9 - 1 δ	89 M	-	+	100	-	-	Hétérozygote Δ F 508	2,4	CREON* 4 gel/j
3 - B - X	M	20	59 - 1 δ	177 M	-	+	70	-	-	Hétérozygote Δ F 508	6,4	CREON* 12 gel/j
4 - C - R	M	6	25,2 + 2 δ	118,5 + 1 δ	+	-	85	-	-	Homozygote Δ F 508	18,3	EUROBIOL 25 000* 10 gel/j
5 - DV - N	F	16,5	51 - 1 δ	161 - 1 δ	-	-	100	-	-	Pas de mutation comme trouvée	1,6	-
6 - F - E	F	6,5	16,5 - 2 δ	117,5 M	+	Résistance ATB	60	-	-	Homozygote Δ F 508	1,026	EUROBIOL 25 000* 6 gel/j
7 - F - T	F	8	28,3 + 1 δ	132 + 1 δ	-	+ ou -	90	-	-	Hétérozygote Δ F 508	11,3	CREON* 11 gel/j
8 - G - E	F	13	33 - 2 δ	154 - 1	+	+	85	-	TGO 7 TGP 7	Pas de mutation comme trouvée	11,6	EUROBIOL 25 000* 6 gel/j
9 - H - A	M	3,5	14,5 - 1 δ	99 M	+	+	85	-	-	Homozygote Δ F 508	3,6	CREON* 3 gel/j
10 - J - P	M	2	14 + 1 δ	91,5 + 2 δ	-	+	90	-	-	Homozygote Δ F 508	14,6	ALPASE* 4 / j
11 - L - V	F	5	17,4 M	110 + 1 δ	-	-	95	-	-	Homozygote Δ F 508	3,4	CREON* 6 gel/j
12 - L - C	F	3,5	12,7 - 2 δ	99 M	-	+ ou -	75	-	-	Homozygote Δ F 508	6,25	CREON* 6 gel/j
13 - L - C	F	9,5	23,7 - 1 δ	133,5 M	+	-	75	-	-	Hétérozygote Δ F 508	8	EUROBIOL 25 000* 8 gel / j

14 - M - S	F	15	32 - 3 δ	157 - 1 δ	+	Résistance ATB	+ ou -	55	Hépatomégalie Echostucture Anormale	-	Homozygote Δ F 508	Normale	ALPASE * 6 / j
15 - P - B	M	15	40 - 2 δ	158 - 2 δ	+	+	+	50	Hépatomégalie Echostucture Anormale	TGO ↗ TGP ↗	Homozygote Δ F 508	2,3	EUROBIOL 25 000* 5 gel / j URSOLVAN*
16 - R - F	F	8,5	29,10 + 1 δ	129 M	-	-	+	90	Echostucture Anormale	-	Hétérozygote Δ F 508	6,12	CREON* 6 gel / j
17 - S - L	M	21	60 - 1 δ	164 - 1 δ	-	-	+	80	-	-	Non fait	5	ALPASE* 12 gel / j
18 - V - S	F	21	41 - 2 δ	154 - 2 δ	+	Résistance ATB	-	45	-	-	Homozygote Δ F 508	10,4	CREON* 6 gel / j
19 - V - S	M	21,5	49 - 3 δ	163,5 - 2 δ	+	Résistance ATB	+	45	-	-	Non fait	Normale	CREON* 10 gel / j
20 - F - V	M	10,5	24,3 - 2 δ	129 - 2 δ	+	+	+	85	-	-	Homozygote Δ F 508	16,6	CREON* 6 gel / j

A - LE SEXE

A - LE SEXE

Les vingt enfants sont répartis en neuf garçons et onze filles. Nous pouvons ici rappeler que les garçons et les filles sont atteints avec la même fréquence (5).

Nous allons observer les différentes valeurs du score de Shwachman en fonction des deux sexes et de l'âge. Ceci de façon à voir si dans notre population les garçons et les filles sont plus ou moins touchés.

Score	Nombre de filles	Nombre de garçons	0 à 5 ans		5 à 10 ans		10 à 15 ans		16 ans et +	
			F	G	F	G	F	G	F	G
Excellent 86 à 100	5	2	1	2	3				1	
Bon 71 à 85	3	4	1	1	1	1	1	1		1
Moyen 56 à 70	1	1			1					1
Mauvais 41 à 55	5	2					1	1	1	1

Si on considère la répartition du score par rapport au sexe sans tenir compte de l'âge, elle est à peu près semblable pour les deux sexes. Mais nous ne devons considérer cette relation sans faire intervenir l'âge.

Si on considère alors la répartition, on remarque à nouveau peu de différence entre les garçons et les filles. Les garçons avant 5 ans semblent en meilleur état que les filles mais ensuite on a à peu près les mêmes chiffres pour garçons et filles en particulier après 10 ans.

Bien que les auteurs aient remarqué une grande fragilité des filles en particulier au moment de l'adolescence, l'âge moyen de survie féminin est toujours inférieur à celui du sexe masculin (31). Ici les données ne permettent pas d'aller dans ce sens. En outre, nous avons une petite population, et la plupart des filles (7 sur 11) ont moins de 10 ans, pour les garçons le nombre après et avant 10 ans est proche (5 et 4), il est donc difficile de tirer des conclusions.

B - L'AGE

B - L'AGE

La tranche d'âge est de 2 ans à 21 ans avec :

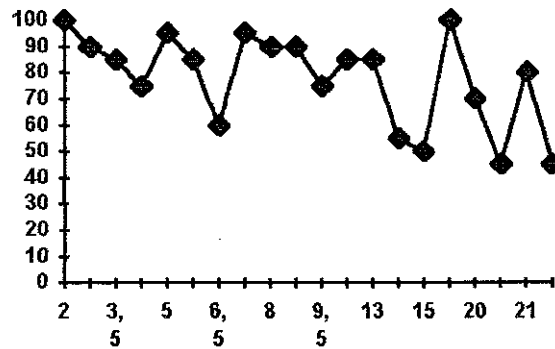
- 5 enfants de moins de 5 ans,
- 6 enfants de 6 à 10 ans,
- 4 enfants de 10 à 15 ans,
- 2 enfants de 16 à 20 ans,
- 3 enfants de plus de 20 ans

1 - Etude de l'évolution du score de Shwachman en fonction de l'âge

Malgré les progrès effectués quant à la survie des malades, l'évolution est toujours une aggravation de l'état général. Nous allons observer la diminution du score de Shwachman avec l'âge.

Age	2	2	3,5	3,5	5	6	6,5	7	8	8,5
Score de Shwachman	100	90	85	75	95	85	60	95	90	90

Age	9,5	10,5	13	15	15	16,5	20	21	21	21,5
Score de Shwachman	75	85	85	55	50	100	70	45	80	45



Moyenne des Scores par tranche d'âge

Age	0 - 5	5 - 10	10 à 15	16 et plus
Moyenne	89	82,5	68,75	68

Que ce soit sur le graphique ou en comparant la moyenne des scores par tranche d'âge, on a bien une diminution du score avec une augmentation de l'âge.

On constate une diminution importante après dix ans et surtout vers l'âge de 15 ans. Ensuite, la diminution du score est moins marquée, ceci est certainement dû à un cas où le score est de 100 pour un âge de 16,5 an. Cependant, sur le graphique on remarque bien que les plus mauvais scores se retrouvent chez des enfants de 15 ans et plus.

C - LE POIDS ET LA TAILLE

C - LE POIDS ET LA TAILLE

La mesure du poids corporel est un examen simple qui permet une évaluation clinique globale de l'état nutritionnel du patient. Il existe d'ailleurs une classification de l'état nutritionnel qui se base sur le pourcentage de perte de poids par rapport à la moyenne (61).

La mesure du poids est très souvent utilisée lors des travaux étudiants sur la malnutrition. L'interprétation des résultats doit se faire en fonction de valeurs de référence établies à partir d'une population de même âge et de même sexe. Chez l'enfant, les mesures du poids et de la taille doivent permettre d'établir une courbe de croissance. Ici nous disposons des courbes de croissance de SEMPE et PEDRON qui nous ont permis de quantifier le retard staturo-pondéral par rapport à la moyenne.

Il existe peu de perturbation de la croissance staturale dans la Mucoviscidose mais nettement plus de la croissance pondérale (42). Ainsi, le poids de naissance des bébés atteints de Mucoviscidose est déjà significativement inférieur à celui de la population normale (32).

Il apparaît qu'au cours de la première décennie de vie, les pertes de poids sont moins importantes que par la suite. Chez le grand enfant et chez l'adolescent, il apparaît que l'hypotrophie est corrélée à l'état pulmonaire et plus particulièrement à l'infection pyocyanique (42).

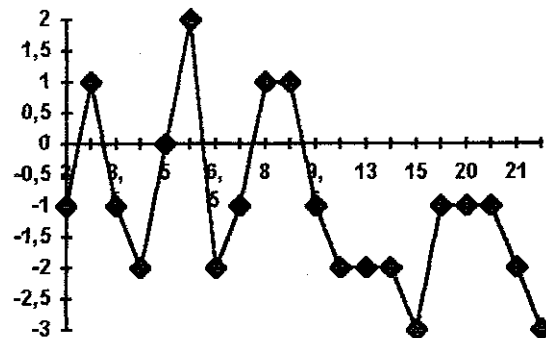
*** Perte de poids moyenne**

Sur les vingt enfants on observe bien une perte de poids, la moyenne est de - 1 par rapport aux valeurs moyennes.

1 - Etude de la variation de poids en fonction de l'âge

<i>Age (an)</i>	2	2	3,5	3,5	5	6	6,5	7	8
<i>Variation du poids ΔP</i>	-1	+1	-1	-2	0	+2	-2	-1	+1

<i>Age (an)</i>	13	15	15	16,5	20	21	21	21,5
<i>Variation du poids ΔP</i>	-2	-2	-3	-1	-1	-1	-2	-3



La première constatation à la vue de ce graphique, est que sur les vingt cas étudiés quinze présentent un retard pondéral plus ou moins marqué. Donc seulement cinq enfants se situent à la moyenne ou au-dessus. Ces enfants sont tous âgés de moins de 10 ans.

Nous allons estimer la perte de poids par tranche d'âge.

Age	0 à 5 ans	5 à 10 ans	10 à 15 ans	16 ans et plus
ΔP	- 0,6	0	- 2,25	- 1,6

Il apparaît clairement que les enfants avant dix ans accusent un retard pondéral minime par rapport aux enfants de plus de dix ans. Ceci recoupe la constatation générale d'une perte de poids moins importante au cours de la première décennie de vie.

