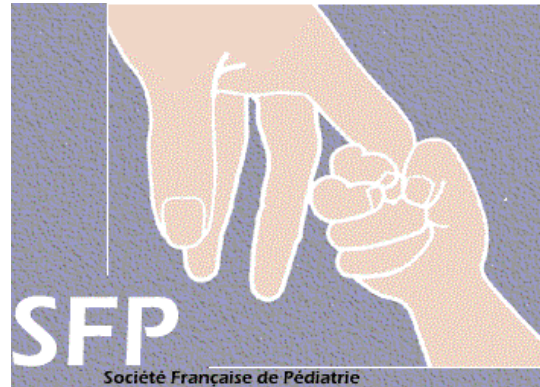


Avec la participation de



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 longue)**

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

La mucoviscidose est une maladie génétique multiviscérale comportant une intrication étroite entre ses différentes composantes organiques. De ce fait, elle nécessite une prise en charge globale. La conférence de consensus tenue au Palais du Luxembourg à Paris les 18 et 19 novembre 2002 s'est donné pour but d'établir des recommandations médicales et professionnelles pour cette prise en charge. La complexité et la diversité des questions posées ont conduit à répartir la tâche entre deux jurys : le jury 1 pour les questions concernant l'atteinte pulmonaire, le jury 2 pour les principales composantes extrapulmonaires de la maladie.

QUESTIONS POSÉES AU JURY 1

- 1** **Quels sont les critères diagnostiques de l'infection bronchopulmonaire à *Staphylococcus aureus* ?**
- 2** **Quels sont les critères diagnostiques de l'infection bronchopulmonaire à *Pseudomonas aeruginosa* ?**
- 3** **Quelle est la stratégie de l'antibiothérapie, quelle que soit la voie d'administration, vis-à-vis de *Staphylococcus aureus* ?**
- 4** **Quelle est la stratégie de l'antibiothérapie, quelle que soit la voie d'administration, vis-à-vis de *Pseudomonas aeruginosa* ?**
- 5** **Quelle est la place des autres thérapeutiques à visée respiratoire dans le traitement de la mucoviscidose ?**

QUESTIONS POSÉES AU JURY 2

- 1** **Quelle est l'influence de l'état nutritionnel sur l'évolution de la mucoviscidose ?**
- 2** **Quelle stratégie peut-on proposer pour maintenir un état nutritionnel optimal ?**
- 3** **Quelle doit être la démarche diagnostique devant des douleurs abdominales chez le patient atteint de mucoviscidose ?**
- 4** **Quelles sont les stratégies diagnostiques et thérapeutiques des troubles du métabolisme glucidique au cours de la mucoviscidose ?**
- 5** **Quelle doit être la prise en charge de l'atteinte hépato-biliaire au cours de la 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 mise en place récente du dépistage néonatal systématique engage à redéfinir la place de l'état nutritionnel dans cette maladie. Les études épidémiologiques soulignent la grande prévalence des problèmes nutritionnels et montrent qu'il est possible de les prévenir et, ainsi, d'améliorer le pronostic et l'espérance de vie des malades. La dénutrition associe une perte de poids ou un arrêt de croissance à l'altération de nombreuses fonctions. À l'heure actuelle, l'évaluation de l'état nutritionnel dans la mucoviscidose reste insuffisante. Mieux évaluer l'état nutritionnel permet la prévention de la dénutrition et de ses conséquences sur la morbidité et la mortalité.

FRÉQUENCE

La dénutrition est d'une grande fréquence dans la mucoviscidose, tous stades évolutifs confondus. Elle varie d'une publication à l'autre, de 15 à 44 % des patients. Cela s'explique par des différences de stade de la maladie, d'âge des patients et de critères employés pour définir la dénutrition :

- *au moment du diagnostic* : jusqu'à 44 % des malades ont eu une dénutrition par le passé (poids ou taille corporelle < 5^e percentile) ;
- *au moment du dépistage néonatal* : elle est estimée actuellement autour de 5 à 25 % selon le critère employé et la cohorte examinée (variation peut-être en fonction des gènes amplificateurs présents) ;
- *chez le nourrisson* : la dénutrition touche 8-12 % (retard statural) à 11-13 % (retard pondéral) des enfants de moins de 1 an (Etats-Unis, 1993). On peut penser qu'une prise en charge nutritionnelle néonatale pourrait la diminuer (grade¹ C) ;
- *dans l'enfance* : on note 9-17 % de retard statural et 4-8 % de retard pondéral entre 1 et 10 ans (Etats-Unis, 1993). Le dépistage précoce permet une meilleure évolution des paramètres de croissance, par référence aux enfants chez qui le diagnostic a été porté de façon retardée : médianes de poids, taille et périmètre crânien autour du 37-50^e percentile en cas de dépistage néonatal vs 24-33^e percentile en cas de diagnostic tardif (> 2 ans). Cette différence persiste parfois jusqu'à l'adolescence, malgré une même prise en charge ;
- *au cours de l'adolescence* : la dénutrition touche de 8-21 % (retard statural) à 9-13 % (retard pondéral) des adolescents ;
- *chez l'adulte* : la fréquence de la dénutrition varie de 8 à 38 % suivant les critères, les pays, l'âge des malades et la gravité de l'affection.

Fait important, des études suggèrent qu'un déficit nutritionnel important se rattrape mal au cours des années suivantes. 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. Il peut s'agir d'un déficit énergétique (marasme), protéique (diminution de la masse maigre) ou en micronutriments (calcium, fer, vitamines, etc.). Le déficit énergétique peut porter sur les glucides et/ou sur les lipides. Ce dernier a plus de conséquences, du fait du déficit en acides gras essentiels.

Dans la mucoviscidose, la dénutrition est tout autant en rapport avec une réduction des ingesta qu'avec une augmentation des pertes (*tableau 1*).

I. La réduction des ingesta

1. Anorexie (perte d'appétit)

Cause fréquente de dénutrition, plusieurs facteurs en sont responsables :

- toux et encombrement naso-pharyngé ;
- syndrome inflammatoire ;
- médicaments anorexigènes (antibiotiques) ;
- état dépressif.

2. Inconfort digestif : vomissements, reflux gastro-œsophagien, retard à l'évacuation gastrique, douleurs abdominales, constipation, syndrome d'obstruction intestinale distale.

3. Prescriptions diététiques trop restrictives.

¹ Une recommandation de *grade A* est fondée sur une preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuve (voir *annexe*). 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.

4. Troubles du comportement alimentaire : anorexie mentale en particulier.**II. Les pertes****1. L'augmentation des pertes d'interface**

- *L'insuffisance pancréatique exocrine* : elle frappe environ 85 % des malades. Elle est liée à la destruction des acini, secondaire à l'hyperpression engendrée par les bouchons muqueux obstructifs. Elle est corrélée au type de mutation de la CFTR. Elle est cliniquement décelable lorsque l'atteinte anatomique touche plus de 90 % des glandes exocrines. Elle induit avant tout une malabsorption protéo-lipidique et des carences en acides aminés et acides gras essentiels. Les pertes peuvent atteindre la moitié des quantités ingérées. Des déficits en vitamines liposolubles (A, D, E et K), en vitamine B12 et en zinc peuvent se voir.
- *L'insuffisance pancréatique endocrine* : le diabète conduit à des pertes rénales de glucose, de sodium et d'eau responsables de l'amaigrissement initial.
- *L'insuffisance intestinale* : secondaire à une résection intestinale (iléus méconial).
- *Les pertes sudorales* : elles concernent l'eau, le sodium et les protéines. Elles devraient être prises en compte, mais aucune recommandation n'est formulable.

2. L'augmentation de la dépense énergétique

La dépense énergétique de repos (DER ; métabolisme de base) est normale chez l'enfant à un stade précoce de la mucoviscidose. Elle augmente ensuite modérément chez environ 1 malade sur 2.

Le principal facteur d'augmentation de la DER est la détérioration de la fonction respiratoire. Dans ces cas, la DER est de l'ordre de 115 à 130 % des valeurs normales. Deux facteurs principaux l'expliquent :

- l'augmentation du travail musculaire respiratoire ;
- l'état inflammatoire chronique lié à la surinfection pulmonaire.

