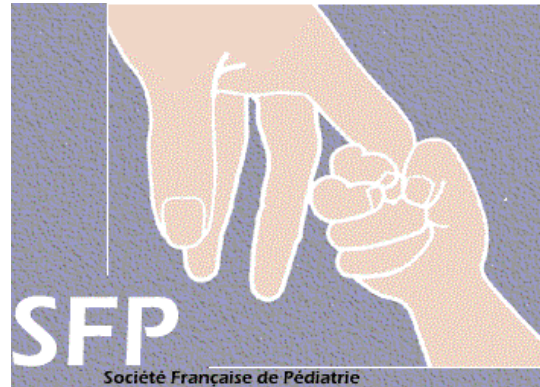


Avec la participation de



Conférence de consensus

Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose

Lundi 18 et mardi 19 novembre 2002

Palais du Luxembourg - Paris

**Observance, nutrition, gastro-entérologie et métabolisme
Texte des recommandations (version courte)**

PROMOTEUR

Société Française de Pédiatrie

COPROMOTEURS

Association Française de Pédiatrie Ambulatoire
Association Muco-Kiné
Association Pédagogique Nationale pour l'Enseignement de la Thérapeutique
Club Pédiatrique de Pneumologie et Allergologie
Comité de Nutrition de la Société Française de Pédiatrie
Groupe Francophone d'Hépatogastro-Entérologie et Nutrition Pédiatriques
Société de Kinésithérapie de Réanimation
Société de Pneumologie de Langue Française
Société Française de Microbiologie
Société Nationale Française de Gastro-Entérologie
Société Nationale Française de Médecine Interne

AVEC LE SOUTIEN DE

Vaincre la Mucoviscidose
SOS Mucoviscidose

COMITÉ D'ORGANISATION

C. MARGUET, président : pédiatre, Rouen

G. BELLON : pédiatre, Lyon

J. DE BLIC : pédiatre, Paris

É. BINGEN : microbiologiste, Paris

L. DAVID : pédiatre, Lyon

P. DOSQUET : méthodologie ANAES, Paris

I. DURIEU : interniste, Lyon

B. HOUSSET : pneumologue, Créteil

R. KLINK : pédiatre, Laon

A. MUNCK : pédiatre, Paris

C. PAINDAVOINE : méthodologie ANAES, Paris

C. PERROT-MINNOT : kinésithérapeute, Reims

G. REYCHLER : kinésithérapeute, Woluwe

MD. TOUZÉ : méthodologie ANAES, Paris

D. TURCK : pédiatre, Lille

D. VITAL-DURAND : interniste, Lyon

B. WALLAERT : pneumologue, Lille

THEME 1 : PNEUMOLOGIE ET INFECTIOLOGIE
(LUNDI 18 NOVEMBRE 2002)

JURY 1

- B. HOUSSET, président : pneumologue, Créteil
- F. CAMBIER : pédiatre, Amiens
P. FAINCILBER : généraliste, Gaillon
C. KARILA : pédiatre, Massy
M. JORAS : journaliste, Paris
JF. LEMELAND : microbiologiste, Rouen
H. LANIER : Vaincre la Mucoviscidose, Paris
B. QUINET : pédiatre, Paris
I. TILLIE-LEBLOND : pneumologue, Lille
V. TOUZOT-DUBRULLE : kinésithérapeute, Lille

EXPERTS 1

- P. ALTHAUS : kinésithérapeute, Bottens
G. BELLON : pédiatre, Lyon
F. BREMONT : pédiatre, Toulouse
G. CHABANON : microbiologiste, Toulouse
A. CLÉMENT : pédiatre, Paris
V. DAVID : pédiatre, Nantes
P. DIOT : pneumologue, Tours
S. DOMINIQUE : pneumologue, Rouen
D. HUBERT : pneumologue, Paris
T. MOREAU : statisticien, Villejuif
I. PIN : pédiatre, Grenoble
P. PLESIAT : microbiologiste, Besançon
A. SARDET : pédiatre, Lens
V. STORNI : pédiatre, Roscoff