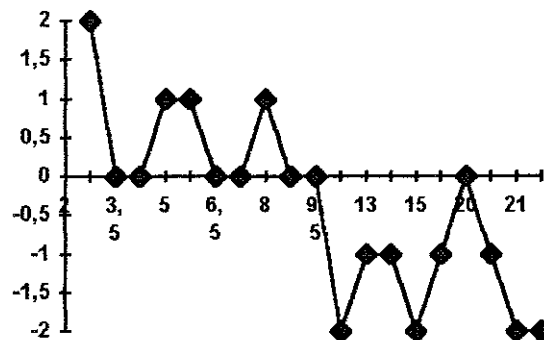
En outre, ce retard pondéral est beaucoup plus marqué pendant la période de 10 à 15 ans correspondant à l'adolescence et à la puberté. Ceci peut être expliqué par l'augmentation des besoins énergétiques au cours de cette période de vie, en raison d'une croissance accélérée, d'un bouleversement endocrinien et d'un environnement psychologique plus difficile à cet âge (61).

2 - Etude de la variation de la taille (ΔP) en fonction de l'âge

• *Le retard statural moyen est de - 0,35*

Age (an)	2	2	3,5	3,5	5	6	6,5	7	8
ΔT	0	+2	0	0	+1	+1	0	0	+1

Age (an)	8,5	9,5	10,5	13	15	15	16,5	20	21	21	21,5
ΔT	0	0	-2	-1	-1	-2	-1	0	-1	-1	-2



Nous n'avons plus que neuf enfants qui présentent un retard statural. Ces enfants ont tous plus de 10 ans.

Les retards staturaux sont moins fréquents que les retards pondéraux ce qui rejoint les données générales sur la Mucoviscidose.

Après 10 ans, le retard pondéral plus important, s'accompagne d'un retard statural.

Tout ce passe comme si on avait une dégradation de l'état après 10 ans comme le confirme la diminution du score de Shwachman vu précédemment (85 avant 10 ans à 68 après 10 ans). Ceci se traduit par un retard de croissance staturo-pondéral. Les causes de ce phénomène sont pluri-factorielles comprenant l'impossibilité de couvrir les besoins énergétiques élevés mais aussi l'augmentation de la fréquence des infections pulmonaires entraînant une dégradation de la fonction respiratoire avec toutes ses conséquences.

3 - Etude de la variation du poids en fonction de l'âge et du sexe

• Chez les filles (11)

<i>Age (an)</i>	3,5	5	6,5	7	8	8,5	9,5	13	15	16,5	21
<i>Variation du poids ΔP</i>	-2	0	-2	-1	+1	+1	-1	-2	-3	-1	-2

• Chez les garçons (9)

<i>Age (an)</i>	2	2	3,5	6	10,5	15	20	21	21,5
<i>Variation du poids ΔP</i>	+1	-1	-1	+2	-2	-2	-1	-1	-3

- Retard pondéral moyen pour les garçons : - 0,88
- Variation de poids moyenne avant 10 ans : + 0,25
- Variation de poids moyenne après 10 ans : - 1,8.

D'après les résultats sur notre population, on observe une perte de poids plus importante chez les filles que chez les garçons (respectivement - 1,09 et - 0,88). On retrouve bien une perte de poids plus importante après 10 ans pour les deux sexes, avec peu de différence entre les deux (- 2 ; - 1,8). Par contre, la perte de poids pour les filles apparaît plus conséquente que pour les garçons chez lesquels on a même une valeur moyenne correspondant à un gain de poids.

Donc, dans notre population , les filles ont tendance à avoir un retard pondéral plus important que les garçons. Mais on ne retrouve pas cet effet de façon marquée après 10 ans, alors que d'après l'expérience générale les filles seraient plus touchées à cette période que les garçons.

4 - Etude de la variation du poids en fonction du score de Shwachman

	ΔP Moyenne
Score Excellent : 86 - 100	0
Score Bon : 71 - 85	- 1
Score Moyen : 56 - 70	- 1,5
Score Mauvais : 41 - 55	- 2,5

On observe une majoration progressive de la perte de poids avec la diminution du score de Shwachman. La dégradation de l'état des malades quantifiée par le score de Shwachman s'accompagne d'un retard pondéral plus important. Ceci semble logique puisque le poids est un paramètre entrant dans le calcul du score. On retrouve ici une répartition des variations de poids correspondant à celle qui permet d'évaluer le score. Dans le cas qui nous intéresse, la perte de poids observée traduit bien la dégradation de l'état général des malades. D'où l'intérêt du contrôle régulier du poids chez ces malades.

D - ANALYSES BACTERIOLOGIQUES DES CRACHATS

D - ANALYSES BACTERIOLOGIQUES DES CRACHATS

Elles portent sur la recherche dans les crachats de la présence de staphylocoques dorés et de Bacille Pyocyanique ou Pseudomonas Aeruginosa. Ces deux germes sont prédominants dans les infections touchant les enfants atteints de Mucoviscidose (31). L'apparition d'un Bacille Pyocyanique traduit habituellement un tournant évolutif de la maladie (16). Nous ne considérerons pas ici l'influence de l'Haemophilus Influenzae.

1 - Etude de l'influence des infections sur le score de Shwachman

Nous allons rechercher si la présence d'une infection pyocyanique se traduit par une diminution du score. Sur vingt enfants, dix huit ont contracté une infection.

• Infection pyocyanique isolée : Trois enfants

Moyenne du score de Shwachman : 68

Répartition :

Excellent - 86 à 100	1
Bon - 71 à 85	1
Moyen - 56 à 70	
Mauvais - 41 à 55	1

• Infection staphylocoque isolée : 7 enfants

Moyenne du score de Shwachman : 85

Répartition :

Excellent - 86 à 100	4
Bon - 71 à 85	2
Moyen - 56 à 70	1
Mauvais - 41 à 55	

• **Double infection staphylocoque et pyocyanique** : 8 enfants

Moyenne du score de Shwachman : 69

Répartition :

Excellent - 86 à 100	1
Bon - 71 à 85	3
Moyen - 56 à 70	1
Mauvais - 41 à 55	3

• **Enfants sans infections**

Moyenne du score de Shwachman : 97,5

Répartition : Deux scores excellents.

On peut remarquer la fragilité des enfants devant ces deux types de bactéries puisque seulement deux enfants n'ont contracté aucune infection.

Score de Shwachman	Sans infection	Infection pyocyanique seule	Infection Staphylocoque seule	Double Infection
	97,5	68	85	69

Si on compare les scores moyens dans chaque situation, on constate une baisse de ceux-ci en présence d'une infection pyocyanique ou en présence des deux bactéries. L'infection staphylococcique ne s'accompagne pas d'une baisse significative du score. Rappelons que le score moyen pour l'ensemble de la population est de 77,75. On observe même un score supérieur lorsque l'infection à staphylocoque est isolée. On peut donc penser que son incidence sur le score est négligeable. Dans le cadre de l'infection pyocyanique isolée, il faut préciser que l'enfant qui a un score excellent n'a contracté un pyocyanique que récemment (Janvier 1993). Les quatre enfants ayant un score mauvais compris entre 41 et 55

relèvent tous d'une infection à pyocyanique seule ou isolée. D'après ces résultats, la présence de pyocyanique s'accompagne d'une diminution du score de Shwachman.

La comparaison du score en présence ou non d'infection est d'autant plus intéressante que les infections ne constituent pas un paramètre direct de l'évaluation du score. On peut penser que les infections bactériennes à pyocyanique isolées ou associées constituent un phénomène d'aggravation de la maladie. Même si cette tendance rappelle celle de l'ensemble des cas de Mucoviscidose, le faible nombre de cas étudiés ici, l'absence de certains renseignements non répertoriés dans cette étude, comme la date de début de contamination, le score à ce moment là, ne permettent pas de conclure de façon certaine. Est-ce l'infection qui concourt à aggraver l'état général, ou est-ce la détérioration de cet état qui favorise ces infections ? De toute évidence, les infections aggravent bien l'état général, mais l'aggravation de la maladie favorise l'apparition des infections, il existe un cercle vicieux qui lie ces deux phénomènes.

Remarque :

Un autre paramètre qui intervient dans l'influence des infections pyocyaniques sur le score est l'apparition d'une résistance aux antibiotiques, empêchant l'éradication de l'infection à pyocyanique. Ici cinq enfants présentent une résistance aux antibiotiques, parmi eux trois ont un score mauvais et la moyenne de leurs scores est de 56.

2 - Etude de l'influence des infections sur le poids

D'après les paramètres établissant le score de Shwachman, il est facile de comprendre l'effet que peuvent avoir les infections sur l'activité, les examens cliniques et radiologiques. Peut-on dire qu'il existe un lien entre ces infections et les paramètres de la nutrition et en particulier avec le poids.

Comme nous l'avons vu toute complication pulmonaire entraîne une augmentation des besoins énergétiques (68). De plus la production de crachats purulents et la fièvre provoquent une diminution de l'appétit et donc un déséquilibre de la balance énergétique.

• Etude de la variation de poids de l'ensemble des 20 cas.

ΔP	-3	-2	-1	0	+1	+2
Nombre de cas	2	6	7	1	3	1

Perte de poids moyen : -1 / à la normale

• Etude de la variation de poids si infection pyocyannique seule

ΔP	-3	-2	-1	0	+1	+2
Nombre de cas		1	1			1

Moyenne de variation du poids : -0,33

• Etude de la variation de poids si infection staphylococcique seule

ΔP	-3	-2	-1	0	+1	+2
Nombre de cas		1	3		3	

Moyenne de variation du poids : -0,14

• Etude de la variation de poids si double infection

ΔP	-3	-2	-1	0	+1	+2
Nombre de cas	2	4	2			

Moyenne de variation de poids : -2

Nous allons arriver aux mêmes remarques que pour l'étude de l'influence sur le score de Shwachman. Si on compare les moyennes de variation du poids pour chaque situation, on observe un retard pondéral plus important chez les enfants présentant une infection pyocyanique ou une double infection que chez les enfants ayant une infection à staphylocoque (respectivement : - 0,33, - 2, - 0,14). Ici aussi, on constate que l'infection staphylococcique s'accocie à un retard pondéral moins important.

Les deux cas qui présentent le retard pondéral le plus important de - 3 / à la moyenne relèvent tous les deux d'une double infection pyocyanique et staphylococcique.

Si on considère les sept cas ayant un retard pondéral de - 2 / à la moyenne, quatre d'entre eux ont une double infection et les deux autres présentent l'une ou l'autre des infections.

Si on considère les sept cas avec un retard pondéral de - 1 / à la moyenne, il n'y en a plus que deux sur sept qui ont une double infection, un sur sept qui a une infection pyocyanique isolée et trois sur sept qui ont une infection à staphylocoque seule.