Cette augmentation en valeur absolue peut être compensée par 2 adaptations indésirables : diminutions de la masse maigre (masse musculaire) et de l'activité physique.

Tableau 1. Causes et mécanismes de la dénutrition dans la mucoviscidose.

	INGESTA	PERTES
Insuffisance pancréatique exo	+	+++
Anorexie	++	-
Insuffisance respiratoire	++	++
Infections bronchiques	++	++
Encombrement naso-pharyngé	+	-
Cirrhose biliaire	+	+
Insuffisance pancréatique endo	-	+
Résection du grêle	+	+++
État dépressif	++	-

- : pas d'effet

CONSÉQUENCES DE LA DÉNUTRITION

La dénutrition entraîne de nombreuses altérations, notamment en cas d'agression chronique :

- *altération de la fonction respiratoire* : il existe dans la mucoviscidose une relation entre dénutrition et VEMS (meilleure fonction respiratoire chez les malades sans insuffisance pancréatique ; amélioration de la fonction respiratoire par la renutrition) ;
- *masses et fonctions musculaires* : diminution de la masse des muscles squelettiques, respiratoires, digestifs et cardiaque, diminution de la force maximale et de l'endurance ;
- *fonctions immunitaires spécifiques et non spécifiques* : susceptibilité à l'infection ; baisse des facteurs d'inflammation ; altération du surfactant pulmonaire ;
- *fonctions digestives* : ralentissement de la vidange gastrique et de la vitesse de transit colique ; le retentissement de la dénutrition sur les sécrétions digestives n'est pas établi ;
- *fonctions de réparation (lutte contre les radicaux libres) altérées* ;

- *croissance* : retard de croissance staturo-pondéral ; altération irréversible de la croissance pulmonaire dans la mucoviscidose chez le jeune enfant ; retard pubertaire ;
- *masse osseuse* : ostéoporose et ostéomalacie, par carences en énergie, en vitamine D et en calcium ;
- *développement psychomoteur et fonctions supérieures* (fonction cognitive, concentration, humeur, etc.) ;
- *espérance de vie* : en cas de dénutrition, l'espérance de vie est diminuée, et ce de façon indépendante de la fonction respiratoire dans la mucoviscidose.

LIEN ENTRE DÉNUTRITION ET ÉVOLUTION DE LA MUCOVISCIDOSE

Les études épidémiologiques sont partagées sur l'influence de la dénutrition sur le pronostic de la mucoviscidose. Il n'existe pas d'études prospectives contrôlées de grande ampleur comparant une intervention nutritionnelle « agressive » à une alimentation « libre » adaptée à la mucoviscidose. Néanmoins, certaines données suggèrent fortement une aggravation de la maladie par la dénutrition. Ainsi, une alimentation riche en lipides associée à un traitement intensif par enzymes pancréatiques a permis une diminution de la fréquence de la dénutrition et une augmentation d'environ 9 ans d'espérance de vie (niveau de preuve 4). Une intervention nutritionnelle dès le dépistage néonatal permet de maintenir un meilleur état nutritionnel jusqu'à l'adolescence (niveau de preuve 2). L'état nutritionnel est corrélé à l'espérance de vie (niveau de preuve 4). Les malades suffisants pancréatiques ont une meilleure fonction respiratoire (niveau de preuve 3).

Il est en fait illusoire de vouloir opposer systématiquement causes et conséquences de la dénutrition. Il existe en effet de véritables cercles vicieux :

- les troubles fonctionnels digestifs favorisent la réduction des ingesta et la dénutrition ; celle-ci majore en retour les troubles digestifs (retard à la vidange gastrique notamment) ;
- l'atteinte respiratoire et les surinfections entraînent anorexie, augmentation de la dépense énergétique et dénutrition. Celle-ci, à son tour, diminue la force des muscles respiratoires, et réduit la sécrétion de surfactant et la capacité de lutte contre l'infection, contribuant ainsi à aggraver l'insuffisance respiratoire ;
- les troubles du comportement alimentaire ou l'état dépressif induisent une dénutrition qui augmente l'anorexie et contribue à altérer l'humeur.

PEUT-ON DÉFINIR DES CRITÈRES DE DÉNUTRITION ?

Il ne peut y avoir de réponse simple. En pratique clinique, seuls des critères faciles à mettre en œuvre (accessibles), peu onéreux et sensibles ont leur intérêt. Il n'y a aucune étude comparant différents critères nutritionnels dans la mucoviscidose. Les critères le plus souvent utilisés sont le poids et la taille. Surtout, différentes valeurs « seuils » ont été employées. Plutôt que de se poser la question de savoir lequel est le plus fiable, il convient de s'interroger sur l'emploi que l'on veut en faire : repérage des sujets à risque de dénutrition ou valeur prédictive des complications.

I. Les critères cliniques

1. Les critères anthropométriques

I.1.1. Le poids (déficit pondéral, indice de masse corporelle)

Critère majeur, le poids s'exprime en référence à la taille et, chez l'enfant, à l'âge.

Le déficit pondéral est le signe le plus précoce de dénutrition chez l'enfant et l'adulte. Chez l'enfant, il précède généralement le déficit statural de plusieurs mois. Pour sa mesure, on calcule sur la courbe le poids idéal (PI) rapporté à la taille ; ce PI correspond à la valeur moyenne pour l'âge ; le déficit en % est le rapport poids actuel/PI x100 (*tableau 2*).

Tableau 2. Valeurs seuils du déficit pondéral indicatives de dénutrition.

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

N > 90 % de la moyenne pour l'âge

L'indice de masse corporelle (IMC), ou indice de corpulence, est le rapport du poids (en kg) divisé par le carré de la taille (en mètre). Chez l'enfant, les valeurs seuils (minimale et maximale) augmentent avec l'âge et les courbes de référence figurent sur le carnet de santé. Chez l'adulte, un IMC < 18,5 kg/m² signe la dénutrition (normale entre 18,5 et 25 kg/m²).

Dans la littérature consacrée aux aspects nutritionnels de la mucoviscidose, le poids et l'IMC sont utilisés indifféremment et les valeurs limites pour dépister la dénutrition varient d'une étude à l'autre : 3^e, 5^e ou 10^e percentiles, ou 2^e déviation standard.

I.1.2. Le déficit statural

Il s'évalue en référence à la taille moyenne pour l'âge. Il faut cependant tenir compte du potentiel génétique de croissance. Cela peut être fait en calculant la taille cible à partir de la taille des parents : taille du père + taille de la mère ± 13 cm (+ 13 cm chez le garçon, - 13 cm chez la fille).

I.1.3. Le périmètre crânien

Sa mesure n'a d'intérêt que chez le nouveau-né et le nourrisson.

I.1.4. Le critère évolutif

Plus importante que l'état actuel est l'évolution. **Un bon critère d'altération de l'état nutritionnel d'un enfant est la sortie de son couloir de poids, de taille et d'IMC.** Une intervention nutritionnelle est alors recommandée.

2. La composition corporelle

Elle permet de préciser si le déficit pondéral porte avant tout sur la masse maigre ou sur la masse grasse. La perte de masse maigre a plus d'effets délétères que la perte de masse grasse.

Fait essentiel, il est important, faute notamment de valeurs seuils normales, d'évaluer ces variables de façon dynamique.

On peut mesurer masse maigre et masse grasse par des moyens cliniques ou biophysiques : pli cutané tricipital (PCT), circonférence brachiale (CB), circonférence musculaire brachiale (CMB) : $CMB = CB - (PCT \times \pi)$, impédancemétrie bioélectrique, absorptiométrie biphotonique.

3. Autres variables

L'état de la peau et des phanères rend compte de certaines carences nutritionnelles.

Le retard pubertaire : la puberté est fréquemment retardée et étalée dans la mucoviscidose ; ce retard peut être la conséquence d'une malnutrition.