GROUPE BIBLIOGRAPHIQUE 1

- L. BASSINET : pneumologue, Créteil
P. CHATAIN-DESMARQUETS : pédiatre, Lyon
M. LE BOURGEOIS : pédiatre, Paris
L. LEMÉ : bactériologiste, Rouen
C. OPDEKAMP : kinésithérapeute, Bruxelles
I. SERMET-GAUDELUS : pédiatre, Paris
C. THUMERELLE : pédiatre, Lille

**THEME 2 : OBSERVANCE – NUTRITION –
GASTRO-ENTEROLOGIE - METABOLISME
(MARDI 19 NOVEMBRE 2002)**

JURY 2

L. DAVID, président : pédiatre, Lyon

PY. BENHAMOU : endocrinologue, Grenoble

L. BONNET : diététicienne, Lyon

A. FERRAND : sociologue, Lille

X. FRANCISCO : généraliste, Nivolas-Vermelle

P. MEUNIER : pharmacien, Tours

J. MOREAU : gastro-entérologue, Toulouse

A. NOIRET : pédiatre, Lyon

C. GRISON : SOS Mucoviscidose, Paris

D. RIGAUD : nutritionniste, Dijon

C. LE GALL : pédiatre, Lyon

EXPERTS 2

D. BELLI : gastro-entérologue, Genève

D. DEBRAY : pédiatre, Le Kremlin-Bicêtre

AG. LOGEAIS : Vaincre la Mucoviscidose, Paris

C. MARTIN : endocrinologue diabétologue, Pierre-Bénite

H. MOSNIER-PUDART : endocrinologue diabétologue, Paris

O. MOUTERDE : pédiatre, Fleurimont

A. MUNCK : pédiatre, Paris

M. ROUSSEY : pédiatre, Rennes

J. SARLES : pédiatre, Marseille

P. TOUNIAN : pédiatre, Paris

D. TURCK : pédiatre, Lille

GROUPE BIBLIOGRAPHIQUE 2

F. BADET : interniste, Lyon

P. BRETONES : endocrinologue pédiatre, Lyon

E. DUVEAU : pédiatre, Angers

M. LAURENS : pédiatre, Caen

N. ROULLET : pédiatre, Tours

L. WEISS : pédiatre, Strasbourg

L'ORGANISATION DE CETTE CONFERENCE A ETE RENDUE POSSIBLE GRACE A L'AIDE APPORTEE
PAR :

Chiron, GSK, Roche, Solvay Pharma, AstraZeneca, Whyett-Lederle, Braun Médical Division OPM, MSD Chibret
Shering Plough, Aventis Pharma, Orphan, Nestlé, Vitalaire, Abbott, Baxter, Pari, Bastide Médical

et par :

Vaincre la Mucoviscidose, SOS Mucoviscidose

AVANT-PROPOS

Cette conférence a été organisée et s'est déroulée conformément aux règles méthodologiques préconisées par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES). Les conclusions et recommandations présentées dans ce document ont été rédigées par le jury de la conférence, en toute indépendance. Leur teneur n'engage en aucune manière la responsabilité de l'ANAES.

INTRODUCTION

Si l'atteinte de l'arbre respiratoire tient une place centrale dans la mucoviscidose, sa prise en charge est indissociable des autres manifestations importantes de la maladie que sont la dénutrition, les manifestations digestives et hépato-biliaires et le diabète. Chacune de ces manifestations contribue en effet à la morbidité et à la mortalité de la maladie et peut aggraver l'atteinte pulmonaire.

En préambule aux réponses aux questions posées, le jury souligne les difficultés auxquelles il a été confronté en raison d'une part du caractère non homogène des critères épidémiologiques et cliniques des études de la littérature, et d'autre part du très faible nombre d'études à fort niveau de preuve scientifique. Beaucoup des modalités de prise en charge n'ont pas été évaluées dans le cadre strict de la mucoviscidose et sont appliquées empiriquement sur la base des prises en charge de manifestations proches ou identiques dans d'autres contextes étiologiques.

En raison de l'atteinte multiviscérale et des intrications entre les différentes composantes pathologiques, il est évident que la prise en charge de la mucoviscidose doit être confiée à une équipe pluridisciplinaire spécialisée avec une bonne coordination entre ses membres. Il est évident également qu'elle entraîne pour les patients des contraintes importantes qui retentissent sur leur qualité de vie et sur celle de leur famille et qui favorisent la non-observance thérapeutique.