Et enfin, lorsque l'on considère les cinq enfants qui n'ont pas de retards pondéraux, aucun ne présente de double infection, un seul présente une infection pyocyannique isolée (infection récente) et trois présentent une infection staphylococcique isolée.

De ces résultats, on observe une évolution marquée vers une perte de poids d'autant plus importante que l'enfant a contracté une infection pyocyannique. L'infection staphylococcique a moins d'influence sur le retard pondéral. Ceci recoupe les constatations faites au sujet du score de Shwachman. On peut penser que les infections répétées s'accompagnent donc aussi d'une perte de poids. Néanmoins, on ne peut pas conclure sur l'influence directe des infections sur le retard pondéral puisque l'on a vu que la diminution du score de Shwachman s'accompagnait d'une accentuation de la perte de poids.

3 - Etude de l'influence des infections sur la perte de poids des grands enfants et adolescents

LENOIR comme nous l'avons dit précédemment suggérait que l'infection pyocyannique souvent responsable de l'aggravation pulmonaire était corrélée avec l'hypotrophie du grand enfant et de l'adolescent (42). Nous allons essayer de voir si les variations de poids des enfants atteints d'infection pyocyannique sont plus ou moins marquées en fonction de l'âge dans notre population.

• Variation de poids en fonction de l'âge chez les enfants avec infection pyocyannique

Age	7	3,5	6	6,5	7	9,5	10,5	13	15	15	21	21,5
ΔP	-2	-1	+2	-2	-1	-1	-2	-2	-2	-2	-2	-3

Moyenne de variation de poids = - 1,36

• Variation de poids en fonction de l'âge chez les enfants sans infection pyocyanique

Age	2	2	3,5	5	8	8,5	16,5	20	21
ΔP	-1	+1	-2	0	+1	+1	-1	-1	-1

Moyenne de variation de poids = - 0,33

Ici, il apparaît encore clairement que l'infection pyocyanique s'accompagne bien d'une perte de poids beaucoup plus conséquente.

• Enfants de moins de 10 ans

$$\Delta P = - 3/11 = - 0,27$$

$$\Delta P \text{ (avec infection) } = - 3/5 = - 0,6 \Rightarrow 5 \text{ enfants}$$

$$\Delta P \text{ (sans infection) } = 0/6 = 0 \Rightarrow 6 \text{ enfants.}$$

• Enfants de plus de 10 ans

$$\Delta P = - 1,77$$

$$\Delta P \text{ (avec infection) } = - 2,16 \Rightarrow 6 \text{ enfants}$$

$$\Delta P \text{ (sans infection) } = - 1 \Rightarrow 3 \text{ enfants}$$

On constate bien que la perte de poids est plus importante chez les enfants de plus de 10 ans. Nous avons en effet remarquer une majoration du retard pondéral avec l'âge.

Quel que soit l'âge, l'infection pyocyanique s'accompagne d'une perte de poids plus conséquente, nous l'avions également noté précédemment.

Cependant, d'après les résultats, il apparaît que l'influence de l'infection sur la perte de poids ne soit pas significativement plus importante chez les enfants de plus de dix ans que chez ceux de moins de dix ans. En effet, si on compare les valeurs de variation de poids avec infection à leur valeur moyenne pour chaque tranche d'âge (c'est-à-dire -0,6 à - 0,27 pour les enfants de moins de dix ans et - 2,16 à - 1,77 pour les enfants de plus de dix ans), les différences pour chaque tranche d'âge sont respectivement de 0,33 et de 0,39. Donc proportionnellement, la perte de poids sous infection est approximativement identique dans les deux échantillons. De la même façon si on compare les valeurs de variation de poids sans infection à leur valeur moyenne pour chaque tranche d'âge (c'est-à-dire 0 à - 0,27 et - 1 à - 1,77) on obtient une différence respective de 0,27 et 0,77. On peut penser que des paramètres autre que l'infection interviennent dans la perte de poids plus importante après dix ans. Sur notre population nous ne retrouvons pas de corrélation entre l'hypotrophie du grand enfant et de l'adolescent et l'infection pyocyanique. Elle semble en fait jouer le même rôle quel que soit l'âge.

4 - Fréquence de l'infection pyocyanique en fonction de l'âge

	0 à 5 ans	6 à 10 ans	10 à 15 ans	16 ans et plus
Infection pyocyanique	1	4	4	2
Sans infection	4	2	0	3
<i>Total cas / tranche d'âge</i>	5	6	4	5

Avant l'âge de cinq ans, l'infection pyocyanique n'apparaît que pour un cas sur cinq. Par contre ensuite, la plupart des enfants sont affectés par l'infection à pyocyanique, ceci sans trop de différence par tranche d'âge. Il semble bien que plus l'âge avance, plus les enfants sont contaminés par un pyocyanique, bien que le chiffre de 3 enfants sur 5 de plus de 16 ans non contaminés soit discordant.

E - LE SCORE DE SHWACHMAN

E - LE SCORE DE SHWACHMAN

Il constitue un moyen d'évaluation du malade. Il est calculé à partir de paramètres fonctionnels, cliniques, nutritionnels et pulmonaires.

1 - Répartition des scores sur la population étudiée

SCORE	Nombre de Malades
Excellent - 86 à 100	7
Bon - 71 à 85	7
Moyen - 56 à 70	2
Mauvais - 41 à 55	4

Le score moyen est de 77,75 ce qui le situerait comme un score bon.

La majorité des malades ne présente pas un état général trop dégradé. En fait 70 % d'entre eux ont un score "satisfaisant", traduisant un état général pas ou peu dégradé. 30 % par contre, présente un état général préoccupant et en particulier quatre malades qui ont un score faible compris entre 41 et 55.

Comme nous l'avons vu, le score est influencé par l'âge correspondant logiquement à l'aggravation irrémédiable de la maladie dans le temps.

Nous avons également observé l'association entre la diminution du score et la perte de poids d'une part et d'autre part la présence de pyocyanique dans les crachats. L'influence de la perte de poids sur le score est logique puisqu'elle entre dans ces paramètres de calcul, et on peut considérer la présence de pyocyanique comme un paramètre indirect reflétant l'aggravation de la fonction pulmonaire.

2 - Score et Mutations

	HOMOZYGOTE Δ F 508	HETEROZYGOTE Δ F 508	Pas de Mutation Connue	Non faite
Score Excellent 86 à 100	2	3	1	1
Score Bon 71 à 85	4	1	1	1
Score Moyen 56 à 70	2	1		
Score Mauvais 41 à 55	3			1
	10	5	2	3

Les homozygotes pour la mutation Δ F 508 représentent 50 % de la population étudiée. Ils représentent la majorité des cas. Rappelons que la mutation Δ F 508 est la mutation majoritaire dans la Mucoviscidose, ici on a quinze enfants sur vingt qui présentent cette mutation soit sous forme homozygote soit sous forme hétérozygote.

Sur quatre scores mauvais, trois sont homozygotes Δ F 508, le quatrième n'a pas été recherché. Et sur sept scores excellents, seulement deux sont homozygotes. De la même façon pour les scores moyens deux sur trois sont homozygotes. On peut donc penser que les malades ayant la mutation Δ F 508 sous forme homozygote présentent une atteinte plus sévère de la maladie. Cependant, on peut remarquer que les trois homozygotes Δ F 508 qui ont un score mauvais sont âgés de 15 et 21 ans et comme nous l'avons vu l'âge joue un rôle quant à la dégradation de l'état du malade. On peut aussi remarquer que les quatre scores bons sur sept sont représentés par les homozygotes Δ F 508.

Sur une population aussi réduite, avec une prédominance de la forme homozygote $\Delta F 508$, il est très difficile de tirer des conclusions certaines quant à l'influence de cette mutation sur la gravité de la maladie. En fait, la seule vraie corrélation clinicogénétique qui ait été trouvée avec la mutation $\Delta F 508$ est la présence d'une insuffisance pancréatique.

F - LES ANOMALIES HEPATIQUES

F - LES ANOMALIES HEPATIQUES

Elles sont illustrées ici par le relevé des anomalies cliniques et échographiques ainsi que des perturbations biologiques.

Au niveau clinique, on va relever la présence ou non d'une hépatomégalie et au niveau échographique on va observer l'homogénéité de la structure hépatique. Le dosage biologique porte sur l'augmentation des transaminases TGP (ou Transaminase Glutamo-Pyruvique) et TGO (ou Transaminase Glutamo Oxalo-acétique), leurs valeurs normales sont comprises entre 4 et 40 UI / L de sang. Leur augmentation traduit des signes de cytolyse, d'altération de la perméabilité membranaire et des signes de cholestase.

Dans la Mucoviscidose, l'atteinte hépatobiliaire correspond à la destruction progressive du parenchyme hépatique qui va évoluer vers la mise en place d'une cirrhose. L'atteinte hépatobiliaire peut apparaître à n'importe quel âge, elle constitue un facteur aggravant quant au pronostic de la maladie.

Quatre enfants sur vingt présentent ici des anomalies hépatiques soit 20 % de la population étudiée. Ils sont âgés de 8 ans 1/2 à 15 ans.

- Un seul présente des anomalies cliniques et échographiques associés à des perturbations des transaminases. On retrouve une hépatomégalie et une échostructure très hétérogène avec une augmentation des TGO et TGP. L'apparition de ces anomalies remontent à huit ans. Il s'agit d'un garçon de 15 ans qui présente un état général très dégradé avec un score de Shwachman et 50. Il est sous traitement par URSOLVAN* qui est l'acide urodésoxycholique qui a pour rôle d'augmenter le flux biliaire et la sécrétion des acides biliaires dans la bile. Elle permet de diminuer la stase intrahépatique qui provoque la dégradation du parenchyme hépatique.

- Deux enfants présentent une anomalie de l'échostructure qui apparaît hétérogène et annonce la mise en place de la cirrhose, mais les analyses biologiques restent encore normales, la fonction hépatique n'est pas encore perturbée. Pour le plus âgé des deux (15 ans), il existe une hépatomégalie depuis un an.

- Le dernier présente une augmentation des transaminases depuis trois ans sans anomalie clinique ou échographique, il est également sous URSOLVAN*.

Pour ces quatre enfants, il est difficile de retrouver un paramètre commun qui pourrait expliquer l'apparition d'une atteinte hépatique chez eux.

Si on essaye de comparer les mutations génétiques, on retrouve deux homozygotes pour la mutation Δ F508, un hétérozygote pour cette même mutation et un enfant avec une mutation non connue. Il semblerait que l'atteinte hépatique ne soit corrélée avec aucune mutation génétique précise.