II. Les critères biologiques

Aucun critère biologique n'a été spécifiquement étudié dans la mucoviscidose, tant en termes de valeur diagnostique que de pronostic et de suivi à long terme. On se contente des données obtenues dans d'autres types de dénutrition.

- Les protéines : dans l'ordre de sensibilité décroissante, *retinol binding protein* (RBP), puis préalbuminémie (transferrine), puis albuminémie.
- Les micronutriments : fer sérique et taux d'hémoglobine, zinc plasmatique, vitamines liposolubles (rétinol, 25-hydroxy-vitamine D, alpha-tocophérol, taux de prothrombine) ; acides gras plasmatiques.

III. Statut minéral osseux

Une carence en calcium ou un défaut d'absorption seront identifiés par l'estimation du contenu alimentaire en calcium, et le taux de 25-hydroxy-vitamine D plasmatique.

En revanche, les dosages de calcium et phosphates sanguins et urinaires sont peu informatifs (ex. : calcémie normale en présence d'une ostéoporose).

L'absorptiométrie biphotonique constitue aujourd'hui la méthode d'évaluation du statut minéral osseux la plus performante : mesures du contenu minéral osseux et de la densité minérale osseuse exprimées en z-score.

RECOMMANDATIONS

La prévention de la dénutrition est un enjeu majeur pour l'amélioration du pronostic de la mucoviscidose, indissociable d'une prise en charge optimale de la maladie respiratoire. Le jury recommande une évaluation systématique de l'état nutritionnel des patients atteints de mucoviscidose dès le dépistage, puis à intervalles réguliers. En l'absence d'étude significative, un rythme de surveillance est empiriquement proposé : évaluation des paramètres cliniques tous les mois chez le nourrisson avant 1 an, puis tous les 3 à 6 mois ; estimation de la balance énergétique (estimation quantitative et qualitative des ingesta, estimation des pertes et des dépenses énergétiques, et du contenu alimentaire en calcium tous les 3 à 6 mois ; évaluation des principaux paramètres plasmatiques (RBP, vitamines liposolubles, hémoglobine, fer, acides gras) une fois par an ; étude du statut minéral osseux par absorptiométrie une fois par an en période pubertaire. Les deux objectifs de cette évaluation sont le dépistage et la correction précoces d'un déficit énergétique et/ou de carences micronutritionnelles.

QUESTION 2

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

ADÉQUATION DES BESOINS NUTRITIONNELS ÉLÉMENTAIRES

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

I. Modes d'allaitement des nourrissons dépistés à la naissance

D'un point de vue théorique, les apports doivent être supérieurs aux apports journaliers recommandés pour l'âge (AJR). En pratique, les nourrissons adaptent le plus souvent spontanément leurs ingesta à leurs besoins et la recommandation doit être de ne pas freiner la demande de l'enfant et de surveiller régulièrement sa croissance.

L'allaitement maternel a l'avantage d'une composition idéale pour la plupart des nutriments (acides aminés et acides gras notamment). Il apporte une lipase qui est peut-être utile en situation d'insuffisance pancréatique. Toutefois il n'est pas parfaitement adapté aux besoins du fait de sa faible teneur en protéines et en sodium. Il peut cependant être recommandé pour les enfants ayant une croissance normale.

Pour les nourrissons présentant une insuffisance pancréatique sans cassure des courbes de croissance, bien que certains préconisent une utilisation préférentielle des diètes semi-élémentaires (hydrolysats de protéines enrichis en triglycérides à chaînes moyennes), sous couvert d'extraits pancréatiques, les formules lactées classiques pour nourrissons paraissent tout à fait adaptées, en faisant le choix de celles ayant la plus forte teneur en sodium. En outre elles ont l'avantage d'être faciles d'accès, bien acceptées et d'un coût faible.

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, totale puis partielle, utilisant des hydrolysats de protéines. Si la résection intestinale porte sur l'iléon terminal, une supplémentation en vitamine B12 par voie parentérale peut être nécessaire. L'iléus méconial est souvent associé à une cholestase, justifiant alors un traitement par acide ursodésychole (10 à 30 mg/kg par jour).

II. L'alimentation quotidienne

Elle doit avoir pour objectif des apports énergétiques légèrement supérieurs aux AJR (100 à 110 %), ce qui s'avère généralement suffisant pour maintenir un état nutritionnel normal.

Des apports énergétiques de 120 à 150 % des AJR ont parfois été recommandés ; ils sont souvent impossibles à atteindre par voie orale et/ou inutiles. Pour maintenir une croissance staturo-

pondérale optimale, une majorité de patients ont besoin de moins de 120 % des AJR alors qu'un petit nombre a besoin de plus de 120 %, voire plus de 150 %. Pour atteindre l'objectif d'apports énergétiques supérieurs aux AJR le choix d'aliments riches en calories glucido-lipidiques est recommandé, sans que des études aient permis de fixer des valeurs optimales. Il faut donc très tôt, dès la formation du goût, orienter les habitudes alimentaires vers des produits à haute valeur énergétique tels que produits laitiers, fromages à 40 % de matières grasses et sucres lents. Il a été proposé d'avoir recours à des compléments hyperénergétiques avant même que n'apparaissent des signes de dégradation nutritionnelle. En l'absence de dénutrition leur intérêt n'est pas démontré. Le **recours à une diététicienne** est indispensable. Il doit être précoce et régulier, afin d'évaluer l'adéquation des apports aux besoins et de fournir des conseils pratiques.

III. La compensation de l'insuffisance pancréatique exocrine

Elle impose le recours aux extraits pancréatiques gastro-résistants (EP). Ils doivent être pris au début du repas ou de la collation. Certains préconisent une répartition des gélules en 2 prises, avant et au milieu du repas. Chez le tout-petit, il est proposé d'ouvrir la gélule et de donner le contenu dans une boisson acide (jus de pomme).

Les doses en unités lipase (UL) recommandées (AMM) pour une alimentation normale sont :

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

Ces doses doivent être adaptées au cas par cas. Il faut laisser une marge de manœuvre au patient qui pourra moduler la posologie en fonction de la richesse en graisses des repas. L'objectif est de réduire la stéatorrhée mais son contrôle systématique sous EP est discuté. Si une diarrhée gênante ou un inconfort digestif persistent en l'absence de mauvaise observance, on peut augmenter les doses d'EP. Si les signes persistent, on peut essayer de renforcer l'action des EP en réduisant l'acidité gastrique par des anti-H₂, voire des inhibiteurs de la pompe à protons ; l'efficacité de cette mesure n'est toutefois pas établie dans la mucoviscidose (grade C).

IV. Les compléments

- Les besoins en sodium et en eau, souvent majorés par une sudation importante, doivent être satisfaits, notamment pendant la période estivale. Chez le nourrisson, cela peut être obtenu en faisant boire entre les biberons une solution de réhydratation orale. Certains administrent du sel sous forme de gélules.
- Les compléments d'apports en vitamines liposolubles A, D, E sont essentiels dès le diagnostic, même en l'absence d'insuffisance pancréatique exocrine prouvée. Ils sont disponibles sous forme de complexes polyvitaminiques solubles et sont administrés à une dose double de la posologie usuelle (grade C). Compte tenu de la rareté de sa carence, la vitamine K n'est généralement prescrite qu'au cours de la première année de vie à raison de 5 à 10 mg une fois par semaine. Par la suite elle peut s'avérer nécessaire en cas d'antibiothérapie prolongée.
- Oligo-éléments : des suppléments (fer, zinc, sélénium, magnésium) sont nécessaires lorsque la carence est démontrée.

PRISE EN CHARGE DES SITUATIONS À RISQUE OU COMPORTANT UN DÉFICIT NUTRITIONNEL

I. Situations à risque

Dans la grande majorité des cas, l'évaluation des ingesta, la recherche de signes cliniques de maldigestion et les courbes de croissance staturo-pondérale permettent de juger du risque de dénutrition, sans que d'autres examens complémentaires soient nécessaires. Lorsque ces paramètres de surveillance de l'état nutritionnel commencent à se dégrader, une évaluation diététique et médicale doit être faite avant d'avoir recours aux techniques d'assistance nutritionnelle.