Bien qu'il n'y ait pas de lien démontré entre la mauvaise observance thérapeutique et l'évolutivité de la maladie, une mauvaise observance semble accélérer la maladie, soit de façon insidieuse, soit en augmentant la fréquence et la gravité des exacerbations aiguës. Il est donc nécessaire que le problème de l'observance soit abordé précocement et régulièrement avec les patients. Les protocoles doivent tenir compte de cet aspect important de la maladie en se limitant au minimum indispensable, et avec un souci de simplification des prises médicamenteuses ; ils doivent également prendre en compte les demandes individuelles pour préserver une certaine qualité de vie au risque parfois de s'éloigner du schéma idéal. Une prise en charge psychologique doit également être systématiquement proposée.

QUESTION 1

Quelle est l'influence de l'état nutritionnel sur l'évolution de la mucoviscidose ?

La dénutrition est d'une grande fréquence dans la mucoviscidose, tous stades évolutifs confondus :

- *au moment du diagnostic* : jusqu'à 44 % des patients ont une dénutrition, d'autant plus faible que le diagnostic est établi plus tôt ;
- *au moment du dépistage néonatal* : 5 à 25 % ;
- *chez le nourrisson* : 8-12 % (retard statural), 11-13 % (retard pondéral) ; une prise en charge précoce pourrait la diminuer (grade¹ C) ;

¹ Une recommandation de *grade A* est fondée sur une preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuve. Une recommandation de *grade B* est fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau de preuve intermédiaire. Une recommandation de *grade C* est fondée sur des études de faible niveau de preuve. En l'absence de précisions, les recommandations reposent sur un *accord professionnel* exprimé par le jury. Voir : ANAES. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Janvier 2000.

- *dans l'enfance* : 9-17 % de retard statural et 4-8 % de retard pondéral entre 1 et 10 ans ;
- *à l'adolescence* : de 8-21 % (retard statural) à 9-13 % (retard pondéral) ;
- *chez l'adulte* : de 8 à 38 % (elle varie suivant l'âge, la gravité et les critères de dénutrition).

Mieux évaluer l'état nutritionnel permet une prévention de la dénutrition et de ses conséquences. Des études suggèrent qu'un déficit nutritionnel important se rattrape mal : cela plaide pour un traitement précoce de la dénutrition (grade B).

LES MÉCANISMES RESPONSABLES DE LA DÉNUTRITION

La dénutrition résulte de la négativité durable de la balance nutritive en rapport avec une réduction des ingesta et une augmentation des pertes.

I. FACTEURS DE RÉDUCTION DES INGESTA

- *Anorexie* : fréquente, par vomissements, toux, encombrement, inflammation, médicaments, dépression.
- *Inconfort digestif* : reflux gastro-œsophagien, retard à l'évacuation gastrique, douleurs, constipation.
- *Régimes restrictifs*.

II. FACTEURS D'AUGMENTATION DES PERTES

1. L'augmentation des pertes d'interface

- *L'insuffisance pancréatique exocrine* touche environ 85 % des malades. Elle peut induire la malabsorption de la moitié des protéines et des lipides ingérés, et un déficit en vitamines liposolubles (A, D, E, K), B12 et zinc.
- *L'insuffisance intestinale* : secondaire à une résection intestinale.
- *Les pertes sudorales* : elles concernent l'eau, le sodium et les protéines.

2. L'augmentation de la dépense énergétique

Elle est liée surtout à la détérioration de la fonction respiratoire, par augmentation du travail musculaire respiratoire, et à l'inflammation (surinfection).

RETENTISSEMENT DE LA DÉNUTRITION

La dénutrition entraîne des altérations dans de nombreux domaines :

- fonction respiratoire ;
- masses et fonctions musculaires ;
- fonction immunitaire ;
- fonction motrice digestive ;
- fonction de réparation ;
- croissance staturo-pondérale, croissance pulmonaire, puberté ;
- développement psychomoteur, psychique, intellectuel ;
- masse osseuse (ostéoporose et ostéomalacie) ;
- espérance de vie.

Dans la mucoviscidose, il existe un véritable cercle vicieux entre causes et conséquences de la dénutrition. Plusieurs études montrent que la maladie est aggravée par la dénutrition (études de niveau de preuve 2 à 4).