De la même façon on ne peut relever d'influence significative de leur atteinte hépatique sur la stéatorrhée, bien que la diminution de la fonction hépatique entraîne une diminution du pool des acides biliaires circulants encore plus importante et donc une diminution de l'absorption des lipides. On peut simplement remarquer que deux d'entre eux ont une stéatorrhée mal corrigée par la supplémentation enzymatique (11,6 g et 6,12 g).

Quant à l'évaluation de leur état général, deux ont des scores mauvais (50 et 55) et les deux autres ont des scores bon et excellent (85 et 90). Les deux mauvais scores sont retrouvés chez les enfants de 15 ans présentant un retard pondéral important (-3 et -2 / moyenne) et une infection à pyocyanique.

Bien que la fréquence des atteintes de la fonction hépatique ne soit pas très élevée, leurs conséquences sur le pronostic de survie des malades de part leurs caractères évolutifs doivent les faire considérer comme très préoccupantes. Le traitement utilisé vise à retarder le plus possible la dégradation hépatique.

G - MUTATIONS

G - MUTATIONS

La mutation majoritaire au sein du gène de la Mucoviscidose comme nous l'avons déjà dit correspond à la délétion d'une phénylalanine en position 508, elle porte le nom de mutation $\Delta F 508$. On la retrouve sur 70 % des chromosomes des malades atteints de Mucoviscidose (22).

Sur les vingt cas étudiés, on la retrouve pour dix cas sous forme homozygote et pour cinq cas sous forme hétérozygote associée à une autre mutation. Donc 75 % de la population étudiée présente cette mutation majoritaire. On retrouve d'autre part deux cas où aucune mutation connue n'a pu être déterminée. Pour les trois malades restants, la recherche n'a pas été faite souvent face à un refus ou un désintérêt de la part de la famille.

Il semblerait que cette mutation soit associée avec une atteinte plus sévère de la maladie. Comme nous l'avons remarqué précédemment, sur la population étudiée bien que les cas les plus graves soient homozygotes $\Delta F 508$, il est difficile de tirer des conclusions. D'autant plus que la majorité des patients ont un état général peu dégradé et que la mutation $\Delta F 508$ est majoritaire.

Nous avons cependant recherché sur la population étudiée la fréquence des infections et l'importance de la stéatorrhée en fonction de la nature de la mutation.

• Mutation - Infection Pyocyannique

	Homozygote $\Delta F 508$	Hétérozygote $\Delta F 508$	Mutation autre	Non faite
Infection pyocyannique	7	1	1	2
Sans Infection	3	4	1	1

A la vue de ce tableau, on constate que 70 % des homozygotes pour la mutation ΔF 508 sont infectés par un pyocyanique. A l'inverse, que 20 % des hétérozygotes pour la mutation sont infectés.

Pour les autres mutations, la répartition est de 50 - 50, mais sur un échantillon de deux individus, on ne peut ni conclure dans un sens, ni dans l'autre. Nous ne considérerons pas les cas où la mutation n'a pas été recherchée.

Par contre, nous pouvons conclure que les homozygotes pour la mutation ΔF 508 sont plus touchés par l'infection pyocyanique que les autres cas, en particulier que les hétérozygotes ΔF 508 qui eux dans 80 % des cas ne sont pas infectés.

Bien sûr, d'autres paramètres rentrent en ligne de compte, mais les chiffres obtenus sont suffisamment explicites pour justifier une telle conclusion sur la population étudiée.

- Mutations - Stéatorrhée

On va considérer les valeurs des stéatorrhées sous traitement enzymatique et on va étudier leur répartition en fonction des mutations.

On considère une stéatorrhée supérieure à 3 g comme non "corrigée" totalement par l'opothérapie.

➔ Chez les enfants homozygotes pour la mutation ΔF 508, sept ont une stéatorrhée supérieure à 3 g. Si on calcule la moyenne de ces stéatorrhées traitées, elle est de **10,45 g** avec des valeurs allant de 3,4 à 18,3 g.

⇒ Chez les enfants hétérozygotes pour la mutation $\Delta F 508$, quatre ont une stéatorrhée supérieure à 3 g. La moyenne des stéatorrhées est de **7,95 g** avec des valeurs allant de 6,12 à 11,3 g.

⇒ Pour les enfants ayant une mutation non connue, un a une stéatorrhée de 11,6 g, l'autre ne présente pas de malabsorption.

⇒ Si on compare les moyennes des valeurs de stéatorrhées pour chaque groupe on constate que les homozygotes $\Delta F 508$ semblent avoir une stéatorrhée plus importante que les autres. De plus, les chiffres les plus élevés sont observés chez les homozygotes $\Delta F 508$ à savoir 18,3 ; 16,6 ; et 14,6.

Par contre, on remarque que la fréquence des stéatorrhées non corrigées est plus conséquente chez les hétérozygotes mais la moyenne est plus faible et les écarts moins importants.

Pour les enfants ayant une mutation non connue, on ne peut rien dire car ils ne sont que deux, et un sur deux présente ou non une stéatorrhée supérieure à 3 grammes.

De ces résultats, on peut dire que les enfants présentant une mutation $\Delta F 508$ homozygote ou hétérozygote sont sujets à des problèmes de stabilisation de la stéatorrhée. L'on peut penser que les homozygotes $\Delta F 508$ ont des stéatorrhées plus importantes que les autres.

Cependant, on retrouve toujours le problème du faible échantillonnage, et l'intervention d'autres paramètres tels que l'alimentation de ces enfants et la quantité de lipase absorbée chaque jour avec la bonne observance du traitement...

En ce qui concerne l'alimentation il est impossible de connaître la quantité de lipides qu'ils ont ingéré à l'extérieur de l'hôpital. Par contre, on connaît le traitement enzymatique qu'ils reçoivent chaque jour et en particulier la quantité de lipase.

➔ **Stéatorrhées non corrigées et quantité de lipase en fonction des mutations**

- ⊖ Homozygotes $\Delta F 508$ → moyenne : 86 285 UI de lipase / jour
- ⊖ Hétérozygotes $\Delta F 508$ → moyenne : 137 000 UI de lipase / jour
- ⊖ Autre mutation 150 000 UI / j, on ne peut pas comparer avec les précédentes puisqu'il n'y a qu'un seul enfant concerné.

Les résultats précédents sont déjà à discuter par rapport à ce paramètre, car la stéatorrhée moins importante des hétérozygotes $\Delta F 508$ peut être due à une absorption plus importante de lipase. On ne peut plus conclure sur l'influence d'une ou l'autre forme de mutation sur la stéatorrhée. Il semblerait en fait que la correction de la stéatorrhée soit très individuelle, chaque enfant ne réagit pas de la même façon au traitement.

H - LA STEATORRHEE - LE TRAITEMENT ENZYMATIQUE

H - LA STEATORRHEE - LE TRAITEMENT ENZYMATIQUE

Elle représente la première manifestation visible de la malabsorption lipidique. Sa détermination permet une évaluation indirecte de la fonction pancréatique. Une stéatorrhée autour de 2 g considérée comme normale, au-dessus de 3 g elle est pathologique. Elle est généralement calculée sur trois jours de prélèvement. La réalisation de cette mesure n'est pas toujours facile en particulier lors des hospitalisations de courte durée.

Une seule enfant ne présente pas de symptômes de malabsorption sans traitement, dix neuf enfants sur vingt sont insuffisants pancréatiques et nécessitent donc une supplémentation enzymatique. Ce qui représente 95 % de la population étudiée, rappelons que dans la population générale la répartition entre "suffisants" et insuffisants pancréatiques est respectivement de 15 et 85 % (22). La répartition sur notre population réduite à 20 cas va dans le sens des observations générales.

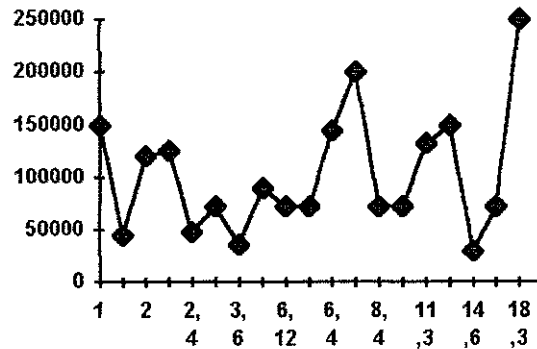
Comme nous l'avons vu, il est parfois difficile chez certains enfants de corriger la stéatorrhée même en utilisant de fortes doses d'enzymes. Ainsi cinq enfants vont voir leur stéatorrhée diminuer à la normale (moins de 3 g) sous traitement enzymatique. Par contre, chez quatorze enfants la correction de la stéatorrhée est insuffisante, voire même pour certains très importante, les valeurs sont comprises entre 3,4 g et 18,3 g.

• Valeurs des stéatorrhées en fonction de la quantité de lipase en UI/Jour

Stéatorrhée g/j	1	2	2	2,3	2,4	3,4	3,6	5	6,12	6,25
Lipase en UI/j	150 000	45 000	120 000	125 000	48 000	72 000	36 000	90 000	72 000	72 000

Stéatorrhée g/j	6,4	8	8,4	10,4	11,3	11,6	14,6	16,6	18,3
Lipase en UI/j	144 000	200 000	72 000	72 000	132 000	150 000	30 000	72 000	250 000

Pour deux des patients nous n'avions pas le chiffre exacte de la stéatorrhée, mais leurs selles étant normales, pour pouvoir les comptabiliser dans cette étude, nous leur avons donné arbitrairement une stéatorrhée de 2 g.



A la vue de ce graphique on constate que les stéatorrhées par rapport aux posologies sont très discordantes. En fait, la correction de la stéatorrhée par le traitement apparaît comme très individuelle.

Si on considère les enfants ayant une stéatorrhée corrigée (moins de 3 g), on constate que pour certains 50 000 UI / j suffisent pour avoir une bonne valeur, alors que pour d'autres il faut plus de 100 000 UI / j de lipase. Nous avons essayé de comprendre cette différence de réponse au traitement en particulier en comparant leur score d'évaluation, la présence d'une infection, la perte de poids et leur âge.

Les résultats obtenus sont surprenants. En effet, tous ces enfants, à l'exception d'un cas dont le score est excellent, présentent un score allant de 60 à 45, avec une perte de poids importante de l'ordre de - 2 à - 3 δ / moyenne, ils ont tous contracté une infection pyocyanique et leur moyenne d'âge est de 14 ans et demi. L'enfant qui présente un score excellent, a 2 ans, ne présente pas d'infection, ni de perte de poids et la corrélation de sa stéatorrhée est réalisée avec une prise de 48 000 UI / j.