1. Evaluation diététique

Une consultation diététique apprécie les apports et essaie d'améliorer les ingesta par le choix d'aliments hypercaloriques et le fractionnement des repas.

2. Evaluation médicale

On apprécie l'observance thérapeutique et la pertinence des posologies (extraits pancréatiques, vitamines).

On recherche des facteurs organiques de dégradation de l'état nutritionnel :

- état inflammatoire ;
- surinfection bronchique ;
- dysphagie liée à un reflux gastro-œsophagien ;
- diabète ;
- cirrhose, hypertension portale ;
- autres pathologies digestives plus rares (maladie de Crohn, maladie cœliaque, cf. question 3).

On recherche une composante psychologique, responsable d'une anorexie.

Une vigilance particulière est nécessaire à certaines étapes de la vie :

- les 12 premiers mois de la vie sont fondamentaux, ce qui justifie une surveillance mensuelle ;
- la période pubertaire, du fait de l'accroissement des besoins liés à la croissance staturale, est particulièrement propice à la survenue d'un déficit minéral osseux ;
- l'adolescence mérite une attention toute particulière du fait des tensions psychologiques qui l'accompagnent et peuvent retentir sur les comportements alimentaires et l'observance ;
- on notera que la dénutrition atteint plus rapidement les filles que les garçons.

II. Assistance nutritive

Lorsque, malgré cette démarche, les paramètres nutritionnels continuent à se dégrader, une assistance nutritive est habituellement proposée. Toutefois, son bénéfice sur l'état nutritionnel et respiratoire n'est pas clairement démontré. De plus elle peut révéler ou aggraver l'intolérance aux glucides et le reflux gastro-œsophagien lors de son initiation.

1. Les suppléments nutritionnels

Ils sont d'efficacité mal démontrée, coûteux, peu variés et mal acceptés à long terme. Ils ont l'inconvénient de souvent remplacer les apports oraux habituels, ce qui rend leur intérêt douteux et transitoire.

2. La nutrition entérale

Son efficacité semble d'autant meilleure qu'elle est débutée précocement. Les mélanges polymériques sont recommandés en 1^{re} intention. Les modalités d'administration des EP sont controversées. Les sondes naso-gastriques sont souvent mal tolérées du fait de la toux et des fréquents polypes des fosses nasales. La gastrostomie est mal acceptée.

3. La nutrition parentérale

C'est un mode d'assistance nutritive lourd et coûteux. Pour atteindre des niveaux d'apports caloriques satisfaisants, elle nécessite un accès veineux central. Sa durée peut être variable, courte lors d'épisodes d'exacerbation pulmonaire ou lors de cures d'antibiotiques, ou plus prolongée, chez des patients en attente d'une transplantation pulmonaire. Elle peut permettre un gain pondéral (grade 3) mais ce gain est transitoire et doit être mis en balance avec ses effets secondaires potentiels (risque infectieux, d'hypoxémie-hypercapnie et de mauvaise tolérance glucidique).

RECOMMANDATIONS

Il existe de nombreuses preuves (niveaux 2 à 4) que la prise en charge nutritionnelle contribue à l'amélioration du pronostic vital. Si tout doit être fait pour éviter le retentissement de la maladie respiratoire sur l'appétit, les traitements nutritionnels doivent aussi être débutés tôt. Toutefois les

recommandations nutritionnelles reposent trop souvent sur des bases empiriques. Des études prospectives sont nécessaires.

Un problème majeur auquel on se heurte est l'observance, plus particulièrement à l'adolescence. La nécessité de prises médicamenteuses multiples l'explique en partie. Elle doit être réduite en encourageant la mise sur le marché et le remboursement de préparations associant plusieurs principes actifs. La complexité des mécanismes en cause dans l'observance justifie les centres de soins dédiés à la maladie et une coordination entre l'ensemble des intervenants.

QUESTION 3

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

Bien que les douleurs abdominales occupent une place importante dans la qualité de vie du patient atteint de mucoviscidose, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte, il n'existe aucune étude prospective rigoureuse permettant de préciser leur prévalence. Les douleurs abdominales chroniques toucheraient 10 à 30 % des patients. De même, la question de la démarche diagnostique devant des douleurs abdominales chez le patient atteint de mucoviscidose est peu posée dans la littérature : aucune étude n'a évalué la hiérarchisation des examens à réaliser en l'absence d'orientation diagnostique ; il n'existe aucune donnée concernant les valeurs prédictives des différents examens dans le cadre précis de la mucoviscidose.

Le diagnostic étiologique nécessite une démarche rigoureuse avec un interrogatoire et un examen clinique soigneux. En plus des étiologies rencontrées chez les sujets sains, il faut rechercher les étiologies spécifiques à la maladie. 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 (*tableau 3*). Les difficultés liées aux nombreux diagnostics à évoquer entraînent un délai important entre les premiers symptômes et la prise en charge thérapeutique.

Tableau 3. Examens à visée diagnostique en cas de douleurs abdominales.

DOULEURS AIGÜES	DOULEURS ABDOMINALES RECURRENTES	
	ÉPIGASTRIQUE	AUTRES
<i>EN URGENCE</i> 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

DOULEURS ABDOMINALES AIGÜES

Une cause chirurgicale doit être évoquée de principe, même chez des patients ayant des douleurs abdominales chroniques.

I. L'appendicite

Son incidence est plus faible que dans la population générale : 1 à 5 % (vs 7 %). Elle est de diagnostic difficile, car les symptômes en sont abâtardis par l'antibiothérapie à visée respiratoire. Elle est donc vue le plus souvent au stade de complication : abcès ou perforation.

Le signe clinique le plus fiable reste la défense de la fosse iliaque droite. Les vomissements sont inconstants et la fièvre souvent minime.

L'hyperleucocytose est à interpréter en fonction de l'état de surinfection pulmonaire.

L'ASP n'a d'intérêt que pour le diagnostic différentiel, alors que l'échographie montre un appendice augmenté de volume, avec des parois épaissies.

Le scanner abdominal ou le lavement baryté en l'absence de contre-indications (aspect de compression extrinsèque ; aspect irrégulier du cæcum) peuvent aider au diagnostic des formes refroidies.

II. L'invagination intestinale aiguë

Son incidence est évaluée à environ 1 %, avec un âge moyen de 9 à 12 ans. Sa clinique est trompeuse lorsqu'elle évoque le syndrome d'obstruction intestinale distale (SOID). Ce sont des douleurs abdominales intenses à type de coliques, associées à une pâleur et à des vomissements. Les rectorragies ou la palpation d'un boudin d'invagination sont tardives.

L'ASP montre de façon peu spécifique des anses intestinales distendues, avec des niveaux liquides.

L'échographie est fiable : image en cocarde.

Le lavement aux hydrosolubles est effectué à titre diagnostique et thérapeutique.

III. Le mucocèle appendiculaire

Pathologie spécifique de la mucoviscidose, sa fréquence n'est pas précisée dans la littérature. Il correspond à l'obstruction de la lumière appendiculaire par le mucus. Il peut être asymptomatique, découvert lors d'une échographie systématique, et sera alors surveillé par échographie annuelle. Lorsqu'il est symptomatique, les signes sont proches de ceux d'une appendicite. Il peut se compliquer d'abcès ou d'invagination.

L'ASP montre un encombrement stercoral identique à celui d'un SOID.

L'échographie montre un appendice élargi (> 6 mm), avec une lumière obstruée par un matériel hyperéchogène et une paroi stratifiée plus fine que dans l'appendicite.

IV. L'occlusion ou volvulus sur bride

Elle sera recherchée chez des patients aux antécédents d'intervention chirurgicale abdominale (iléus méconial, atrésie du grêle) souffrant de douleurs abdominales intenses et de vomissements.

L'ASP montre des niveaux hydro-aériques et l'échographie permet le diagnostic différentiel avec l'invagination.