PEUT-ON DÉFINIR DES CRITÈRES DE DÉNUTRITION ?

Il n'y a aucune étude comparant différents critères nutritionnels dans la mucoviscidose. Dans la littérature, les critères les plus utilisés sont le poids et la taille.

I. LES CRITÈRES CLINIQUES

1. Les critères anthropométriques

- *Le poids* en référence à la taille et à l'âge est un critère majeur. Le déficit pondéral est le signe le plus précoce de dénutrition : il s'évalue en pourcentage par rapport au poids idéal ou par la mesure de l'indice de masse corporelle (IMC).
- *Le déficit statural.*
- *Le périmètre crânien* n'a d'intérêt que chez le très jeune enfant.

La surveillance évolutive de ces paramètres (courbes d'évolution) est essentielle : un bon critère d'altération de l'état nutritionnel est la sortie des « couloirs » de poids, taille et IMC.

2. La composition corporelle

Elle permet de préciser si le déficit pondéral porte avant tout sur la masse maigre ou sur la masse grasse. Il est important de l'évaluer de façon dynamique. Il existe plusieurs moyens de mesure : pli cutané tricipital, circonférence brachiale, circonférence musculaire brachiale, impédancemétrie, absorptiométrie biphotonique.

3. Autres variables

État de la peau et des phanères, retard pubertaire.

II. LES CRITÈRES BIOLOGIQUES SONT CEUX UTILISÉS DANS D'AUTRES TYPES DE DÉNUTRITION

1. Les protéines

Dans l'ordre de sensibilité décroissante : *retinol binding protein* (RBP), préalbuminémie, albuminémie.

2. Les micronutriments

Fer sérique, hémoglobine, zincémie, vitamines A, D, E et K, acides gras plasmatiques.

III. Statut minéral osseux

- Détermination du contenu alimentaire en calcium.
- Dosage de 25-hydroxy-vitamine D plasmatique.
- Mesure du contenu minéral osseux et de la densité minérale osseuse par absorptiométrie biphotonique.

RECOMMANDATIONS

- La prévention de la dénutrition est un enjeu majeur pour améliorer le pronostic de la mucoviscidose. L'état nutritionnel doit être évalué dès le dépistage puis à intervalles réguliers :
 - paramètres cliniques tous les mois chez le nourrisson avant 1 an, puis tous les 3 à 6 mois ;
 - balance énergétique et contenu alimentaire en calcium tous les 3 à 6 mois ;
 - paramètres biologiques une fois par an ;
 - absorptiométrie osseuse une fois par an en période pubertaire.

QUESTION 2

Quelle stratégie peut-on proposer pour maintenir un état nutritionnel optimal ?

LA COUVERTURE DES BESOINS NUTRITIONNELS ÉLÉMENTAIRES

Elle concerne tous les patients ne présentant pas de signe de dénutrition ou d'autres facteurs susceptibles de majorer les besoins ou de limiter les ingesta, et ceci dès le dépistage néonatal.

I. Le nourrisson

Le nourrisson adapte le plus souvent spontanément ses ingesta à ses besoins. L'allaitement maternel ou les formules lactées classiques peuvent être recommandés pour les enfants ayant une croissance

normale. La diversification alimentaire se fait au 5^e-6^e mois comme chez l'enfant normal et obéit aux mêmes principes.

L'iléus méconial avec résection intestinale nécessite souvent une phase de nutrition parentérale exclusive relayée par une nutrition entérale à débit continu.

II. L'alimentation quotidienne

Elle a pour objectif des apports énergétiques supérieurs aux apports journaliers recommandés (AJR) pour l'âge. Des apports de 100 à 110 % des AJR sont généralement suffisants pour maintenir un état nutritionnel normal. On recommande :

- des aliments riches en calories glucido-lipidiques ;
- d'orienter très tôt les habitudes alimentaires vers ces aliments.

Le recours à une diététicienne doit être précoce et régulier.

L'intérêt des compléments hyperénergétiques avant l'apparition des signes de dégradation nutritionnelle n'est pas démontré.