Stéatorrhée en g	Lipase UI / j	Score	Infection	Poids	âge
1	150 000	60	+	- 2 δ	6,5
2	45 000	55	+	- 3 δ	15
2	120 000	45	+	- 3 δ	21,5
2,3	125 000	50	+	- 2 δ	15
2,4	48 000	100	-	- 1 δ	2

On remarque que pour les deux extrêmes au niveau de la dose de lipase ingérée, les scores sont tous les deux faibles. On peut penser que la quantité de lipase nécessaire pour corriger la stéatorrhée n'est pas en fonction de l'état général du malade. Il ne semblerait pas que la correction de la stéatorrhée soit dépendante de l'état du malade. En sachant qu'il y a quatre scores mauvais dans la population, trois d'entre eux ont une stéatorrhée corrigée.

On pourrait donc penser que la correction de la stéatorrhée ou indirectement de l'insuffisance pancréatique n'apparaîtrait pas comme un paramètre prépondérant quant à l'état général. Ce qui est incompatible avec toutes les observations faites sur les conséquences de l'insuffisance pancréatique.

On peut remarquer à nouveau que l'infection pyocyane semble elle jouer un rôle important quant à l'état général du malade.

Le deuxième phénomène à remarquer sur cette étude est la diminution importante du poids chez ces enfants supplémentés correctement par les enzymes pancréatiques. La stéatorrhée corrigée traduit une bonne supplémentation enzymatique qui devrait donc corriger la malabsorption ; les lipides en particulier étant bien dirigés puisqu'on ne les retrouve pas la

malabsorption, les lipides en particulier étant bien digérés puisqu'on ne les retrouve pas dans les selles. Il semblerait donc que la perte de poids serait ici due à un déficit de l'apport nutritionnel et donc énergétique. Rappelons de plus que la présence de complications pulmonaires telle que les infections à pyocyanique augmentent les besoins énergétiques des patients.

On peut penser que chez ces enfants qui ont un état général dégradé, il ne suffit pas de corriger leur stéatorrhée et donc leur insuffisance pancréatique pour arriver à maintenir leur poids et couvrir leurs besoins énergétiques. En considérant que le poids constitue une évaluation clinique de l'état nutritionnel du malade.

Si maintenant on considère les enfants ayant une stéatorrhée supérieure à 3 g en tenant compte comme ci-dessus de leur score, de la présence d'une infection pyocyanique et de leur poids.

Score Excellent

Score	Stéatorrhée en g	Dose de lipase UI/j	Infection pyocyanique	Poids	âge
95	3,4	72 000	-	M	5
90	6,12	72 000	-	+1	8,5
95	8,4	72 000	+	-1	7
90	11,3	132 000	-	+1	8
90	14,6	30 000	-	+1	2

Moyenne **8,764 g** **75 600 UI/j**

Score bon

Score	Stéatorrhée en g	Dose de lipase UI / j	Infection pyocyanique	Poids	âge
85	3,6	36 000	+	- 1	3,5
80	5	90 000	-	- 1	21
75	6,25	72 000	-	+ 1	8,5
75	8	200 000	+	- 1	9,5
85	11,6	150 000	+	- 2	13
85	16,6	72 000	+	- 2	10,5
85	18,3	250 000	+	+ 2	6

Moyenne **9,90 g** **124 285 UI / j**

Score Moyen **70 - 6,4 g** **144 000 UI / j** + **- 1** **7**

Score Mauvais **45 - 10,4 g** **72 000 UI / j** + **- 2** **21**

Ici la stéatorrhée semble plus importante lorsque le score est diminué. En effet, si on compare les moyennes calculées de stéatorrhée et les valeurs moyennes de lipase correspondantes, pour les enfants ayant un score excellent elles sont de 8,764 g pour 75 600 UI / j, alors que pour les enfants ayant un score moyen elles sont de 9,90 g pour 124 285 UI / j. De plus les valeurs de stéatorrhée des scores bons présentent des maximums plus élevés. On pourrait donc penser que la stéatorrhée évolue inversement au score, au contraire des premières constatations. Cependant, nous ne pouvons tirer de conclusions certaines car ici aussi la correction de la stéatorrhée semble très individuelle. On peut en effet remarquer

que la dose de lipase utilisée qui fait baisser la stéatorrhée n'est pas dépendante du score ; aussi à score égal 90, on a une stéatorrhée à 6,12 g pour 72 000 UI / j de lipase et une autre à 11,3 g pour 132 000 UI / j de lipase.

- Si on considère les enfants ayant un score excellent, on remarque un cas où la stéatorrhée est diminuée de façon satisfaisante (3,4 g) avec une dose de lipase courante 72 000 UI / j soit 6 gélules de CREON* par jour. Deux stéatorrhées sont par contre élevées de 11,3 g et 14,6 g. Pour le premier, il reçoit une quantité de lipase importante de 132 000 UI / j. Cependant, cet enfant ne présente pas de retard pondéral, ni d'infection. Le deuxième par contre ne reçoit que 30 000 UI / j de lipase, mais lui non plus n'a pas de retard pondéral, ni d'infection. On pourrait penser qu'avec une dose plus importante, la diminution de la stéatorrhée pourrait être plus conséquente. Le problème se pose de la nécessité d'augmenter les doses.

- Si on considère les enfants ayant un score bon (71 à 85), ici on retrouve une enfant avec une stéatorrhée satisfaisante (3,6 g) pour une dose de lipase peu importante de 36 000 UI / j soit 3 gélules de CREON * par jour. Trois stéatorrhées sont par contre très élevées de 11,6 g - 16,6 g - 18,3 g. Ces trois enfants ont le même score (85) et présentent tous une infection pyocyannique. Deux paramètres les différencient : d'une part la dose de lipase administrée qui est élevée pour deux d'entre eux 150 000 UI / j et 250 000 UI / j ; et d'autre part, la perte de poids. Pour le premier qui a une stéatorrhée de 11,6 g et qui reçoit une supplémentation lipasique de 150 000 UI / j , on constate une perte de poids de - 2 par rapport à la moyenne. Cet enfant qui rassemble tous les éléments pour avoir un mauvais score, à savoir infection pyocyannique, perte de poids, âge dont on a déjà vu l'effet sur le score auparavant. Paradoxalement il présente un état général bon (85). Dans son cas, la supplémentation enzymatique pourtant importante ne permet ni d'améliorer l'absorption des lipides, ni de maintenir son état nutritionnel.

A l'inverse, l'enfant qui présente une stéatorrhée de 18,3 g avec une supplémentation de 250 000 UI / j, a lui un gain de poids de + 2 par rapport à la moyenne. En fait, il apparaît que malgré l'augmentation progressive des doses de lipase au cours de sa vie, celle-ci n'a jamais permis de corriger correctement cette stéatorrhée, il semble qu'il présente une résistance au traitement. Il faudrait en fait connaître son alimentation, car même si la dose de lipase ne suffit pas à contrôler sa stéatorrhée, son gain de poids reflète plutôt un bon état nutritionnel. Son alimentation lipidique est peut être trop importante pour réguler au mieux sa stéatorrhée.

- Si on considère le dernier cas de stéatorrhée importante qui est de 16,6 g pour une dose de lipase par jour de 72 000, cet enfant présentant un retard pondéral important, on peut penser que la dose de lipase ne suffit pas à supplémer l'insuffisance pancréatique. Rappelons cependant que cet enfant n'était pas encore suivi au sein du service et que les chiffres relevés sont ceux de son entrée à l'hôpital.

Est-il toujours justifié d'augmenter les doses de lipase ? On peut penser en règle général que pour le confort de l'enfant, il vaut mieux essayer de réguler la stéatorrhée. Mais ceci avec certaines limites en particulier si l'état du malade est jugé satisfaisant, sans trouble nutritionnel, en sachant que la prise d'une grand quantité de médicaments est parfois contraignante.

D'autre part, il faut prendre en compte l'aspect passager de stéatorrhée élevée chez certains enfants qui peut être du à une alimentation plus riche en lipides qu'habituellement, ou par exemple à une mauvaise observance du traitement.

CONCLUSION

Le Problème de la stéatorrhée est important car il touche 95 % des malades. L'adaptation du traitement opothérapique pour obtenir une diminution de la stéatorrhée doit se faire de façon individuelle. Il n'existe en effet apparamment aucune corrélation entre la baisse de la stéatorrhée et la quantité de lipase ingérée. Chaque patient répond de façon individuelle au traitement.

En règle général, lorsque l'état n'est pas ou peu dégradé, les valeurs de stéatorrhées semblent évoluer en sens inverse du score bien que certains résultats soient discordants. Par contre, il semblerait que lorsque l'état est dégradé, voire très dégradé, la correction de la stéatorrhée et donc de l'insuffisance pancréatique et de la malabsorption ne suffit pas à maintenir un bon état nutritionnel. Ainsi, tout se passe comme si l'enfant n'arrivait plus à couvrir ses besoins énergétiques.

La perte de poids n'est pas toujours associée avec une stéatorrhée élevée, on a même dans certains cas observé l'effet inverse. En fait, il faudrait pour pouvoir conclure et apprécier les résultats à leur juste valeur connaître précisément la quantité de lipides ingérés à chaque repas et la stéatorrhée correspondante, ce qui semble très difficilement réalisable.

SYNTHESE

SYNTHESE

Bien que la population soit faible, on a pu faire quelques remarques intéressantes. Elles ne peuvent faire lieu ni de statistique, ni de conclusion à retenir sur la mucoviscidose, mais illustrent dans la plupart des cas les phénomènes observés dans cette maladie.

Différents paramètres interviennent directement ou indirectement sur le *score de Shwachman*. On se rend compte que lorsque l'état est dégradé, on a toutes les chances de les retrouver. Il s'agit de *l'âge, de la perte de poids, de la présence d'infections pyocyaniques*. En effet, le score de Shwachman diminue avec l'âge, ceci correspond au caractère de l'altération progressive de l'état du malade. La perte de poids très fréquente dans la maladie varie également dans le même sens que le sexe, ceci est d'autant plus frappant chez les filles et ou après 10 ans. De la même façon l'infection pyocyanique que l'on peut considérer comme le reflet de la dégradation de la fonction pulmonaire s'associe également avec la diminution du score. Il s'agit d'une interdépendance, l'infection dégradant l'état du malade et l'état du malade favorisant l'infection. Ces derniers paramètres interviennent directement et indirectement dans le calcul du score et donc leurs évolutions semblent logiques.

L'influence de ces paramètres entre eux est plus difficile à déterminer. Cependant, on a pu montrer une augmentation du *retard pondéral* avec *l'âge*, plus marqué après 10 ans, où les besoins énergétiques sont plus importants. Le même phénomène se retrouve en présence *d'infection pyocyanique*, mais son influence sur le poids n'est pas plus marquée avant ou après 10 ans. Donc après 10 ans, la perte de poids plus importante est influencée par d'autres paramètres que la dégradation pulmonaire. Il apparaît de plus que *l'infection pyocyanique* est plus fréquente après 5 ans et qu'ensuite la répartition par tranches *d'âge* est à peu près identique.