V. La pancréatite aiguë

Elle survient préférentiellement chez des patients en état de suffisance pancréatique. Quinze pour cent de ces patients auront au moins une poussée. Elle a aussi été décrite chez l'enfant insuffisant pancréatique jeune. Elle se caractérise par de violentes douleurs épigastriques irradiant dans le dos, associées à des vomissements. Le dosage des enzymes pancréatiques permet le diagnostic.

L'échographie et/ou le scanner permettront le suivi évolutif.

VI. Les lithiases biliaires

Elles sont plus fréquentes en raison du pouvoir lithogène de la bile dont la composition est anormale. La migration de calculs dans la voie biliaire principale est rare. Des douleurs de colique hépatique irradiant dans l'épaule droite sont associées à des nausées ou des vomissements.

L'échographie objective le nombre et la localisation des calculs.

VII. Autres étiologies

Une gastro-entérite, une infection urinaire, une lithiase rénale, une pathologie tubo-ovarienne sont de principe évoquées en présence de signes d'appel spécifiques.

DOULEURS ABDOMINALES RÉCURRENTES

I. Douleurs épigastriques

1. Le reflux gastro-œsophagien (RGO)

Sa fréquence est élevée, 46 à 100 %, même en l'absence d'atteinte pulmonaire sévère. La forme simple se manifeste par un pyrosis et des épigastralgies.

Dans les formes simples, la pHmétrie peut être remplacée par un test thérapeutique (inhibiteurs de la pompe à protons), moins invasif. Dans les formes compliquées (brûlures rétrosternales, dysphagie, hématemèse) l'œsophagoscopie permet la recherche d'œsophagite ou d'ulcère peptique. Le TOGD doit être réservé aux rares cas où une cause anatomique est suspectée (hernie hiatale principalement).

2. La pancréatite chronique

Elle se traduit par des poussées douloureuses identiques à celles de la pancréatite aiguë.

II. Douleurs non épigastriques

1. Les troubles fonctionnels

La constipation est très fréquente, entraînant des douleurs abdominales sans fécalome palpable. Il faut rechercher une modification du rythme des exonérations et leur caractère douloureux.

La diarrhée apparaît rapidement en cas d'inadéquation entre les besoins en EP et leur prise réelle, que ce soit par mauvaise observance thérapeutique ou par dosage inadapté.

2. Le syndrome d'obstruction intestinale distale (SOID)

Le SOID est spécifique de la mucoviscidose. Sa fréquence rapportée va de 9 % dans l'enfance à 15 % à l'âge adulte. Il est l'équivalent de l'iléus méconial, et résulte d'une obstruction de l'intestin grêle au niveau iléo-cœcal, de sévérité variable, par des matières impactées mêlées à un excès de mucus. Sa survenue est favorisée par un mauvais équilibre de l'opothérapie, un état d'hydratation précaire (d'où sa fréquence augmentée durant l'été), un régime déséquilibré en fibres et la dysmotricité intestinale propre à la maladie.

Les douleurs abdominales sont à type de crampes localisées en fosse iliaque droite, avec une distension abdominale. Le transit peut n'être que très peu modifié par rapport aux habitudes du patient. L'obstruction intestinale est le plus souvent partielle, mais peut se compléter pour donner un tableau occlusif. À l'examen clinique on palpe un abdomen « plein » et sensible, une fosse iliaque droite empâtée.

L'ASP précise le degré d'obstruction sur la présence d'images granitées dans la fosse iliaque droite avec une distension sus-jacente.

Le lavement à la gastrograffine diluée est considéré comme l'examen de choix lorsque le diagnostic est suspecté. Il a un intérêt diagnostique mais aussi thérapeutique (lever de l'obstruction avec évacuation des matières).

3. La colopathie fibrosante

Pathologie très rare touchant de jeunes enfants prenant des doses quotidiennes très élevées de certains EP. Aucun cas n'a été décrit en France. Elle réalise un tableau d'obstruction intestinale récidivante avec des douleurs et une distension abdominale postprandiale ainsi qu'une diarrhée sanglante. Des études échographiques et tomодensitométriques ont montré une augmentation significative d'épaisseur de la paroi intestinale qui n'est corrélée ni à l'existence de douleurs abdominales ni aux doses d'EP.

4. La maladie coeliaque

Sa prévalence est de 0,4 % dans la mucoviscidose, supérieure à celle de la population générale française (0,1 %). Douleurs, malabsorption, prise pondérale médiocre sont habituellement des symptômes d'appel, mais non spécifiques dans cette population. Seuls les dosages des anticorps antigliadine, antiendomysium, antitransglutaminase et des IgA totales contribuent à identifier les patients devant avoir une biopsie du grêle.

5. L'intolérance aux protéines du lait de vache

Sa fréquence serait supérieure à celle de la population générale (niveau de preuve 4). Le problème du diagnostic ne se pose que chez le nourrisson. Les signes d'appel sont non spécifiques : douleurs abdominales associées à des vomissements, à des modifications du transit et à une prise pondérale médiocre. Le diagnostic sera étayé par le test cutané, le dosage des IgE totales et les RAST, éventuellement complété par un test thérapeutique par hydrolysate de protéines.

6. La maladie de Crohn

L'échographie a pris une place importante dans son diagnostic (épaississement de la paroi intestinale), mais elle est prise en défaut dans la mucoviscidose en raison d'un épaississement fréquent de la couche sous-muqueuse des parois intestinales. Le syndrome inflammatoire biologique peut être attribué à tort à l'atteinte pulmonaire.

Ses signes spécifiques tels que rectorragies et fistules digestives ou périnéales doivent conduire à l'exploration endoscopique haute et basse avec biopsies multiples.

7. Les cancers digestifs

Les cas décrits sont peu nombreux. Les études épidémiologiques permettront de préciser la nature réelle du risque. Il s'agit d'adénocarcinome de l'iléon, du pancréas ou de cholangiocarcinome des voies biliaires.

RECOMMANDATIONS

La difficulté du diagnostic des douleurs abdominales chez le patient atteint de mucoviscidose tient, d'une part à l'intrication des douleurs récurrentes et aiguës, et d'autre part à la fréquence élevée de certaines étiologies (constipation et SOID notamment) exposant au risque de retard de diagnostic d'étiologies plus rares.

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

Des études prospectives sont nécessaires pour préciser la fréquence des différentes étiologies de douleurs abdominales (tenue de registre épidémiologique), préciser une hiérarchisation optimale des explorations, et valider des examens paracliniques plus performants tels que l'entéro-RM.

QUESTION 4

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

PHYSIOPATHOLOGIE DES TROUBLES DU MÉTABOLISME GLUCIDIQUE LIÉS À LA MUCOVISCIDOSE

Le diabète de la mucoviscidose, s'il partage certaines spécificités physiopathologiques avec les 2 grandes formes de diabète que sont le diabète de type 1 et le diabète de type 2, a ses caractéristiques propres. Pour cette raison, on doit parler de diabète de la mucoviscidose (*cystic fibrosis related diabetes mellitus* - CFRD). Comme dans le diabète de type 1, il comporte une destruction des îlots de Langerhans, aboutissant à une insulinopénie. Cependant, il n'existe aucun argument pour rapporter cette destruction à une origine auto-immune. Comme dans le diabète de type 2, une période d'intolérance au glucose, où la glycémie n'est plus normale, précède l'apparition du diabète proprement dit. À la différence du diabète de type 2, il semble que l'insulino-sensibilité soit peu altérée, en dehors de situations aiguës qui peuvent s'accompagner d'insulino-résistance transitoire (épisodes infectieux, corticothérapie).

Le diabète de la mucoviscidose est secondaire à l'atteinte anatomique du pancréas : les îlots de Langerhans sont fragmentés par une fibrose et une dégénérescence graisseuse. La destruction de

l'îlot semble débiter en son centre, peut être secondaire à des phénomènes ischémiques. Le diabète apparaît après destruction d'environ seulement 50 % des cellules β , comparativement à plus de 90 % dans le diabète de type 1. Cela fait supposer l'existence d'autres facteurs, comme l'amylose des îlots, intervenant dans l'apparition de l'hyperglycémie.