III. La compensation de l'insuffisance pancréatique exocrine

Elle impose le recours aux extraits pancréatiques (EP). Chez le tout-petit, il est proposé d'ouvrir la gélule et de donner les microgranules dans une boisson acide.

Doses recommandées par l'AMM en unité lipase (UL) :

- nourrisson : 2 000 à 4 000 UL/120 ml de lait ;
- enfant : 1 000 UL/kg par repas, 500 UL/kg par collation, sans dépasser 100 000 UL/j ;
- adolescent et adulte : ne pas dépasser 250 000 UL/j (10 gélules à 25 000 UL/j).

Ces doses doivent être adaptées au cas par cas. Le patient peut moduler la posologie en fonction de la richesse en graisses des repas. Les doses peuvent être augmentées en cas de diarrhée ou d'inconfort digestif persistant. Si les signes persistent, on peut essayer de renforcer l'action des EP en réduisant l'acidité gastrique par des anti-H2 (grade C).

IV. Les compléments

Pour répondre aux **besoins accrus en sodium et en eau**, notamment en été, il est recommandé de donner des suppléments : solution de réhydratation orale entre les biberons ou gélules de sel.

Des **compléments d'apports en vitamines** liposolubles A, D et E sous forme de complexes polyvitaminiques solubles sont recommandés à une posologie double de celle usuelle (grade C). La vitamine K est prescrite au cours de la première année de vie à raison de 5 à 10 mg une fois par semaine, puis en cas d'antibiothérapie prolongée.

Oligo-éléments : des suppléments en fer, zinc, sélénium, magnésium sont nécessaires en cas de carence démontrée.

LES SITUATIONS À RISQUE OU COMPORTANT UN DÉFICIT NUTRITIONNEL

I. Situations à risque

Lorsque les paramètres nutritionnels se dégradent on réalise :

- une consultation diététique pour apprécier les apports et essayer d'améliorer les ingesta ;
- un bilan médical pour a) évaluer l'observance ; b) adapter les posologies des extraits pancréatiques et des micronutriments ; c) rechercher des cofacteurs organiques (état inflammatoire, surinfection bronchique, dysphagie, diabète, cirrhose, hypertension portale) ; d) rechercher une composante psychologique, responsable d'une anorexie.

II. Assistance nutritive

Son bénéfice sur l'état nutritionnel et respiratoire n'est pas clairement démontré ; elle peut révéler une intolérance aux glucides et un reflux gastro-œsophagien.

Les **suppléments nutritionnels** sont d'efficacité mal démontrée, coûteux et mal acceptés à long terme. Ils ont l'inconvénient de souvent remplacer les apports oraux habituels.

L'efficacité de la **nutrition entérale** est d'autant meilleure qu'elle est débutée précocement. Les sondes naso-gastriques sont souvent mal tolérées et la gastrostomie psychologiquement mal acceptée.

La **nutrition parentérale** est un mode d'assistance nutritive lourd et coûteux. Elle doit être mise en balance avec ses effets secondaires potentiels.

RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES

La prise en charge nutritionnelle dans la mucoviscidose repose trop souvent sur des bases empiriques et des études sont nécessaires pour l'optimiser. Elle se heurte fréquemment à un problème d'observance, problème complexe qui nécessite la coordination entre l'ensemble des intervenants, le patient et son entourage. L'observance doit être facilitée par l'accès à des préparations associant plusieurs principes actifs.

QUESTION 3

Quelle doit être la démarche diagnostique devant des douleurs abdominales chez le patient atteint de mucoviscidose ?

En l'absence de pathologie sous-jacente, les douleurs abdominales, qu'elles soient aiguës ou chroniques, sont des motifs de consultation fréquents, à tout âge.

La démarche diagnostique repose sur un interrogatoire et un examen clinique soigneux. On ne doit pas sous-estimer une pathologie abdominale qui pourrait passer au second plan, chez des patients pour lesquels la préoccupation médicale est d'abord d'ordre pulmonaire.

L'interrogatoire tentera de préciser le caractère aigu ou récurrent et l'intensité de la douleur, orientant ainsi la démarche diagnostique (*tableau 1*).

Tableau 1. Examens à visée diagnostique en cas de douleurs abdominales.