La recherche d'une forme plus ou moins sévère de la maladie en fonction d'une *mutation* ou d'une autre est encore moins évidente. Ceci tient au fait de la grande fréquence de la mutation $\Delta F 508$ dans la population étudiée et donc de la faible représentation d'autres mutations. Néanmoins, des chiffres plus significatifs apparaissent entre *l'infection pyocyanique* et la forme homozygote pour la mutation $\Delta F 508$. Il semble que les *homozygotes $\Delta F 508$* sont plus fréquemment infectés par un pyocyanique. La répartition des scores par rapport aux mutations est moins évidente bien que l'on retrouve parmi les scores les plus mauvais 3 / 4 homozygotes $\Delta F 508$, mais ici le manque de données ne permet pas de conclure.

L'étude de la *stéatorrhée* est beaucoup plus dépendante du caractère individuel de chaque malade. Sa considération sur le plan général est aléatoire. Ainsi, bien que l'on retrouve une stéatorrhée moyenne chez les homozygotes $\Delta F 508$ par rapport aux hétérozygotes $\Delta F 508$, il faut tenir compte de la quantité de lipase administrée qui est supérieure chez les hétérozygotes et expliquerait donc leur stéatorrhée moins importante. De la même façon si on considère sa diminution en fonction des *doses de lipase* administrées, on se rend compte que la réponse au traitement est variable d'un sujet à l'autre. Quant à l'influence de sa correction sur *l'état nutritionnel* du malade en particulier par rapport à la *perte de poids*, on a vu qu'elle ne permettait pas à elle seule d'éviter une perte de poids importante chez certains malades. Puisqu'on observe une stéatorrhée corrigée chez quatre malades présentant une perte de poids de l'ordre de $- 2 \delta$ / moyenne et ayant tous un *score* moyen ou mauvais. Tout se passe comme si chez les malades ayant un état général bien dégradé, la simple correction de l'insuffisance pancréatique ne suffisait pas à maintenir un bon état nutritionnel. A l'inverse certains enfants qui ont une stéatorrhée élevée ne présente aucun retard pondéral. On ne peut évidemment pas conclure que la supplémentation pancréatique ne joue aucun rôle sur le poids. Mais il apparaît que d'autres éléments interviennent comme en particulier l'augmentation des besoins énergétiques pour les uns, une

alimentation non suffisante pour couvrir ces besoins, ou pour d'autres une alimentation trop riche ... N'oublions pas aussi l'influence du paramètre infectieux.

Il faudrait connaître exactement la quantité de lipides ingérés à chaque repas et la stéatorrhée observée. Il faudrait pour ce faire arrêter la supplémentation pancréatique pendant une période au cours de laquelle on pourrait ainsi estimer l'état pancréatique. Il est facile de comprendre, que ceci n'est pas réalisé du fait déjà des fortes contraintes de la maladie pour l'enfant.

Dans l'ensemble comme nous l'avons déjà dit, 70 % des malades ont un état peu ou pas dégradé, ce qui correspond à un contrôle régulièrement effectué au sein du service de ces enfants, dont la première préoccupation est la lutte contre l'atteinte pulmonaire qui reste malgré tout le facteur pronostic le plus sévère.

CONCLUSION

CONCLUSION

Une meilleure connaissance de la maladie a permis depuis une vingtaine d'années une amélioration spectaculaire du pronostic de la Mucoviscidose, objectivée par l'augmentation du nombre des malades atteignant l'âge adulte.

La découverte du gène et de son produit permet de focaliser la recherche sur la compréhension de l'anomalie primaire, ainsi que sur la mise au point d'un traitement radical.

Les nouvelles techniques de dépistage permettent une prise en charge plus précoce des malades et un conseil génétique pour les familles ayant dans leurs parentés un enfant atteint de Mucoviscidose.

Parallèlement à cette formidable poussée scientifique qui a concerné d'ailleurs toutes les maladies génétiques, de grands progrès ont été acquis aussi sur le plan thérapeutique. L'apparition de nouveaux antibiotiques plus actifs sur les *Pseudomonas*, leurs techniques d'administration moins contraignantes, le renforcement de la kinésithérapie, les nouvelles molécules utilisées en aérosolthérapie ont permis un traitement de l'atteinte pulmonaire plus performant. Des perspectives passionnantes sont apparues lorsque l'on a envisagé une thérapie génique de la Mucoviscidose par aérosolisation. La possibilité d'utiliser des vecteurs viraux (adénovirus) capables de délivrer effectivement le gène C.F. humain normal à des cellules pulmonaires du rat après instillation trachéale, aboutissant à une expression de la protéine C.F.T.R. humaine maintenue pendant au moins six semaines, confirme la valeur de ce projet. Très récemment, une instance américaine a autorisé les premiers essais chez l'homme ouvrant ainsi une voie pleine d'espoir.

Sur le plan de l'atteinte pancréatique, la mise au point et la fabrication des extraits pancréatiques gastroprotégés ont mis fin aux régimes pauvres en graisses, permettant une

alimentation sans restriction et transformant ainsi la vie conviviale et sociale de ces enfants. La diététique a alors subi une profonde évolution. La prise en charge nutritionnelle est maintenant basée sur l'importance des besoins énergétiques, les suppléments protéiques, vitaminiques, en oligo-éléments et en acides gras essentiels.

La mise en évidence de son influence sur l'atteinte pulmonaire lui donne maintenant un caractère pronostique plus important.

La transplantation d'organes dans la Mucoviscidose a fait aussi ces dernières années un bon tout à fait considérable, qu'il s'agisse des techniques de transplantation cardio-pulmonaire ou bi-pulmonaire, mais aussi l'extension à d'autres organes ; transplantation hépatique isolée, triple transplantation cœur-poumon-foie, voire plus récemment encore transplantation d'ilôts pancréatiques.

L'ensemble des progrès de la prise en charge des malades permet et a permis déjà de prolonger leur espérance de vie dans les meilleures conditions possibles. Ceci dans l'attente d'un traitement radical que l'on espère le plus rapidement possible pour tous ces enfants et leurs familles.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - AFLM.

"La Mucoviscidose".
Gaz. med de France. 11-03-1983 ; 90, n° 10 : p 878-881.

- 2 - BECK R., DURIE P.R., HILL J.G., LEVISON H.

"Malnutrition : a cause of elevated sweat chloride concentration".
Acta - paediat - Scand. Juillet 1986 ; 75 (4) : p 639-644.

- 3 - BOUQUET J., SINAASAPPEL M., NEIJENS H.J.

"Malabsorption in CF : mecanism et traitement".
J. pediatr. Gastroentérol. Nutr. 1988 ; 7 - suppl. 1 : p 30-35.

- 4 - BOUR H.

"Actualité de la vitamine E".
Rev. du Prat. 21 Avril 1984 ; 34, 23 : p 1270-1.

- 5 - BRIARD M.L.

"Le conseil génétique et le diagnostic anténatal pour la Mucoviscidose".
In : Journées parisiennes de pédiatrie. 1990. Flammarion Médecine - Sciences : p 19-24.

- 6 - BYE A.M.E., MULLER D.R.P., WILSON J.

"Symptomatic vitamine E deficiency in cystic fibrosis".
Arch. Dis. Child. 1985 ; 60 : p 160-164

- 7 - CHEVALLIER B., GALLET J.P.

"Les carences vitaminiques".
Encycl. med. chir. (Paris - France), Pédiatrie, 4056 A 10 - 2 - 1989 : 12 p.

- 8 - CHINET T.H.

"Les troubles des mouvements ioniques dans la Mucoviscidose".
Rev. du prat. Juin 1990 ; n° 17 ; p 1548-50

- 9 - CHRISTOPHE A., ROBBERECHT E., DE BAETS F., FRANCK H.

"Increase of Long chain omega 3 Fatty acids in Major serum Lipid. classes of patients with cystic fibrosis".

Ann. Nutr. Metab. 1992 ; 36 : 304-312

- 10 - COUTELLE C.H., GRADE K., BRUCKNER R., SZIBOR R., WILL K., BAEUR I., GORKI H., GEDSCHOLD J., BROCK J., URNER U., HEIN J., BRELL U.

"C.F. DNA - diagnosis and gene mutation analysis : data from east germany"

Path. Biol. 1991 ; 39, n° 6 : p 585-586.

- 11- CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION.

"C.F. Therapies explored through clinical trials".

Medical news. Juillet 1991, complement.

- 12 - CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION

"Scientists explore promising new drug therapies".

Medical News. Feb. 1992 : p 3.

- 13 - DE LUMLEY L., UNDERSTOCK R.

"Principes et modalités alimentaires au cours de la Mucoviscidose".

Rev. du Prat. 1981 ; 44 : p 3107-11

- 14 - DESJEUX J.F.

"Manifestations pancréatiques et intestinales de la Mucoviscidose".

Med. Infant. Nov. 1976 ; 83ème année, n° 7 : p 801-19.

- 15 - DESJEUX J. F., PICANDET B.

"Physiologie du pancréas exocrine".

Med. Infant. Nov. 1976 ; 83ème année, n° 7 : p 771-779.

- 16 - DORING G.

"Microbial Lung infections : new therapeutic strategies".

Path. Biol. 1991 ; 39, n°6 : p 587-591.

- 17 - DUHAMEL J.F., BROUARD J., GUILLOT M., HOUNGBEDJI B., DE SCHREVEL G., WYSOCKI E.

"Approche des besoins en vitamines et oligo-éléments des nourrissons et enfants atteints de Mucoviscidose".

In : La Mucoviscidose. LENOIR G. Monographies. Doin. 1988 : p 151-158.

- 18 - EGGERMONT E., DE BOECK K.

"Small intestinal abnormalities in cystic fibrosis patients".

Eur. j. pediatr. Oct. 1991 ; 150 : p 824-828.

- 19 - FARRIAUX J.P., DHONDT J.L., TASSIN E., PAUX E.

"Dépistage néonatal de la Mucoviscidose, faisabilité et utilité".

In : Journées Parisiennes de Pédiatrie. 1990. Flammarion - Médecine - Sciences. p : 13-18.

- 20 - FEIGELSON J.

"La Mucoviscidose".

La Nouvelle presse méd. 14 Mars 1981 ; 10, n°12 : p 947-948.

- 21 - FEREC C., GUILLERMIT H., CHAVENTRE A.

"Les mutations du gène de la Mucoviscidose dans la population bretonne".

Path. Biol. Juin 1991 ; 39, n°6 : p 577-580.