Plusieurs facteurs contribuent à son installation :

- anomalies quantitatives et qualitatives de la sécrétion d'insuline : après charge orale en glucose, réponse sécrétoire d'insuline diminuée et retardée, anomalie d'autant plus prononcée que la tolérance au glucose est altérée ; réponse de l'insuline à l'arginine diminuée ;
- anomalies de la sécrétion des autres hormones pancréatiques : la réponse du glucagon à une hypoglycémie insulino-induite est diminuée. L'association d'une insulino-pénie relative à une diminution de la sécrétion de glucagon peut expliquer une apparition tardive du diabète dans la mucoviscidose, la faible probabilité d'acidocétose et le risque accru d'hypoglycémies sévères à la phase d'insulinothérapie ;
- clairance de l'insuline augmentée, avec demi-vie plasmatique de l'insuline diminuée d'origine inconnue. Cette altération précède l'apparition du diabète.

HISTOIRE NATURELLE DES TROUBLES DU MÉTABOLISME GLUCIDIQUE LIÉS À LA MUCOVISCIDOSE

I. Prévalence

La prévalence du diabète de la mucoviscidose augmente avec l'âge. Une étude danoise montre une prévalence du diabète de 1,5 % à 10 ans, 13 % à 20 ans et 50 % à 30 ans. La tranche d'âge 15-30 ans est particulièrement exposée (5 % des patients de cette tranche d'âge développent une anomalie de la tolérance glucidique tous les ans).

II. Facteurs de risque

Plusieurs facteurs de risque de développement du diabète sont individualisés :

- *l'âge* est le facteur le plus important ; l'âge médian de sa découverte est 20 ans ;
- *le sexe féminin* : le diabète semble survenir plus précocement chez les femmes ; la notion d'une prévalence supérieure à celle des hommes est controversée ;
- *l'insuffisance pancréatique exocrine* : le diabète se développe exclusivement chez les patients ayant une insuffisance pancréatique exocrine, et semble-t-il d'autant plus que celle-ci est sévère. Son absence doit inciter à rechercher une autre cause de diabète, en particulier auto-immune ;
- *le génotype* : d'après le registre européen de la mucoviscidose, il semble que le diabète soit plus fréquent en cas de génotype de classe I ou II, alors que le génotype de classe III, IV ou V offre un certain degré de protection pour le diabète ;
- *l'atteinte hépato-biliaire avec cirrhose* ;
- le diabète est plus fréquent en cas d'*insuffisance respiratoire sévère*.

III. Présentation clinique

Le diabète de la mucoviscidose est le plus souvent asymptomatique, et la phase d'intolérance au glucose qui le précède est également silencieuse. Leurs conséquences délétères justifient une stratégie de dépistage systématique.

Dans un tiers des cas, le diabète est révélé par une symptomatologie évocatrice :

- syndrome polyuro-polydipsique ;
- perte pondérale ou mauvaise prise pondérale malgré une nutrition adaptée ;
- retard de croissance, retard pubertaire ;
- détérioration inexplicquée de la fonction respiratoire ;
- exacerbation des infections respiratoires.

Son apparition peut être précipitée par un facteur aggravant l'hyperglycémie (surinfection pulmonaire, corticothérapie, suralimentation).

JUSTIFICATION DE LA PRISE EN CHARGE PRÉCOCE DU DIABÈTE DE LA MUCOVISCIDOSE

I. Il aggrave la morbi-mortalité de la mucoviscidose

La présence de diabète s'accompagne d'une atteinte respiratoire et nutritionnelle plus grave, et d'une mortalité accrue d'un facteur 6. Le déclin des fonctions respiratoires est corrélé au degré d'intolérance au glucose et à l'importance du déficit en insulinosécrétion. L'apparition du diabète serait précédée d'une détérioration des scores cliniques respiratoires et nutritionnels. L'insulinothérapie améliore les paramètres respiratoires et nutritionnels. Ces données étayent la nécessité d'un traitement énergique de l'hyperglycémie, voire même pour certains d'un traitement précoce de l'intolérance au glucose.

II. Il expose aux complications du diabète

Comme pour les autres formes de diabète, la durée et l'importance de l'hyperglycémie sont déterminantes pour l'apparition de complications microangiopathiques. L'allongement de l'espérance de vie des patients, et donc de la durée de l'exposition à une hyperglycémie chronique, explique l'apparition de cas de rétinopathie et de néphropathie diabétiques. C'est une autre justification à un traitement précoce du diabète.

DÉPISTAGE ET DIAGNOSTIC DU DIABÈTE DE LA MUCOVISCIDOSE

I. Critères diagnostiques

Le diagnostic de diabète est porté sur une seule de ces 3 conditions :

- glycémie à jeun = 1,26 g/l (7 mmol/l) à au moins 2 reprises ;
- glycémie 2 heures après charge orale en glucose = 2 g/l (11,1 mmol/l) ;
- glycémie = 2 g/l quelle que soit l'heure de prélèvement (glycémie «au hasard») en présence de signes cliniques de diabète.

Par ailleurs, deux catégories d'anomalies de la tolérance au glucose sont individualisées :

- l'intolérance au glucose, définie par une glycémie 2 heures après charge orale en glucose = 1,40 g/l (7,8 mmol/l) et < 2 g/l (11,1 mmol/l) ;
- l'hyperglycémie à jeun, définie par une glycémie à jeun = 1,1 g/l (6,1 mmol/l) et < 1,26 g/l (7 mmol/l).

II. Stratégie de dépistage

La glycémie «au hasard» n'a de valeur que si elle est pathologique, une glycémie normale n'éliminant pas le diagnostic.

La glycémie à jeun n'est pas un bon test diagnostique, car elle reste longtemps normale chez une majorité de patients atteints de diabète.

L'hémoglobine glyquée A1c n'est élevée que chez une minorité de patients diabétiques au moment du diagnostic. Son taux ne s'élève que tardivement, lorsque l'hyperglycémie devient cliniquement parlante.

L'hyperglycémie provoquée orale (HGPO) est le test de dépistage de référence. Chez un patient à jeun depuis au moins 8 heures, ayant eu un apport de glucides d'au moins 150 g/j au cours des 3 jours précédents, en dehors de tout stress diabétogène, on administre *per os* une solution de glucose à la dose de 1,75 g par kg, dissous dans 300 ml d'eau, avec un maximum de 75 g. Les prélèvements sont faits à jeun et 2 heures après la charge en glucose. En fonction des données épidémiologiques, il est proposé de réaliser une HGPO tous les ans à partir de l'âge de 15 ans. Un dépistage plus précoce (à partir de l'âge de 10 ans) peut être envisagé dans des situations ciblées (déficit pondéral ou troubles respiratoires inexpliqués).

La recherche de marqueurs d'auto-immunité n'est justifiée que dans les rares cas où le phénotype du diabète est inhabituel (absence d'insuffisance pancréatique exocrine, évolution rapide et sévère).

TRAITEMENT

I. Généralités

1. Modalités de suivi

Les recommandations concernant le suivi des patients diabétiques sont les suivantes :

- évaluation au moins une fois par an par une équipe pluridisciplinaire (diabétologue, infirmière, diététicien, psychologue). Le rythme des visites peut être rapproché en fonction des situations particulières ;
- autosurveillance glycémique, le rythme et l'horaire étant adaptés au profil glycémique habituel de chaque patient ;
- HbA1c trimestrielle ;
- dosage de la microalbuminurie et de la créatininémie et examen du fond d'œil une fois par an.

2. Objectifs

Les objectifs glycémiques recommandés sont une glycémie préprandiale entre 0,90 et 1,40 g/l (5 à 8 mmol/l), une glycémie postprandiale (90 à 120 minutes après le repas) entre 0,90 et 1,80 g/l (5 à 10 mmol/l) et une glycémie au coucher entre 1,10 et 1,80 g/l (6 à 10 mmol/l), en évitant les hypoglycémies sévères. Il faut par ailleurs veiller au maintien d'un état nutritionnel et d'un développement staturo-pondéral et pubertaire optimaux, tout en faisant preuve de flexibilité pour adapter le traitement au mode de vie du patient et aux thérapeutiques déjà en place.