DOULEURS AIGÜES	DOULEURS ABDOMINALES RECURRENTES	
EN URGENCE	ÉPIGASTRIQUE	AUTRES
Examen clinique complet Bilan biologique ASP Échographie abdominale ± opacification digestive basse	Examen clinique complet FOGD ± pHmétrie Bilan biologique	Examen clinique complet ASP* Bilan biologique et immunologique Échographie abdominale ± stéatorrhée ± opacification digestive basse ± scanner abdominal ± FOGD** et coloscopie

* : ASP : radiographie de l'abdomen sans préparation ; ** : FOGD : fibroscopie œso-gastro-duodénale

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

Les différentes étiologies des douleurs abdominales et les examens nécessaires à leur diagnostic sont rassemblés dans les *tableaux 2* et *3*. Parmi ces étiologies, certaines sont spécifiques ou particulièrement fréquentes.

I. Étiologies spécifiques

- Le mucocèle appendiculaire correspond à l'obstruction de la lumière appendiculaire par du mucus. Il se traduit à l'échographie par un appendice élargi avec lumière obstruée. Il peut être asymptomatique et devra alors être surveillé par échographie annuelle. Lorsqu'il est symptomatique les signes sont proches de ceux de l'appendicite.
- Le syndrome d'obstruction intestinale distale (SOID) est l'équivalent de l'iléus méconial : obstruction de siège iléo-cæcal par des matières impactées et du mucus. Il se

traduit par des douleurs en fosse iliaque droite, une distension abdominale, et une obstruction intestinale le plus souvent partielle.

- La colopathie fibrosante (exceptionnelle) a été décrite chez de jeunes enfants prenant des doses excessives d'EP.

II. Étiologies fréquentes

- Pancréatite (15 % des patients).
- Reflux gastro-œsophagien (46 à 10 %).
- SOID (9 % chez l'enfant, 15 % chez l'adulte).
- Constipation.

RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES

Une démarche rigoureuse s'appuyant sur l'interrogatoire et l'examen clinique doit être prioritaire afin de limiter les examens agressifs et irradiants chez ces patients très sollicités sur le plan des investigations et des traitements. Une sédation efficace doit être faite pour les examens lourds.

Tableau 2. Étiologies des douleurs abdominales.

DOULEURS AIGÜES	DOULEURS RÉCURRENTES
Appendicite	Reflux gastro-œsophagien
Invagination intestinale aiguë	Pancréatite chronique
Mucocèle appendiculaire	Troubles fonctionnels, constipation
Volvulus sur bride	Syndrome d'obstruction intestinale distale
Pancréatite aiguë	Colopathie fibrosante
Lithiases biliaires	Maladie cœliaque
Autres : gastro-entérite, infection urinaire, pathologie tubo-ovarienne	Intolérance aux protéines du lait de vache
	Maladie de Crohn
	Cancer digestif

Tableau 3. Principales étiologies des douleurs abdominales au cours de la mucoviscidose et examens diagnostiques.

ÉTILOGIES	EXAMEN DE 1 ^{RE} INTENTION	EXAMEN DE RECOURS
Constipation Syndrome d'obstruction intestinale distale Volvulus	ASP*	Lavement à la gastrograffine
Appendicite Invagination intestinale aiguë Mucocèle Lithiase (biliaire, rénale)	Échographie abdominale	Lavement à la gastrograffine
Pancréatite Maladie cœliaque Intolérance aux protéines du lait de vache	Biologie	Biopsie jéjunale Test thérapeutique
Reflux gastro-œsophagien		Test thérapeutique PHmétrie TOGD***
Œsophagite Gastrite Ulcère	FOGD** ± biopsies	
Maladie de Crohn	Coloscopie + œso-gastro-duodéoscopie + biopsies	
Infection urinaire	Bandelette urinaire	Cytobactériologie urinaire
Colopathie fibrosante	Lavement baryté	

* : ASP : Rx de l'abdomen sans préparation

** : FOGD : fibroscopie œso-gastro-duodénale

*** : TOGD : transit œso-gastro-duodénal

QUESTION 4

Quelles sont les stratégies diagnostiques et thérapeutiques des troubles du métabolisme glucidique au cours de la mucoviscidose ?