- 22 - FREZAL J.

"Le gène de la Mucoviscidose : données actuelles et perspectives".

In : journées parisiennes de pédiatrie 1990. Flammarion - Médecine - Sciences. p 7-11.

- 23 - FREZAL J., BAUMANN C., KAPLAN J.

"La Mucoviscidose : un gène au bout de la route".

Revue du prat. (Paris). Juin 1990 ; 40, 17 : p 1543-1547.

- 24 - GALABERT C., LENGREND D., MONTET J.C., DIMIER J.L., CHAZALETTE J.P.

"Utilisation de l'acide urodesoxycholique dans le traitement des complications hépatobiliaires de la Mucoviscidose".

path. biol. 1991 ; 39, n°6 : p 625-628.

- 25 - GALLET J.P., LESTRADET H.

"Physiopathologie et diagnostic biologique de la Mucoviscidose".
Rev. du Prat. Oct. 1967 ; 17, n°25 : p 3457-3468.

- 26 - GASKIN K.J.

"The impact of nutrition in cystic fibrosis".
J. Pédiatr. Gastro-entérol. Nutr. 1988 ; 7 - Suppl. 1 : p 12-17.

- 27 - GERVAIX A., SUTER S.

"Neutrophiles : médiateurs de la destruction bronchique chez les patients atteints de Mucoviscidose".
Path. Biol. 1991 ; 39, n°6 : p 598-599.

- 28 - GILLY R.

"Le traitement de la Mucoviscidose".
Med. et Hyg. 1985 ; 43 ; 2017-2024.

- 29 - GILLY R., BELLON G.

"Mucoviscidose ou maladie fibro-kystique du pancréas".
Encycl. Med. Chir. (Paris - France) Pédiatrie. 4060 p¹⁰ - 1988 : 12 p.

- 30 - GILLY R., BELLON G., REBAUD PH.

"La Mucoviscidose aujourd'hui : bilan de vingt ans d'un clinicien".
In : journées parisiennes de pédiatrie 1990. Flammarion - Médecine - Sciences.
p 1-5.

- 31 - GILLY R., NORMAND J.

"Mucoviscidose ou fibrose kystique du pancréas".
In : Pédiatrie 8. Pneumologie. Cardiologie. Sept. 1986. SIMEP édité par DAVID et FLORET.

- 32 - GOODCHILD MC.

"Nutritional management of cystic fibrosis".
Digestion. 1987 ; 37 - Suppl. 1 : p 61-67.

- 33 - GRAHAM D.

"In and outs pancreatic enzyme and adjuvant therapies".
J. Pediatr. Gastro-entérol. Nutri. 1984 ; 3 (Suppl. 1) : S 120 - S 126.

- 34 - GUY-CROTTE O., CARRERE J., FIGARELLA C.

*"Physiopathologie de l'atteinte pancréatique dans la Mucoviscidose".
Path. Biol. 1991 ; 39, n°6 : p 631-635.*

- 35 - HERMAN H., CIER J.F.

*"Précis de physiologie".
T2. 1979. ed. MASSON : p 113-155.*

- 36 - HEYMANS H.S.

*"Gastrointestinal dysfunction and its effects on nutrition in cystic fibrosis".
Acta - paediatr. -Scand suppl. 1989 ; 363 : p 74-78.*

- 37 - LAMBLIN G., CARNOY C., ROUSSEL P.

*"Physiopathologie de la Mucoviscidose : données et hypothèses".
In : Journées Parisiennes de Pédiatrie 1990. Flammarion - Médecines - Sciences.
p : 25-27.*

- 38 - LAMBLIN G., RAMPHAL R.

*"Mucines bronchiques et infections dans la Mucoviscidose".
Path. Biol. 1991 ; 39, n°6 : p 592-597.*

- 39 - LANDS L., DESMOND K.J., DEMIZIO D., PAVILANIS A. and COATES AL.

*"The effects of nutritional status and hyperinflation on Respiratory muscle strength in children and young adults".
Am. Rev. Respir. Dis. Juin 1990 ; 141, (6) : p 1506-1509.*

- 40 - LAUGHLIN J.J., BRADY M.S., EIGEN H.

*"Changing fecoling trends as a case of electrolyte depletion in infants with cystic fibrosis".
Pediatrics. 1981 ; 68 : 203.*

- 41 - LENAERTS C.

*" Suffisance et Insuffisance pancréatique".
Le Pédiatre. Mars 1993 ; 24, n° 137 : p 11-13.*

- 42 - LENOIR G.

*"La Mucoviscidose".
In : "La Mucoviscidose" LENOIR G. Monographies doin. Paris. 1988 : p 3-61.*

- 43 - LENOIR G., FOUCAUD P. et NAVARRO J.

"Transplantation pulmonaire et cardiopulmonaire dans la Mucoviscidose : le point en France en 1990".

In : Journées parisiennes de pédiatrie. 1990. Flammarion - Médecine - Sciences. p : 37-47.

- 44 - LENOIR G., MUNNICH A., BRIARD M.L.

"Le dépistage anténatal de la Mucoviscidose".

In : La Mucoviscidose - LENOIR G. Monographies Doin Paris. 1988 ; p : 87-104.

- 45 - LENOIR G., RAULT G.

"Aspects nutritionnels de la Mucoviscidose".

In : La Mucoviscidose LENOIR G. Monographies Doin Paris. 1988. p 133-141.

- 46 - LEWIS M.I., BELMAN M.J.

"Nutrition and musculatory muscles".

Clin. Chest. med. Juin 1988 . vol 9, n°2 : p 337-348.

- 47 - LLOYD L., STILL J.D.

"Cystic fibrosis, crohn's disease, biliary abnormalities and cancer".

J. Pediatr. Gastro-entérol. Nutr. Nov. 1990 ; vol. 11, n°4 : p 434-437.

- 48 - LOUIS D., CHAZALETTE J.P.

"L'hypertension portale dans la Mucoviscidose intérêt de la splénectomie partielle".

Path. Biol. 1991 ; 39, n°6 : p 629-630.

- 49 - Mc DONALD A., KELLEHER H., LITTLEWOOD.

"A normal fat diet for cystic fibrosis : is a dietitian still needed ?".

Scand. J. Gastro-entérol. 1988 ; suppl., 143 : p 157-159.

- 50 - Mc PHERSON M.A., SHORI D.K., MILLS C.L., GOODCHILD M.C., DORMER R.L.

"Altered biochemical regulation of secretion in cystic fibrosis epithelial cells".

Adv. exp. Med. Biol. 1991 ; 290 : p 173-185.

- 51 - MONTET J.C.

"L'acide urodesoxycholique : propriétés physiques et activité hépatoprotectrice".

Path. Biol. 1991 ; 39, n°6 : p 621-624.

- 52 - NAVARRO J.

*"La mucoviscidose : un défi pour les chercheurs, un pari à gagner".
Rev. du prat. Juin 1990 ; n°17 : p 1537-1539.*

- 53 - NAVARRO J.

*"Aérosolthérapie dans la Mucoviscidose".
Le Pédiatre. Mars 1993 ; 24, n° 137 : p 27-29.*

- 54 - NAVARRO J., DUHAMEL J.F., FOUCAUD P.

*"Diététique et assistance nutritionnelle dans la Mucoviscidose".
In : Journées parisiennes de pédiatrie. 1990. Flammarion - Médecine - Sciences :
p 31-35.*

- 55 - NAVARRO J., FOUCAUD P., LENAERTS C.

*"Résultats de la diététique et de l'assistance nutritionnelle dans la Mucoviscidose".
Rev. du Prat. (Paris). 1990 ; 40 (17) : p 1567-1570.*

- 56 - NAVARRO J., FOUCAUD P., MUNCK A.

*"Assistance nutritionnelle dans la Mucoviscidose. Pourquoi ? Quels résultats ?".
Nutr. Clin. Métabol. 1991 ; 5 : 227-231.*

- 57 - PARAF A., RAUTUREAU J., TRAD J.

*"Le pancréas, rappel physiologique".
In : FOIE - VOIES BILIAIRES - PANCREAS. Séméiologie physiopathologique.
Editions BAILLIERE J.P. 1973 : p 337-352.*

- 58 - PARK R.W., GRAND R.J.

*"Gastro-intestinal manifestations of cystic fibrosis : a review".
Gastro-entérol. 1981 ; 81 : p 1143-1161.*

- 59 - PIGNATTI P.F.

*"Cystic fibrosis gene mutations, and correlation with clinical manifestations".
Path. Biol. 1991 ; 39, n°6 : 582-584.*

- 60 - POLU J.M., LESUR O., DELORME N.

*"La mucoviscidose de l'adulte".
Rev. du Prat. Juin 1990 ; 17 : p 1581-1585.*

- 61 - RAMSEY B.W., FARRELL P.M., PENCHARZ P.

"Nutritional assessment and management in cystic fibrosis : a consensus report".
Am. J. Clin. Nutr. 1992 ; 55 : p 108-116.

- 62 - TAYLOR C. J., Mc INTYRE S., BAXTER P.S.

"Nutrition in cystic fibrosis".
Arch. Dis. Child. Juin 1990 ; 65, (6) : p 646-647.

- 63 - THOMSON G.N., ROB T.A., DAVIDSON G.P.

"Taurine supplementation, fat absorption, and growth in cystic fibrosis".
J. Pédiatr. 1987 ; 111 : 501-506.

- 64 - TSUI L.C.

"Molecular genetics of cystic fibrosis".
Path. Biol. 1991 ; 39, n°6 : p 571-575.

- 65 - VAN HUBBARD S.

"What is the association of essential fatty acid status with cystic fibrosis".
Eur. J. Pédiatr. 1983 ; 41 : p 68-70.

- 66 - VIDAL 1993

Dictionnaire VIDAL 1993, PARIS.

- 67 - VOUME P.R.

"La transplantation coeur-poumons chez l'enfant atteint de Mucoviscidose".
In : La Mucoviscidose. LENOIR G. Monographies Doin. Paris. 1988 : p 165-172.

- 68 - WARREN J., WARWICK M.D.

"Diet for cystic fibrosis".
POSTGRAD - Med. Déc. 1987 ; 82, (8) : p 121-126 et 129-130.

- 69 - WEBER A.M., ROY C.C.

"Intraduodenal events in cystic fibrosis".
J. Pédiatr. Gastro-entérol. Nutr. 1984 ; 3 (suppl. 1) : S 113-119.

- 70 - WOLFE A.

" Iléus méconial".