3. L'éducation du patient

Elle doit permettre l'apprentissage des autocontrôles glycémiques, de la technique des injections sous-cutanées, de la prévention des hypoglycémies et de l'adaptation du traitement lors de circonstances exceptionnelles (maladie, corticothérapie, nutrition entérale, etc.).

4. Diététique

Les recommandations nutritionnelles habituellement données aux diabétiques ne sont pas adaptées aux patients atteints de mucoviscidose. L'accent doit être mis dès le stade d'intolérance au glucose sur l'intérêt de privilégier les glucides à index glycémique faible.

II. Comment traiter ?

Chez le patient porteur d'une intolérance au glucose, des conseils nutritionnels et une auto-surveillance glycémique sont mis en place. Des études sont nécessaires pour évaluer l'intérêt d'un traitement insulinaire précoce dès ce stade, en particulier lorsque les paramètres nutritionnels ou respiratoires sont péjoratifs.

Chez le patient porteur d'un diabète avéré, les outils pharmacologiques disponibles comportent l'insuline et les antidiabétiques oraux. Une amélioration des paramètres nutritionnels, respiratoire, et du risque infectieux peut être attribuée à l'insulinothérapie (niveau de preuve 2). En revanche il n'existe pas de preuve qu'une telle amélioration puisse être le fait des antidiabétiques oraux. L'insulinothérapie doit donc être privilégiée, d'autant plus chez les patients symptomatiques (mauvaise prise de poids, retard statural, retard pubertaire, dégradation inexplicée de la fonction pulmonaire). Les antidiabétiques oraux peuvent être néanmoins envisagés dans les formes débutantes et asymptomatiques de diabète et en cas de refus de l'insulinothérapie. Des études sont nécessaires pour évaluer l'intérêt d'un traitement insulinaire précoce dès la phase d'intolérance au glucose.

Les diabètes transitoires survenant au cours d'une corticothérapie ou d'une surinfection peuvent relever d'une insulinothérapie temporaire.

Chez les patients relevant d'une transplantation pulmonaire ou hépatique, une transplantation d'îlots pancréatiques associée peut être discutée.

1. Les antidiabétiques oraux

Seuls les insulinosécrétagogues sont utilisables, mais ils n'ont l'AMM que chez l'adulte. Le glimépiride a l'avantage de ne nécessiter qu'une seule prise par jour par rapport aux autres sulfamides hypoglycémisants, mais comporte un risque hypoglycémique (nb : risque non démontré au cours d'essais cliniques) ; il est utilisable à la dose initiale de 1 mg/j, jusqu'à une dose de 6 mg/j.

Le répaglinide a une courte durée d'action et agit donc surtout sur le pic glycémique postprandial ; son risque hypoglycémique potentiel est plus faible ; sa posologie initiale est de 2 mg avant chacun des 3 repas. Le natéglinide (en cours de commercialisation) peut également être utilisé.

2. Les insulines

Le choix de l'insuline et du schéma d'insulinothérapie doit être adapté au profil glycémique du patient et à son mode de vie, tout en recherchant le meilleur compromis entre l'objectif glycémique et les contraintes liées à l'insulinothérapie.

Les différents produits disponibles et leur durée d'action (DA) sont les suivants :

- insulines humaines :
 - rapides (DA : 4 à 6 h),
 - intermédiaires (DA : 8 à 12-16 h),
 - lentes (DA : 12 à 24 h voire plus),
 - mélanges d'intermédiaire et de rapide avec différentes proportions de rapide : 10-15-20-25-30-40-50 ;
- analogues de l'insuline :
 - rapides (ultra),
 - lents/retard (en cours de commercialisation) ;
- mélanges d'analogue rapide et d'insuline intermédiaire (25-30 ou 50).

Les analogues rapides de l'insuline ou les insulines rapides sont utiles chez le patient qui a une hyperglycémie postprandiale avec une glycémie préprandiale normale. Le schéma est d'une injection avant chaque repas avec une posologie adaptée individuellement et au contenu glucidique du repas, de l'ordre de 0,1 U/kg par repas.

Les insulines d'action retard sont indiquées chez les patients présentant une glycémie à jeun ou préprandiale élevée > 1,26 g/l. Les insulines d'action intermédiaire sont utilisées à raison de 1, 2 ou 3 injections par jour en fonction de l'importance de l'hyperglycémie préprandiale ; la posologie initiale moyenne habituelle est de 0,19 UI/kg par jour ; les prémélanges avec un analogue rapide facilitent l'observance et améliorent la qualité de vie. Les analogues retard de l'insuline, telle l'insuline glargine, permettent un schéma à une injection par jour, complétée par des injections préprandiales d'insuline humaine ou d'analogue.

QUESTION 5

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

L'atteinte hépato-biliaire au cours de la mucoviscidose ne doit pas être négligée car elle peut modifier le pronostic vital. L'allongement de la survie des patients explique l'augmentation apparente des complications liées à l'hypertension portale (HTP).

LES LÉSIONS HÉPATO-BILIAIRES AU COURS DE LA MUCOVISCIDOSE

La fréquence globale de l'atteinte hépato-biliaire est diversement appréciée. Cela s'explique par la variabilité des critères retenus et par l'âge auquel cette prévalence a été évaluée. Environ 15 à 20 % de patients développent des lésions hépato-biliaires cliniquement significatives. Leur fréquence augmente nettement à l'adolescence. Il est rare qu'une cirrhose s'installe au-delà de l'âge de 20 ans.

I. Les lésions hépatiques

1. La cirrhose biliaire focale

Il s'agit de la lésion la plus fréquente et la plus caractéristique. Elle peut débuter dès la naissance. Elle touche 25 % des enfants et des adolescents et jusqu'à 70 % des adultes.

2. La cirrhose macronodulaire multilobulaire

Pour des raisons mal comprises, seule une minorité de patients développe une cirrhose multilobulaire. Celle-ci est exceptionnelle chez l'enfant de moins de 1 an. Sa fréquence chez les patients plus âgés varie de 5 à 20 %. Cette cirrhose s'installe en général à l'adolescence. Dans la mucoviscidose, 10 à 15 % des décès lui sont attribuables.

3. La stéatose et la stéatohépatite

La stéatose est observée chez 20 à 60 % des malades. Le concept de stéatohépatite associant stéatose et inflammation s'applique vraisemblablement à la mucoviscidose.

II. Les lésions biliaires

1. L'ictère cholestatique néonatal

D'une fréquence inférieure à 2 %, il s'associe dans plus de la moitié des cas à un iléus méconial. Il disparaît habituellement en quelques mois sans séquelle.

2. La microvésicule

D'une fréquence de l'ordre de 30 %, cette involution vésiculaire ne s'accompagne généralement pas de signe de cholécystite.

3. La lithiase biliaire

Elle est rarement symptomatique (2 à 3 % des cas chez l'adulte).

4. La cholangite sclérosante

Sa fréquence est probablement inférieure à 1% des cas. Le cholangiocarcinome est exceptionnel.

PHYSIOPATHOGÉNIE, RELATION PHÉNO-GÉNOTYPIQUE

L'atteinte hépato-biliaire résulte de l'absence de protéine CFTR fonctionnelle au pôle apical de l'épithélium des canaux biliaires. Cette anomalie du canal chlore est à l'origine d'une diminution du flux biliaire et de l'augmentation de la viscosité de la bile provoquant une obstruction ductulaire par des bouchons muqueux. La modification qualitative du pool d'acides biliaires caractérisée par la présence en excès d'acides biliaires glycoconjugués cytotoxiques est probablement responsable de l'activation de mécanismes inflammatoires et de la fibrose périportale.

Il n'existe pas de profil génotypique spécifique de l'atteinte hépatique. À l'inverse de l'atteinte pancréatique, où on observe surtout des mutations des gènes de base, l'atteinte hépatique semble liée à des mutations des gènes de régulation ou d'environnement. L'accumulation de 2, voire 3, mutations indépendantes de la CFTR augmenterait de façon significative le risque de développer une lésion hépatique sévère.

COMMENT FAIRE LE DIAGNOSTIC ?