Le diabète de la mucoviscidose résulte d'une destruction non auto-immune des îlots de Langerhans, aboutissant à une insulino-pénie, et à une carence en glucagon. Il est précédé d'une phase d'intolérance au glucose.

Sa *prévalence* augmente avec l'âge et atteint 50 % à 30 ans, la tranche d'âge 15-30 ans étant particulièrement exposée.

Il est toujours associé à une *insuffisance pancréatique exocrine* et influencé par *le génotype*.

Sa *présentation clinique* est le plus souvent silencieuse. Plus rarement, on trouve : polyuro-polydipsie, mauvaise prise pondérale, retard de croissance et/ou pubertaire, détérioration de la fonction respiratoire, exacerbation des infections respiratoires.

Le diabète aggrave la morbi-mortalité de la mucoviscidose. L'allongement de l'espérance de vie et donc de la durée de l'hyperglycémie explique l'apparition de rétinopathie et de néphropathie diabétiques. L'insulinothérapie améliore les paramètres respiratoires et nutritionnels (grade 2).

Compte tenu des données épidémiologiques, il est conseillé de rechercher une anomalie de la tolérance au glucose de façon systématique une fois par an à partir de l'âge de 15 ans en réalisant une hyperglycémie provoquée orale (HGPO) (patient à jeun depuis 8 heures, prise de 1,75 g de glucose/kg, maximum 75 g, glycémie à jeun et à 2 heures).

Un dépistage plus précoce (entre 10 et 15 ans) doit être envisagé en cas de déficit pondéral ou de troubles respiratoires inexpliqués.

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Les critères diagnostiques sont résumés dans le *tableau 4*.

Tableau 4. Critères diagnostiques.

	GLYCEMIE A JEUN (8 H DE JEUNE)	GLYCEMIE « AU HASARD » ET SYMPTOMES CLINIQUES	GLYCEMIE 2 HEURES APRES CHARGE (HGPO)
Diabète	≥ 1,26 g/L (7 mmol/L)	≥ 2 g/L (11,1 mmol/L)	≥ 2 g/L (11,1 mmol/L)
Anomalies de la tolérance	Hyperglycémie modérée à jeun ≥ 1,1 g/l (6,1 mmol/L) < 1,26 g/l (7mmol/L)		<i>Intolérance au glucose</i> ≥ 1,4 g/L (7,8 mmol/L) < 2 g/L (11,1 mmol/L)
Normal	< 1,1 g/L (6,1 mmol/L)		< 1,4 g/L (7,8 mmol/L)

TRAITEMENT

Le traitement est résumé dans le *tableau 5*.

Tableau 5. Traitement du diabète au cours de la mucoviscidose.

OBJECTIFS	MOYENS	STRATEGIE	SURVEILLANCE
Glycémie préprandiale : 0,90-1,40 g/l (5-8 mmol/l)	Education thérapeutique	Intolérance au glucose : - conseils nutritionnels - autosurveillance	Evaluation pluridisciplinaire annuelle
Glycémie postprandiale : 0,90-1,80 g/l (5-10 mmol/l)	Autosurveillance glycémique	Diabète patent : - <i>symptomatique</i> : insulinothérapie - <i>transitoire</i> (corticothérapie, infections) : insulinothérapie - <i>asymptomatique</i> : privilégier insulinothérapie traitement oral envisageable	HbA1c trimestrielle
	Diététique : privilégier glucides de faible index glycémique		Microalbuminurie annuelle Créatininémie annuelle Fond d'œil annuel
	Insulinosécrétagogues : - <i>glimépiride</i> : 1 à 6 mg/j en 1 prise - <i>repaglinide</i> : 2 mg x 3/j - <i>natéglinide</i>		
	Insulinothérapie : - <i>analogues rapides</i> : avant chaque repas, 0,1 U/kg/repas - <i>insulines d'action intermédiaire</i> : 1-3 injections/j, 0,19 U/kg/j, prémélanges possibles - <i>analogue retard</i> : 1 injection/j		

QUESTION 5

Quelle doit être la prise en charge de l'atteinte hépato-biliaire au cours de la mucoviscidose ?

Les lésions hépato-biliaires résultent à la fois de l'obstruction ductulaire et de la cytotoxicité des acides biliaires hydrophobes. Il n'existe pas de génotype spécifique de l'atteinte hépatique.