La Nvelle presse Med. 14 Mars 1981 ; 10, n°12 : p 949-950.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

PLAN	<i>p 6</i>
INTRODUCTION	<i>p 13</i>
PREMIERE PARTIE : LA MUCOVISCIDOSE - DESCRIPTIF DE LA MALADIE -	<i>p 15</i> <i>p 16</i>
A - HISTORIQUE ET EVOLUTION	<i>p 17</i>
B - ASPECT GENETIQUE	<i>p 21</i>
<i>B - I - Epidémiologie</i>	<i>p 22</i>
<i>B - II - Le Gène</i>	<i>p 24</i>
<i>B - III - Corrélations clinico-génétiques</i>	<i>p 27</i>
C - PHYSIOPATHOLOGIE	<i>p 28</i>
<i>C - I - Atteinte des glandes sudoripares</i>	<i>p 30</i>
<i>1 - Rappel physiologique</i>	<i>p 30</i>
<i>2 - Anomalies dans la Mucoviscidose</i>	<i>p 30</i>

<i>C - II - Atteinte de l'épithélium respiratoire</i>	<i>p 31</i>
1 - Rappel physiologique	<i>p 30</i>
2 - Les mouvements ioniques au niveau de l'épithélium respiratoire	<i>p 32</i>
3 - Les transports ioniques dans les voies aériennes chez les sujets atteints de Mucoviscidose	<i>p 34</i>

D - TESTS DIAGNOSTIQUES

p 36

<i>D - I - Le test de la sueur</i>	<i>p 37</i>
------------------------------------	-------------

<i>D - II - Le dépistage néonatal</i>	<i>p 38</i>
---------------------------------------	-------------

1 - Dosage de la trypsine immuno-réactive	<i>p 38</i>
2 - Le test méconial	<i>p 39</i>

<i>D - III - Le dépistage anténatal</i>	<i>p 40</i>
---	-------------

1 - Par étude des enzymes digestives	<i>p 40</i>
2 - Par la biologie moléculaire	<i>p 41</i>

E - LES EXPRESSIONS DE LA MUCOVISCIDOSE

p 43

<i>E - I - L'atteinte broncho-pulmonaire</i>	<i>p 45</i>
--	-------------

1 - Anatomopathologie	<i>p 45</i>
2 - Expression clinique	<i>p 46</i>
3 - Traitement des manifestations respiratoires	<i>p 47</i>
4 - Transplantation pulmonaire et cardio-pulmonaire	<i>p 51</i>

<i>E - II - Expressions autres que respiratoires et digestives dans la Mucoviscidose</i>	<i>p 54</i>
--	-------------

1 - Les manifestations cardiaques	<i>p 54</i>
2 - Les manifestations métaboliques	<i>p 54</i>
3 - Les manifestations génitales	<i>p 55</i>
4 - Les manifestations rhumatologiques	<i>p 55</i>

E - III - L'atteinte digestive	p 56
1 - Le pancréas	p 56
1 - 1 - Le suc pancréatique, composition et rôle	p 56
1 - 1 - 1 - La sécrétion hydrominérale	p 56
1 - 1 - 2 - La sécrétion enzymatique	p 57
a - Les enzymes lipolytiques	p 57
b - Les enzymes protéolytiques	p 58
c - Les enzymes glycolytiques	p 59
1 - 2 - Physiopathologie du pancréas exocrine	p 59
1 - 3 - Anatomopathologie du pancréas exocrine	p 60
1 - 4 - Anomalies fonctionnelles et conséquences cliniques de l'atteinte pancréatique exocrine	p 61
1 - 5 - Atteinte du pancréas endocrine	p 63
2 - L'atteinte intestinale	p 63
2 - 1 - L'iléus méconial	p 64
2 - 2 - L'environnement acide duodénal	p 66
2 - 2 - 1 - Inactivation des enzymes pancréatiques	p 67
2 - 2 - 2 - Précipitation des sels biliaires	p 67
2 - 2 - 3 - Malabsorption des graisses	p 68
2 - 3 - L'altération des fonctions sécrétoires, digestives et d'absorption de l'intestin grêle	p 68
2 - 4 - Le syndrome d'obstruction de l'intestin distal	p 71
2 - 5 - Autres manifestations digestives	p 73
2 - 5 - 1 - Le prolapsus rectal	p 73
2 - 5 - 2 - Le reflux gastro-oesophagien	p 73
3 - L'atteinte hépato-biliaire	p 74

3 - 1 - Le foie	p 74
3 - 1 - 1 - La cirrhose biliaire focale	p 74
3 - 1 - 2 - La cirrhose biliaire multilobulaire	p 74
3 - 1 - 3 - Complication majeure : l'hypertension portale	p 75
3 - 2 - La vésicule biliaire et le système biliaire	p 75
3 - 2 - 1 - La bile	p 75
3 - 2 - 2 - Anomalie de la vésicule biliaire	p 76
3 - 2 - 3 - Anomalie de la bile	p 76
3 - 2 - 4 - Conséquences cliniques	p 77
3 - 3 - Utilisation de l'acide urodésoxycholique	p 78

F - SCORE D'EVALUATION DE SHWACHMAN

p 80

**DEUXIEME PARTIE :
CONSEQUENCES DIGESTIVES**

p 83 - 84

A - PATHOGENIE DE LA MALNUTRITION

p 85

A - I - La digestion des lipides	p 87
1 - La lipase et la colipase pancréatique	p 87
2 - Le bicarbonate de sodium - PH	p 88
3 - Les sels biliaires	p 88
4 - La lipase linguale	p 89
5 - La phospholipase A ₂	p 89
A - II - La digestion des prodides	p 90

A - III - La digestion des glucides p 91

B - LES CARENCES SPECIFIQUES p 92

B - I - Augmentation des besoins énergétiques p 93

- 1 - La déperdition digestive p 93
- 2 - Les complications pulmonaires p 93
- 3 - Le défaut primitif cellulaire p 94
- 4 - La diminution de la prise énergétique p 94
- 5 - L'apport énergétique recommandé p 96

B - II - Carence en acides gras essentiels p 97

B - III - Carences vitaminiques p 99

- 1 - Les vitamines liposolubles p 99

- 1 - 1 - La vitamine A ou rétinol p 99
- 1 - 2 - La vitamine D p 100
- 1 - 3 - La vitamine E p 101
- 1 - 4 - La vitamine K p 102

2 - Les vitamines hydrosolubles p 102

B - IV - Le besoin hydrominéral p 104

- 1 - Le besoin en eau p 104
- 2 - Les besoins en sodium p 104
- 3 - Les besoins en calcium, phosphore et magnésium p 105

B - V - Déficit en oligo-éléments p 106

- 1 - Le Fer p 106
- 2 - Le Zinc p 106
- 3 - Le Sélénium p 106

C - INTER-RELATIONS ENTRE ETAT PULMONAIRE ET ETAT NUTRITIONNEL

p 108

D - LE TRAITEMENT DE LA MALNUTRITION

p 112

D - I - L'opothérapie substitutive

p 113

1 - Composition des différents produits

p 114

2 - Le sort du médicament

p 114

3 - La posologie

p 115

4 - Les limites

p 118

D - II - Thérapeutique à visée anti-acide

p 119

1 - Le bicarbonate de sodium et les anti-acides

p 119

2 - Les anti H₂

p 119

D - III - Autres thérapeutiques

p 121

D - IV - La supplémentation

p 122

1 - En Taurine

p 122

2 - En Vitamines

p 122

3 - En Oligo-éléments

p 123

4 - En Acides gras essentiels

p 124

5 - Les triglycérides à chaîne moyenne

p 125

D - V - La diététique

p 127

1 - Alimentation du nourrisson

p 129

<i>1 - 1 - L'allaitement maternel</i>	<i>p 129</i>
<i>1 - 2 - Les laits modifiés</i>	<i>p 129</i>
<i>1 - 3 - Les substituts du lait</i>	<i>p 130</i>
2 - Alimentation de l'enfant jusqu'à l'âge adulte	<i>p 132</i>
<i>2 - 1 - La supplémentation orale</i>	<i>p 133</i>
<i>2 - 2 - Modification des habitudes alimentaires</i>	<i>p 136</i>
3 - L'assistance nutritionnelle artificielle	<i>p 137</i>
<i>3 - 1 - Alimentation entérale</i>	<i>p 137</i>
<i>3 - 1 - 1 - Par sonde nasogastrique</i>	<i>p 137</i>
<i>3 - 1 - 2 - Par gastrostomie</i>	<i>p 138</i>
<i>3 - 1 - 3 - Par jéjunostomie</i>	<i>p 138</i>
<i>3 - 1 - 4 - La réalisation</i>	<i>p 138</i>
<i>3 - 2 - La nutrition parentérale</i>	<i>p 139</i>
<i>3 - 3 - Les résultats de l'assistance nutritionnelle</i>	<i>p 140</i>

TROISIEME PARTIE :
DISCUSSION SUR 20 DOSSIERS D'ENFANTS
ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE DANS LE
SERVICE DE PEDIATRIE I DU CHU DE LIMOGES

p 141

CONCLUSION *p 195*

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES *p 198*

TABLE DES MATIERES *p 208*

RESUME

La Mucoviscidose est une affection très sévère, dont la thérapeutique a beaucoup évoluée ces dernières années, ce qui a permis une amélioration sensible du pronostic. Les patients atteints par cette maladie, dont la durée de vie dépassait rarement dix à vingt ans, atteignent maintenant fréquemment l'âge adulte .

Les progrès de la génétique, avec la découverte du gène, son produit la C.F.T.R et la présence de nombreuses mutations, ont permis un dépistage plus précoce, une meilleure compréhension déjà de la physiopathologie de la maladie en particulier le lien qui existe entre la C.F.T.R. et le déficit primaire du transport du chlore. Des corrélations clinicogénétiques ont été rapportées, essentiellement avec la mutation $\Delta F 508$ qui est la plus fréquente.

L'amélioration de la durée de vie des patients a été acquise grâce à l'accomplissement d'un effort important au niveau de la prise en charge de l'atteinte pulmonaire, comprenant les cures d'antibiotiques, les séances de kinésithérapie respiratoire et l'aérosolthérapie.

La prise en charge nutritionnelle représente un aspect très important du traitement de cette affection. Ce n'est qu'en 1982, que l'on a mis en évidence le rôle primordial de la nutrition dans l'obtention d'une croissance normale et d'un meilleur pronostic. Depuis lors, de très nombreuses études, consacrées à l'aspect digestif de la Mucoviscidose, ont permis de mieux analyser les facteurs responsables de la genèse de la malnutrition.

Les succès récents de la greffe pulmonaire, les résultats prometteurs d'une thérapie génétique d'avenir justifient la poursuite des efforts pour mieux comprendre la maladie dans l'espoir enfin de trouver un traitement radical.

Mots clés :

- Mucoviscidose.
- Malnutrition.
- Diététique.