Il n'existe pas à l'heure actuelle de critères prédictifs pour dépister les patients dont la cirrhose biliaire focale évoluera vers la cirrhose biliaire multilobulaire. Par ailleurs, il n'existe aucune donnée concernant les valeurs prédictives des différents examens dans le cadre précis de la mucoviscidose.

I. Diagnostic clinique

Il faut rechercher des signes d'HTP, notamment une splénomégalie. L'hépatomégalie plus ou moins douloureuse est un mode fréquent de présentation traduisant généralement l'existence d'un foie stéatosique. Au stade de cirrhose macronodulaire, on constate en général une atrophie du foie droit et une hypertrophie du foie gauche. L'hémorragie digestive peut être la première manifestation clinique. L'ictère et l'ascite sont beaucoup plus rares.

II. Diagnostic biologique

Le dosage des transaminases et des γ GT doit être systématique dès la naissance et répété tous les ans. Le dosage de la glutathion-S-transférase proposé dans le diagnostic des lésions hépatiques débutantes ou celui de l'acide hyaluronique comme marqueur de fibrose ne peuvent être recommandés dans l'état actuel des connaissances.

Comme devant toute hépatopathie chronique, d'autres tests peuvent être réalisés : sérologies virales, bilan d'auto-immunité, mesure du taux de prothrombine et de l'albuminémie et dosage régulier de l'alphafœtoprotéine en cas de cirrhose pour dépister un hépatocarcinome.

III. Échographie-Doppler

L'échographie est très utile pour la recherche d'anomalies parenchymateuses. Elle montre un aspect hyperéchogène diffus en cas de stéatose ou un aspect hétérogène nodulaire au stade de cirrhose multilobulaire. Elle est l'examen de choix pour détecter les anomalies de la vésicule biliaire. Complément indispensable à l'évaluation clinique et biologique, elle doit être réalisée tous les ans. Il faut recommander l'échographie-Doppler pour l'aide au diagnostic d'une HTP.

IV. Fibroscopie gastrique

Ce n'est pas un examen de première intention. En revanche, elle est recommandée en cas de suspicion de cirrhose et est alors renouvelée tous les 2 ans.

V. Scintigraphie biliaire

Elle a montré son intérêt dans la découverte d'une atteinte biliaire chez certains patients dont l'échographie était considérée comme normale. La faible accessibilité et la lourdeur relative de cet examen rendent difficile sa recommandation en routine.

VI. Tomodensitométrie

D'une grande accessibilité, elle peut être proposée lorsque l'échographie n'est pas concluante.

VII. Cholangio-pancréatographie-RM (CPRM)

La CPRM serait susceptible de détecter des lésions hépato-biliaires chez des patients sans anomalie biologique et échographique. Elle ne peut pas encore être recommandée de façon systématique.

VIII. Cholangiographie rétrograde endoscopique

Son caractère invasif et le développement de la CPRM ont réduit ses indications diagnostiques.

IX. Ponction-biopsie hépatique

Elle est difficilement recommandable pour le dépistage. En cas de cirrhose biliaire focale, les erreurs d'échantillonnage peuvent conduire à des interprétations péjoratives ou au contraire faussement rassurantes.

X. Autres examens complémentaires

En cas d'HTP prouvée, il est recommandé de dépister les complications cardio-pulmonaires (hypertension artérielle pulmonaire et shunt artérioveineux intrapulmonaire).

TRAITEMENT

La place de la transplantation hépatique ne sera pas abordée car elle ne fait pas l'objet du consensus.

I. Traitement de la maladie hépato-biliaire

1. L'acide ursodésoxycholique (AUDC)

L'AUDC est un acide biliaire hydrophile qui augmente la sécrétion biliaire. Il protège également l'hépatocyte contre la toxicité des acides biliaires endogènes détergents accumulés. La plupart des études montrent une réduction significative du taux des enzymes hépatiques après traitement par AUDC (niveau de preuve 3). L'interprétation de ces résultats doit tenir compte du nombre restreint de patients inclus, des différentes posologies utilisées et des délais très variables d'instauration du traitement par rapport au degré de l'atteinte hépato-biliaire. Le recul semble insuffisant pour attester de la diminution significative du risque de cirrhose biliaire secondaire et de ses complications. Malgré ces limites méthodologiques, les données actuelles font recommander la prescription précoce de l'AUDC dans toute présomption d'atteinte hépatique chronique. La posologie efficace est de 20 mg/kg par jour. Le traitement doit être poursuivi indéfiniment. L'AUDC semble relativement bien toléré.

2. Autres traitements

L'intérêt potentiel de la taurine serait d'augmenter le pool d'acides biliaires tauroconjugués hydrophiles non cytotoxiques. En l'absence d'effet thérapeutique démontré, sa prescription n'est pas justifiée.

Des études expérimentales sont en cours avec des activateurs des canaux chlore non CFTR comme les nucléotides triphosphates, des agents anti-oxydants (vitamine E), et des agents antifibrosants. La prescription de tout médicament potentiellement hépatotoxique, en particulier certains antibiotiques, nécessite un contrôle rapproché des transaminases.

II. Traitement des complications de la cirrhose

Il se confond en grande partie avec celui de l'HTP. Contrairement à la cirrhose de l'adulte, il n'existe pas chez l'enfant de traitement médicamenteux ou endoscopique reconnu en prévention primaire de l'hémorragie par HTP.

L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens et notamment de l'aspirine doit être proscrite.

1. Les bêta-bloquants

Ils sont contre-indiqués en raison de leur effet bronchique.

2. Les dérivés nitrés

Aucune donnée concernant leur utilisation chez l'enfant n'est disponible à ce jour.

3. Sclérose et ligature endoscopique des varices œsophagiennes

La sclérose endoscopique est utilisée en première intention pour traiter en urgence et/ou prévenir les récurrences hémorragiques en cas d'HTP avec saignement actif. Ses deux principales limites sont la nécessité d'anesthésies générales répétées et le risque de récurrence hémorragique éventuellement favorisé par le développement de varices gastriques inaccessibles à ce même traitement. Le choix entre sclérose et ligature dépend essentiellement de l'expérience de l'endoscopiste.

4. Anastomose porto-cave chirurgicale

Elle peut être proposée en cas d'échec du traitement endoscopique, particulièrement lorsque la décision d'une transplantation ne paraît pas imminente (c'est-à-dire chez des patients en bon état nutritionnel n'ayant pas d'insuffisance hépatique, ni respiratoire). Elle a pour but de diminuer de façon durable la pression portale. On lui reproche son caractère agressif et surtout le risque d'encéphalopathie porto-cave, d'insuffisance hépatique et d'aggravation de la fonction respiratoire. L'anastomose spléno-rénale sélective paraît être la solution idéale : elle limite le risque d'encéphalopathie sans compromettre une éventuelle transplantation hépatique.

5. La dérivation porto-systémique transhépatique (TIPS)

La mise en place par voie transjugulaire d'une prothèse expansive mettant en communication au travers du parenchyme hépatique le système veineux sus-hépatique et le système porte est probablement vouée à un développement rapide. Son indication principale est l'HTP sévère avant transplantation.

RECOMMANDATIONS

Le dépistage des lésions hépato-biliaires doit être réalisé dès la naissance et son traitement par l'AUDC doit être mis en œuvre précocement. À l'inverse de la biopsie hépatique, l'échographie doit être systématique. Ce terrain justifie une vigilance particulière vis-à-vis de la toxicité (gastrique et hépatique) de certains médicaments. 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, et à long terme par la transplantation.

Annexe. Grades des recommandations retenus par l'ANAES pour les études thérapeutiques.

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 -Essais comparatifs de forte puissance -Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés -Analyse de décision basée sur des études bien menées
B Présomption scientifique	Niveau 2 -Essais comparatifs randomisés de faible puissance -Études comparatives non randomisées bien menées -Études de cohorte
C Faible niveau de preuve	Niveau 3 -Études cas-témoins Niveau 4 -Études comparatives comportant des biais importants -Études rétrospectives -Séries de cas

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 »