LES LÉSIONS HÉPATO-BILIAIRES AU COURS DE LA MUCOVISCIDOSE

Quinze à 20 % de patients développent des lésions hépato-biliaires cliniquement significatives. Leur fréquence augmente nettement à l'adolescence et diminue au-delà de l'âge 20 ans. L'allongement de la survie des patients explique leur augmentation.

I. Les lésions hépatiques

La cirrhose biliaire focale est la lésion la plus caractéristique. Sa fréquence augmente dès la naissance et peut atteindre 70 % chez l'adulte.

Une cirrhose macronodulaire multilobulaire se développe chez une minorité de patients. Sa fréquence à l'adolescence varie de 5 à 20 %. Elle est à l'origine de plus de 15 % des décès.

La stéatose est observée chez 20 à 60 % des malades.

II. Les lésions biliaires

- L'ictère cholestatique néonatal (fréquence < 2 %) s'associe dans plus de la moitié des cas à un iléus méconial et disparaît habituellement sans séquelle.
- La microvésicule observée dans 30 % des cas ne s'accompagne généralement pas de cholécystite.
- La lithiase biliaire est rarement symptomatique.
- La cholangite sclérosante est très rare.

COMMENT FAIRE LE DIAGNOSTIC ?

- En l'absence de critère prédictif d'une évolution vers la cirrhose biliaire multilobulaire l'examen clinique doit rechercher systématiquement une hépatomégalie et des signes d'hypertension portale (HTP).
- Une fois par an seront dosées transaminases et γ GT, et une échographie sera réalisée à la recherche d'anomalies parenchymateuses (foie hyperéchogène de la stéatose, foie hétérogène nodulaire de la cirrhose multinodulaire), d'anomalies de la vésicule biliaire et d'une HTP (Doppler).

Une fibroscopie gastrique est recommandée en cas de suspicion de cirrhose et est alors renouvelée tous les 2 ans.

La tomodensitométrie peut être proposée lorsque l'échographie n'est pas concluante.

La ponction biopsie hépatique est difficilement recommandable dans le cadre d'un dépistage (source d'erreur par ponction en zone saine).

La cholangio-RM, capable de détecter des lésions hépato-biliaires précoces, devrait voir ses indications s'élargir.

TRAITEMENT

I. Traitement de la maladie hépato-biliaire

L'acide ursodésoxycholique (AUDC) doit être recommandé pour toute présomption d'atteinte hépatique chronique. La posologie efficace est de 20 mg/kg/jour, en traitement continu.

La prescription de tout médicament potentiellement hépatotoxique nécessite un contrôle rapproché des transaminases.

II. Traitement des complications de la cirrhose

Il n'existe pas chez l'enfant de traitement médicamenteux ou endoscopique reconnu en prévention primaire de l'hémorragie par HTP. L'utilisation des AINS et de l'aspirine est proscrite. Les bêta-bloquants sont contre-indiqués en raison de leur effet bronchique et les dérivés nitrés n'ont pas été évalués chez l'enfant.

La sclérose endoscopique des varices œsophagiennes est utilisée en première intention en cas de saignement actif. Le choix entre sclérose et ligature dépend essentiellement de l'expérience de l'endoscopiste.

Une anastomose porto-cave chirurgicale peut être proposée en cas d'échec du traitement endoscopique. L'anastomose spléno-rénale sélective paraît être la solution idéale en limitant le risque d'encéphalopathie sans compromettre une éventuelle transplantation hépatique. La dérivation porto-systémique transhépatique (TIPS) est une technique récente dont l'indication pédiatrique est amenée à s'élargir.

RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES

Le dépistage de l'atteinte hépato-biliaire doit être réalisé dès la naissance et son traitement par l'AUDC doit être mis en œuvre précocement. L'échographie doit être systématique. L'HTP menace le pronostic vital et doit être maîtrisée à court terme par les techniques endoscopiques, à moyen terme par les shunts radiologiques (TIPS) ou chirurgicaux, à long terme par la transplantation.

Le texte intégral est disponible sur demande écrite auprès de :
Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
Service communication
159, rue Nationale – 75640 PARIS Cedex 13
ou consultable sur le site de l'ANAES : www.anaes.fr - rubrique « Publications »